

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
**«Βιολογία της Αναπαραγωγής-Βιοδείκτες στη Μαιευτική
και Γυναικολογία-Περιγεννητική Ιατρική»**

Διευθυντής: Καθηγητής, ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ, M.D., Dr Med (LMU Munich),
F.C.O.G. (S.A.)

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
**«Διατήρηση γονιμότητας σε γυναίκες με καρκίνο του
τραχήλου – Βιβλιογραφική ανασκόπηση»**

ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ Θ. ΜΠΑΚΑΛΑΚΟΥ
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΙΑΤΡΟΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ – ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΛΑΡΙΣΑ
Οκτώβριος 2019

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«Βιολογία της Αναπαραγωγής-Βιοδείκτες στη Μαιευτική
και Γυναικολογία-Περιγεννητική Ιατρική»**

Διευθυντής: Καθηγητής, ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ, M.D., Dr Med (LMU Munich),
F.C.O.G. (S.A.)

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Διατήρηση γονιμότητας σε γυναίκες με καρκίνο του
τραχήλου – Βιβλιογραφική ανασκόπηση»**

ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ Θ. ΜΠΑΚΑΛΑΚΟΥ

ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΙΑΤΡΟΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ – ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΛΑΡΙΣΑ

Οκτώβριος 2019

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

1^{ος} Εξεταστής: Αλέξανδρος Ι. Δαπόντε, M.D., Dr Med (LMU Munich),
F.C.O.G. (S.A.)

Καθηγητής Μαιευτικής – Γυναικολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

2^{ος} Εξεταστής: Αντώνιος Γκαράς

Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής – Γυναικολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

3^{ος} Εξεταστής: Χριστίνα Μεσσήνη

Λέκτορας Μαιευτικής – Γυναικολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

Ευχαριστίες

Όλο αυτό το διάστημα κατά το οποίο εργάστηκα πάνω στη διπλωματική μου εργασία, ήμουν τυχερή να δεχτώ την υποστήριξη και πολύτιμη βοήθεια πολλών ανθρώπων που βοήθησαν σημαντικά, ο καθ' ένας με τον δικό του τρόπο στο έργο αυτό.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα της διπλωματικής εργασίας, κ. Αλέξανδρο Ι. Δαπόντε, Καθηγητή Μαιευτικής – Γυναικολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, που μου έδωσε τη δυνατότητα να εργαστώ κάτω από την καθοδήγησή του και για την πολύτιμη βοήθειά του στο έργο αυτό. Του χρωστώ ένα ιδιαίτερο ευχαριστώ που μου έδωσε την ευκαιρία, προσφέροντας μου ένα τόσο ενδιαφέρον και σημαντικό θέμα. Το εκτιμώ βαθιά και τον ευχαριστώ θερμά.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω και τα υπόλοιπα μέλη της εξεταστικής επιτροπής της διπλωματικής μου εργασίας, τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Αντώνιο Γκαρά και την Λέκτορα κ. Χριστίνα Μεσσήνη, του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την προσεκτική ανάγνωση της εργασίας μου και τις σωστά επιμελημένες και πολύτιμες υποδείξεις τους.

Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω όλους τους υπόλοιπους καθηγητές οι οποίοι είχα την τύχη να με διδάξουν κατά τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μαθημάτων. Η γνώση που κέρδισα είναι πραγματικά σημαντική και υπήρξε πηγή έμπνευσης για ετούτη την εργασία.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και όλους τους κοντινούς μου ανθρώπους οι οποίοι με υποστήριξαν και ενθάρρυναν στο να ολοκληρώσω αυτή την εργασία. Χάρη στην ηθική τους συμπαράσταση κατέστη δυνατή η ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής μου εργασίας.

Μπακαλάκου Ευαγγελία

Για τους αγαπημένους μου γονείς.

Για όλη την υποστήριξη και την ενθάρρυνση και για όλη την αγάπη σας,

Σας ευχαριστώ βαθιά

Περίληψη

Εισαγωγή: Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας προσβάλλει αρκετές γυναίκες ανά τον κόσμο και ένα σημαντικό ποσοστό αυτών βρίσκεται σε αναπαραγωγική ηλικία. Οι γυναίκες με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν θα πρέπει να αναζητήσουν μεθόδους και θεραπείες όχι μόνο για την αντιμετώπιση της νόσου, αλλά και προς διατήρηση της γονιμότητάς τους.

Σκοπός: Σκοπός της παρακάτω μελέτης είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση καθώς και η αξιολόγηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας και των διαφόρων πηγών που χρησιμοποιήθηκαν προκειμένου να παρατηρηθούν επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του καρκίνου του τραχήλου αλλά και διαθέσιμες μέθοδοι για τη διατήρηση της γονιμότητας, όπως αυτές έχουν καταγραφεί μέχρι τώρα.

Μέθοδος: Τα δεδομένα συλλέχθηκαν από διάφορες επιστημονικές δημοσιεύσεις με επίκεντρο τη γυναικολογία, την ογκολογία, την μαιευτική και την αναπαραγωγική ιατρική. Τα διάφορα στοιχεία αναλύθηκαν, αξιολογήθηκαν και παρατίθενται στη μελέτη αυτή.

Αποτελέσματα: Το συχνότερο αίτιο για την εμφάνιση του καρκίνου του τραχήλου είναι η λοίμωξη με τον HPV ίο. Η προτιμότερη χειρουργική αντιμετώπιση είναι η ριζική τραχηλεκτομή όταν το ζητούμενο είναι η διατήρηση της γονιμότητας. Ο προτιμότερη μέθοδος υποβοηθούμενης αναπαραγωγής είναι η κρυοσυντήρηση εμβρύων ή ωαρίων εάν δεν υπάρχει σύντροφος.

Συμπέρασμα: Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας θα μπορούσε να αποφευχθεί πλήρως με τον μαζικό εμβολιασμό του πληθυσμού με τη χρήση του εμβολίου κατά του HPV ιού. Συνεχώς έρχονται στο προσκήνιο νέες μέθοδοι που μπορούν να αυξήσουν ακόμη περισσότερο τη διατήρηση της γονιμότητας μίας γυναίκας μετά τη διάγνωση με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Στο μέλλον, όλο και περισσότερες γυναίκες θα είναι δυνατόν να αποκτήσουν οικογένεια χωρίς να επιβαρύνεται το ογκολογικό αποτέλεσμα.

Abstract

Introduction: Many women worldwide are affected from cervical cancer and high percentage of them are during their reproductive years. Women with cervical cancer that wish to have children should seek therapeutic methods not only for cancer treatment but for fertility preservation as well.

Aim: The aim of the following project is the case review and the evaluation of the available literature and the various sources that are presented, so as to observe the epidemiological characteristics of cervical cancer and the available methods for maintaining fertility, as they have been recorded so far.

Methods: Data were collected from various scientific publications focusing on gynecology, oncology, obstetrics and reproductive medicine. The various elements were analyzed, evaluated and presented in this report.

Results: The most common cause of cervical cancer is HPV infection. The most preferred surgical approach is radical trachelectomy when the objective is to maintain fertility. The preferred method of assisted reproduction is the cryopreservation of embryos or oocytes if there is no partner.

Conclusion: Cervical cancer could be completely avoided by mass vaccination of the population using the HPV vaccine. New methods are constantly coming to the fore that can further increase a woman's fertility after being diagnosed with cervical cancer. In the future, more and more women will be able to have a family without a burden being put on the oncological outcome.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΙΝΑΚΕΣ	x
ΣΧΗΜΑΤΑ	xi
ΕΙΚΟΝΕΣ	xii
ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ	xiii
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
1.1 ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ	1
1.2 Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΔΙΑΤΗΡΙΣΗΣ ΤΗΣ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ	1
2. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	4
2.1 Ο ΤΡΑΧΗΛΟΣ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ	4
3. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ	5
3.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ	5
3.2 ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ.....	6
3.3 ΑΙΤΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ	8
3.4 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ	11
3.5 ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ	15
3.6 ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ	16
3.7 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ	23
3.8 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ	27
3.8.1 ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΓΙΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ...	27
3.8.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΙΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ..	28
3.8.3 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ	30
3.8.4 ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ	36
4. ΜΕΘΟΔΟΙ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ	37

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	44
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	45

ΠΙΝΑΚΕΣ – ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πίνακας 1. Σύστημα ταξινόμησης κατά Bethesda (Melnikow et al., 2018)	8
Πίνακας 2. Σχετική συμβολή διάφορων τύπων HPV σε προκαρκινικές αλλοιώσεις (Hartwig et al., 2015)	10
Πίνακας 3. Σχετική συμβολή τύπων HPV παγκοσμίως σε τραχηλικές αλλοιώσεις με θετικό αποτέλεσμα για HPV DNA (Serrano et al., 2015)	10
Πίνακας 4. Σταδιοποίηση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας – FIGO, 2018 (Bhatla et al., 2018)	25

ΣΧΗΜΑΤΑ – ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Σχήμα 1. Παράγοντες κινδύνου για την δημιουργία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (Farghaly, 2019)	15
Σχήμα 2. Βήματα κατά τη διαχείριση του παθολογικού τεστ Παπανικολάου σύμφωνα με τη Διεθνή Ομοσπονδία Γυναικολογίας και Μαιευτικής (FIGO) (Benedet et al., 2000)	17

ΕΙΚΟΝΕΣ – ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Εικόνα 1. Ανατομία του τραχήλου της μήτρας (Moore et al., 2006)	4
Εικόνα 2. Τράχηλος της μήτρας με φυσιολογική μορφολογία, χαμηλού και υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις και καρκίνωμα (δεξιόστροφα). (IPPF, 2018) ...	5
Εικόνα 3. Στάδια καρκινογένεσης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. (CDC, 2015)	7
Εικόνα 4. Μικροσκοπική εικόνα του HPV ιού. (Janicek and Averette, 2001)	9
Εικόνα 5. Κολποσκοπική εικόνα φυσιολογικού τραχήλου (Usatine et al., 2013)	19
Εικόνα 6. Κολποσκοπική εικόνα με άτυπα πλακώδη κύτταρα, δεν μπορεί να αποκλειστεί high-grade ενδοεπιθηλιακή βλάβη (ASC-H) (Apgar et al., 2013)	19
Εικόνα 7 (a,b). Προχωρημένος καρκίνος του τραχήλου, Μαγνητική Τομογραφία πριν και μετά το πέρας της ακτινοθεραπείας (Bourgioti et al., 2016a)	22
Εικόνα 8 (a,b). Καρκίνος του τραχήλου, απεικόνιση με απλό υπέρηχο και χρήση Doppler (Haldorsen et al., 2019)	22
Εικόνα 9. Κωνοειδής εκτομή του τραχήλου (Plante, 2019)	30
Εικόνα 10. Ριζική κολπική τραχηλεκτομή και περίδεση του τραχήλου (Plante, 2019).....	32

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ

ΗΠΑ	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
ASCUS	Atypical squamous cells of undetermined significance
CEA	Carcinoembryonic antigen
CIN	Cervical intraepithelial neoplasia
CT	Computed tomography
DNA	Deoxyribonucleic acid
ESGO	European Society of Gynecological Oncology
ESP	European society of pathology
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
HIV	Human immunodeficiency virus
HPV	Human papillomavirus
HSIL	High-grade squamous intraepithelial lesion
HSV	Herpes simplex virus
IVF	In vitro fertilization
IVM	In vitro maturation
LEEP	Loop electrical excision procedure
LLETZ	Loop electrosurgical excision procedure
LSIL	Low-grade squamous intraepithelial lesion
miRNA	MicroRNA
MRI	Magnetic resonance imaging
NCCN	National comprehensive cancer network
PET	Positron emission tomography
RVT	Radical vaginal trachelectomy
TPA	Tissue plasminogen activator

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Η υπογονιμότητα σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας αποτελεί διαταραχή της υγείας του ανθρώπου και χρήζει ειδικής αντιμετώπισης. Ορίζεται ως ασθένεια του αναπαραγωγικού συστήματος και ως αδυναμία φυσιολογικής σύλληψης μετά από 12 μήνες ελεύθερων σεξουαλικών επαφών. Η δυνατότητα τεκνοποίησης και η δημιουργία οικογένειας θεωρούνται δικαίωμα του κάθε ανθρώπου.

Παγκοσμίως το ποσοστό των γυναικών που αντιμετωπίζουν προβλήματα υπογονιμότητας για οποιονδήποτε λόγο κυμαίνεται στο 6-16% (Mascarenhas et al., 2012). Η χώρα μας εμφανίζεται να έχει αρκετά χαμηλότερο ποσοστό γονιμότητας (1.35 γεννήσεις ανά γυναίκα) σε σχέση με άλλες χώρες της ευρωπαϊκής ένωσης, όπως για παράδειγμα η Σουηδία (1.78 γεννήσεις ανά γυναίκα) ή η Ιρλανδία (1.77 γεννήσεις ανά γυναίκα (Kokkinidis, 2019) αλλά γενικότερα τα ποσοστά παγκοσμίως εμφανίζουν πτωτική τάση (TheWorldBank, 2019).

1.2 Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΔΙΑΤΗΡΙΣΗΣ ΤΗΣ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ

Η διατήρηση της γονιμότητας σε γυναίκες με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είναι ένα θέμα το οποίο για το οποίο η ιατρική επιστήμη έχει εκφράσει αυξανόμενο ενδιαφέρον τις τελευταίες δεκαετίες. Με την ανακάλυψη νέων μεθόδων διάγνωσης, θεραπείας και αντιμετώπισης του καρκίνου αλλά και νέων τρόπων διατήρησης της γονιμότητας σε γυναίκες που αντιμετωπίζουν μία τέτοια κατάσταση, προκύπτουν και νέα ερωτήματα που δεν αφορούν μόνο στον θεράποντα ιατρό αλλά και στις γυναίκες τις ίδιες.

Καθώς το προσδόκιμο ζωής βελτιώνεται, προκύπτουν και ηθικά ερωτήματα σχετικά με την επίδραση της θεραπείας του καρκίνου στη γονιμότητα των γυναικών αυτών. Τα ποσοστά επιβίωσης τα τελευταία χρόνια αυξάνονται όλο και περισσότερο, επομένως όλο και περισσότερες γυναίκες αποκτούν την προσδοκία απόκτησης οικογένειας. Επομένως, ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να συζητά και να γνωρίζει πόσο σημαντική είναι η επιλογή της διατήρησης της γονιμότητας για την ασθενή του από την πρώτη ακόμη συνάντησή τους (Lee et al., 2006).

Σύμφωνα με τις οδηγίες από το NCCN, όλες οι γυναίκες οι οποίες βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία, θα πρέπει να συμβουλευονται τον γιατρό τους μόλις 24 ώρες μετά την αρχική διάγνωση. Επίσης, θα πρέπει να συμβουλευονται έναν επαγγελματία ο οποίος μπορεί να τις βοηθήσει σχετικά με την καθοδήγηση που θα χρειαστούν όσον αφορά στον ψυχολογικό τομέα της ζωής τους. Επίσης, ο ειδικός σχετικά με την διατήρηση της γονιμότητας θα πρέπει να τις κατευθύνει πριν, κατά τη διάρκεια αλλά και μετά το πέρας της θεραπείας τους. Θα πρέπει να γνωρίζουν αναλυτικά την επίδραση της θεραπείας στη γονιμότητά τους, να τους γίνει γνωστό πως θα πρέπει να αποφύγουν μία εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας αλλά και την επίδραση της θεραπείας στη σεξουαλικότητά τους (NCCN, 2019).

Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν όταν πρόκειται να γίνει χρήση των μεθόδων διατήρησης της γονιμότητας. Θα πρέπει σίγουρα να εκτιμούνται η ηλικία και η οικογενειακή κατάσταση της ασθενούς αλλά και οι θρησκευτικές ή ηθικές αντιρρήσεις για μεθόδους όπως η κρυοσυντήρηση εμβρύων, οι οποίες γεννούν επιπλέον ηθικούς φραγμούς. Σημαντικοί παράγοντες επίσης είναι ο τύπος κακοήθειας και το είδος της θεραπείας που θα χρησιμοποιηθεί αλλά και το ποσοστό του κινδύνου προς το όφελος της καθυστέρησης της θεραπείας καθώς και η πρόγνωση της ασθενούς μετά την διαδικασία αυτή. Απαιτείται ευαισθητοποίηση σχετικά με την ψυχο-κοινωνική και ψυχο-σεξουαλική κατάσταση που μπορεί να βρεθεί η ασθενής με καρκίνο. Έχει παρατηρηθεί ότι οι επιλογές των καρκινοπαθών σχετικά με την απόκτηση παιδιών μπορούν να αλλάξουν σε σχέση με τις επιλογές τους πριν διαγνωσθούν με την ασθένεια αυτή (Browne et al., 2008).

Η απώλεια της γονιμότητας για τις γυναίκες αυτές δεν ισοδυναμεί με ανικανότητα να φέρουν στον κόσμο τα δικά τους παιδιά, αλλά μπορεί να επηρεάσει την σεξουαλικότητα, την ταυτότητα τους μέσα στο γάμο, τις προσδοκίες και την επιδίωξη δημιουργίας οικογένειας με τους συντρόφους τους. Φαίνεται ότι ασθενείς που είναι σωστά και εκτενώς ενημερωμένες, είναι πιο πιθανό να υποβληθούν σε θεραπείες για διατήρηση της γονιμότητας (Carter et al., 2005).

Σύμφωνα με τις επίσημες οδηγίες του NCCN, ο θεράπωντας υποχρεούται να ενημερώσει τις ασθενείς και να τις παραπέμψει σε έναν εξειδικευμένο γυναικολόγο ο οποίος ασχολείται με την αναπαραγωγική ιατρική καθώς και ενδοκρινολόγο. Η ενημέρωση αυτή θα πρέπει να γίνεται σε όλες τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας οι οποίες υπόκεινται σε πιθανή τοξική για τις γονάδες χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία. Επίσης, είναι πολύ σημαντικό όλες οι οδηγίες αυτές να είναι διαθέσιμες και σε ηλεκτρονική μορφή στο διαδίκτυο, καθώς αυτό αποτελεί πλέον μία μορφή μετάδοσης πληροφοριών οι οποία είναι πιο διαδεδομένη και προσιτή ανάμεσα στις γυναίκες αυτές, αφού συνήθως βρίσκονται έως την ηλικία των 39 ετών (NCCN, 2019).

Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι νεαρότερες γυναίκες οι οποίες δεν είχαν προλάβει να τεκνοποιήσουν, παρουσίασαν περισσότερα προβλήματα όσον αφορά την ποιότητα ζωής τους αργότερα. Σε αυτές τις γυναίκες φαίνεται πως εμφανίζονται περισσότερα ψυχολογικά προβλήματα όπως άγχος και ανησυχία σχετικά με αρκετούς παράγοντες τις ζωής τους, τα οικονομικά τους, την εργασία τους αλλά και την εικόνα που είχαν για τον εαυτό τους.

Ένα άλλο ζήτημα που προέκυψε είναι πως οι γυναίκες οι οποίες έρχονται αντιμέτωπες με υπογονιμότητα ή πλήρη απώλεια της γονιμότητάς τους λόγω του καρκίνου, μπορεί ακόμη και αν δεν είχαν σκεφτεί την τεκνοποίηση στο άμεσο μέλλον τους, να αναθεωρήσουν. Ενδέχεται να αλλάξουν την άποψή τους σχετικά με τη σημασία που η γονιμότητα είχε αρχικά για εκείνες και να αισθανθούν αμφιβολία για την επιλογή τους να μην χρησιμοποιήσουν τεχνικές διατήρησης της γονιμότητας (Knobf, 2006).

Επιπλέον, η επιτυχής τεκνοποίηση ή ακόμη και μόνο η δυνατότητα της τεκνοποίησης σαν πιθανή επιλογή, φαίνεται να ασκούν θετική επίδραση στην ποιότητα ζωής τους. Οι γυναίκες αυτές αναφέρουν συναισθήματα χαράς,

ευγνωμοσύνης και αίσθηση κανονικότητας στη ζωή τους, καθώς και βελτίωση της ποιότητας ζωής από τη στιγμή που καταφέρνουν να γίνουν μητέρες (Nightingale et al., 2011). Είναι εμφανές λοιπόν ότι τεκνοποίηση είναι ένας πολύ σημαντικός παράγοντας που συμβάλει στην ολοκλήρωση ενός ανθρώπου σωματικά αλλά και ψυχικά. Οι γυναίκες αυτές μπορούν να αισθανθούν εξίσου φυσιολογικές με τον υπόλοιπο υγιή πληθυσμό και όχι περιθωριοποιημένες από το υπόλοιπο κοινωνικό σύνολο.

Γίνεται κατανοητό άρα το πόσο σημαντική είναι η ενημέρωση των γυναικών αυτών και η πλήρης κατανόηση των επιλογών που έχουν και των αποφάσεων που πρέπει να πάρουν. Σε μια δύσκολη συναισθηματικά για εκείνες κατάσταση, όπου θα πρέπει να σκεφτούν ακόμη και το ενδεχόμενο του επικείμενου θανάτου τους, ακόμη κι αν ο γιατρός τους είναι απολύτως καθησυχαστικός, θα πρέπει να λάβουν σοβαρές αποφάσεις για τη ζωή τους που ίσως να μην είχαν βρεθεί ποτέ αντιμέτωπες μέχρι εκείνη τη στιγμή.

Αυτός είναι ένας από τους σημαντικότερους ρόλους που θα πρέπει να αναλάβει ο ιατρός ο οποίος διαχειρίζεται περιπτώσεις γυναικών με καρκίνο. Σε κάποιες μελέτες έχει αναφερθεί πως μόνο το 50% των γυναικών θυμούνται να ερωτήθηκαν για τη επιθυμία διατήρησης γονιμότητας και περίπου το 24% των γυναικών αναφέρει πως δεν είχε ποτέ κάποια συζήτηση σχετικά με τη διατήρηση γονιμότητας με τον γιατρό τους. Αντιθέτως όμως, φαίνεται πως είναι πολύ σημαντικό να γίνεται συζήτηση προς αναζήτηση τρόπων διατήρησης της γονιμότητας, και ο τρόπος και η ποιότητα της συζήτησης αυτής επηρεάζει σημαντικά τις γυναίκες. Η ικανότητα του θεραπευτή να μεταδώσει τις νέες πληροφορίες, να απαντήσει σε ερωτήματα και να εξηγήσει αναλυτικά τις διαδικασίες που πρόκειται να ακολουθήσουν, βοηθάει σε πολύ μεγάλο βαθμό τις ασθενείς σχετικά με τις αποφάσεις που έχουν να πάρουν (Lee et al., 2006)

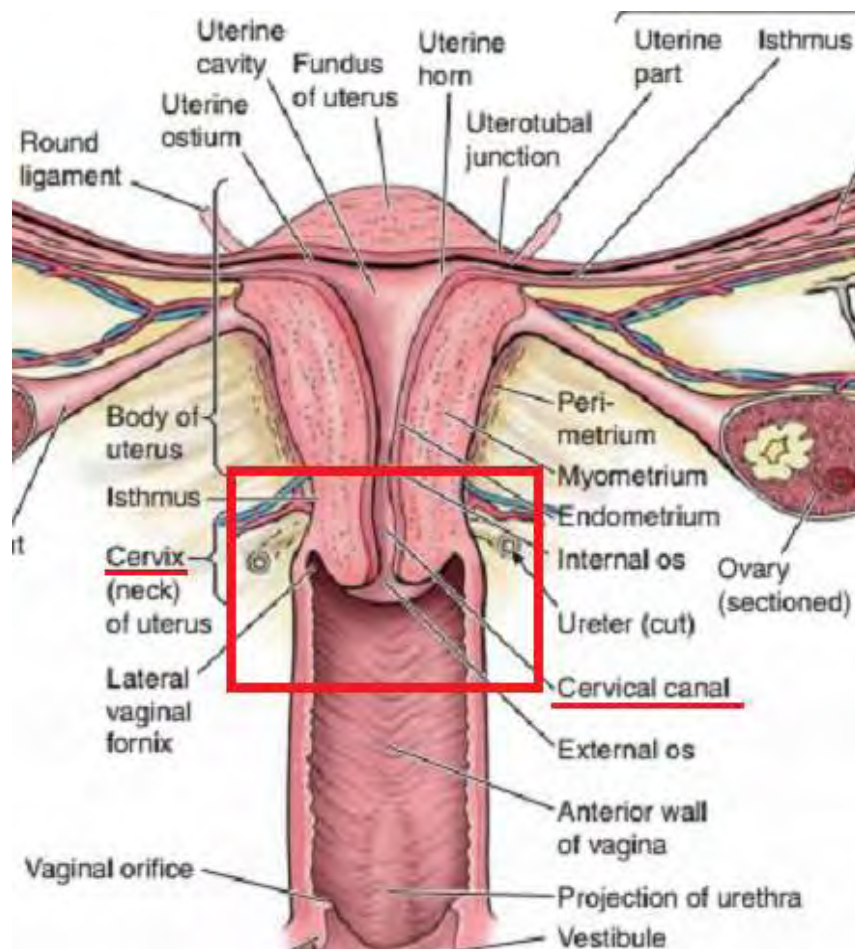
1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

2.1 Ο ΤΡΑΧΗΛΟΣ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Η μήτρα είναι ένα από τα αναπαραγωγικά όργανα της γυναίκας. Αποτελείται από τον τράχηλο, τον ισθμό και το σώμα. Ο τράχηλος βρίσκεται στο κατώτερο τμήμα της μήτρας και αποτελείται από ινομυώδη ιστό κυλινδρικού σχήματος. Έχει μήκος περίπου 2-3 εκατοστά. Αποτελείται από την υπερκολπική και την ενδοκολπική μοίρα. Η τελευταία προβάλλει μέσα στον κόλπο και σχηματίζει τους κολπικούς θόλους.

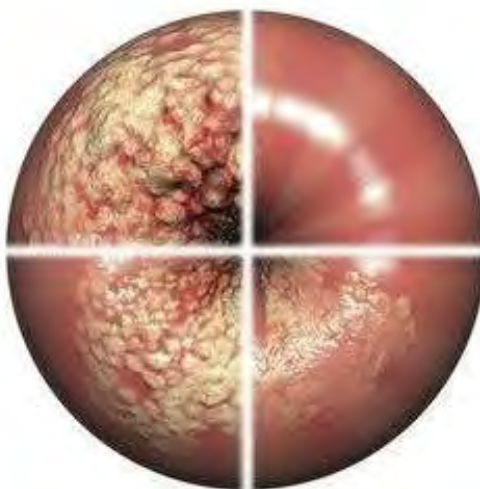
Στην ενδοκολπική μοίρα ο τράχηλος καλύπτεται με πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο, όμοιο με αυτό του κόλπου. Ο ενδοτραχηλικός αυλός καλύπτεται από κυλινδρικό επιθήλιο. Στο τμήμα αυτό του τραχήλου παρατηρούνται κρύπτες ή πτυχές οι οποίες παρουσιάζουν εκκριτική δραστηριότητα. Από τους αδένες του τραχήλου παράγεται βλέννη η οποία παίζει ρόλο στην άμυνα της περιοχής έναντι στην είσοδο παθογόνων μικροοργανισμών προς την μήτρα και τις σάλπιγγες.

Το έξω τραχηλικό στόμιο έχει διάμετρο περίπου 4 χιλιοστά αλλά μπορεί να φτάσει και τα 6 χιλιοστά περίπου σε πολύτοκες γυναίκες (Kurman, 2013).



Εικόνα 1. Ανατομία του τραχήλου της μήτρας (Moore et al., 2006)

2. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ



Εικόνα 2. Τράχηλος της μήτρας με φυσιολογική μορφολογία, χαμηλού και υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις και καρκίνωμα (δεξιόστροφα). (IPPF, 2018)

Υπάρχουν διάφορα αίτια που μπορούν να προκαλέσουν υπογονιμότητα σε μια γυναίκα. Ένα από αυτά, το οποίο θα αναλυθεί περεταίρω στη συνέχεια, είναι και ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας. Ακολουθεί μια επιμέρους ανάλυση της νόσου, όσον αφορά στην παθογένεση, στα αίτια και στην έκφανση της νόσου, καθώς και η διαθέσιμες θεραπείες όπως η κωνοειδής εκτομή, πιθανές επιπλοκές όπως η στένωση του τραχήλου, ούτως ώστε να γίνει πιο κατανοητό πως αυτό μπορεί να οδηγήσει μια γυναίκα στην υπογονιμότητα. Επίσης, αναλύονται η επιδημιολογία της νόσου αλλά και επιμέρους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την κατάσταση αυτή.

3.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας, πάνω από 300.000 γυναίκες πεθαίνουν κάθε χρόνο από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Κάθε λεπτό, μία γυναίκα διαγιγνώσκεται με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας παγκοσμίως. Κάθε δύο λεπτά καταγράφεται και ένας θάνατος λόγω του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Σύμφωνα με το εθνικό σύστημα υγείας των ΗΠΑ, 500.000 νέες περιπτώσεις καταγράφονται ετησίως. Το 80% αυτών βρίσκεται σε αναπτυσσόμενες χώρες (Rebecca Chasan 2019).

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί μείζονα αιτία θανάτου για πολλές γυναίκες ανά τον κόσμο και ένα σημαντικό ποσοστό αυτών βρίσκεται σε αναπαραγωγική ηλικία. Είναι ο δεύτερος συχνότερος καρκίνος γυναικείων γενετικών οργάνων μετά τον καρκίνο ωοθηκών και αποτελεί το 4% του συνόλου των καρκίνων που διαγιγνώσκονται στις γυναίκες. Στην Ευρώπη, σχεδόν το 1% των γυναικών θα αναπτύξουν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας κατά τη διάρκεια ζωής τους. Είναι κατανοητό επομένως ότι αποτελεί ένα αίτιο άξιο προσοχής και αναφοράς και ο επιπολασμός της νόσου στον γυναικείο πληθυσμό είναι σημαντικός.

Η επίπτωση της νόσου ποικίλει. Φαίνεται να είναι μεγαλύτερη σε αναπτυσσόμενα κράτη σε σχέση με τις χώρες του αναπτυγμένου κόσμου. Εννέα στις δέκα γυναίκες οι οποίες χάνουν τη ζωή τους λόγω του καρκίνου του τραχήλου βρίσκονται σε αναπτυσσόμενες χώρες. Η διαφορά αυτή αγγίζει το 33-77% (WHO, 2019). Στην Ελλάδα καταγράφονται ετησίως 580 νέα περιστατικά και 240 θάνατοι οι οποίοι αποδίδονται στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (Boyle and Ferlay, 2005).

Ο μέσος όρος ηλικίας είναι τα 52 έτη, αλλά τα τελευταία χρόνια φαίνεται να υπάρχει μία αύξηση σε γυναίκες μικρότερης ηλικίας. Είναι ο δεύτερος σε συχνότητα καρκίνος σε νεαρές γυναίκες (14-45 χρόνων). (Siegel et al., 2011)

Περίπου 45% των γυναικών διαγιγνώσκονται στα αρχικά στάδια του καρκίνου του τραχήλου. Σε αυτό το ποσοστό το πενταετές προσδόκιμο ζωής ανέρχεται στο 92% με κατάλληλη αντιμετώπιση και θεραπεία. Εάν ο καρκίνος του τραχήλου έχει διηθήσει παρακείμενα όργανα ή λεμφαδενικούς ιστούς, τότε το πενταετές προσδόκιμο ζωής μειώνεται στο 56%. Σε περίπτωση απομακρυσμένων μεταστάσεων μόνο το 17% θα καταφέρει να φτάσει στην πενταετή επιβίωση.

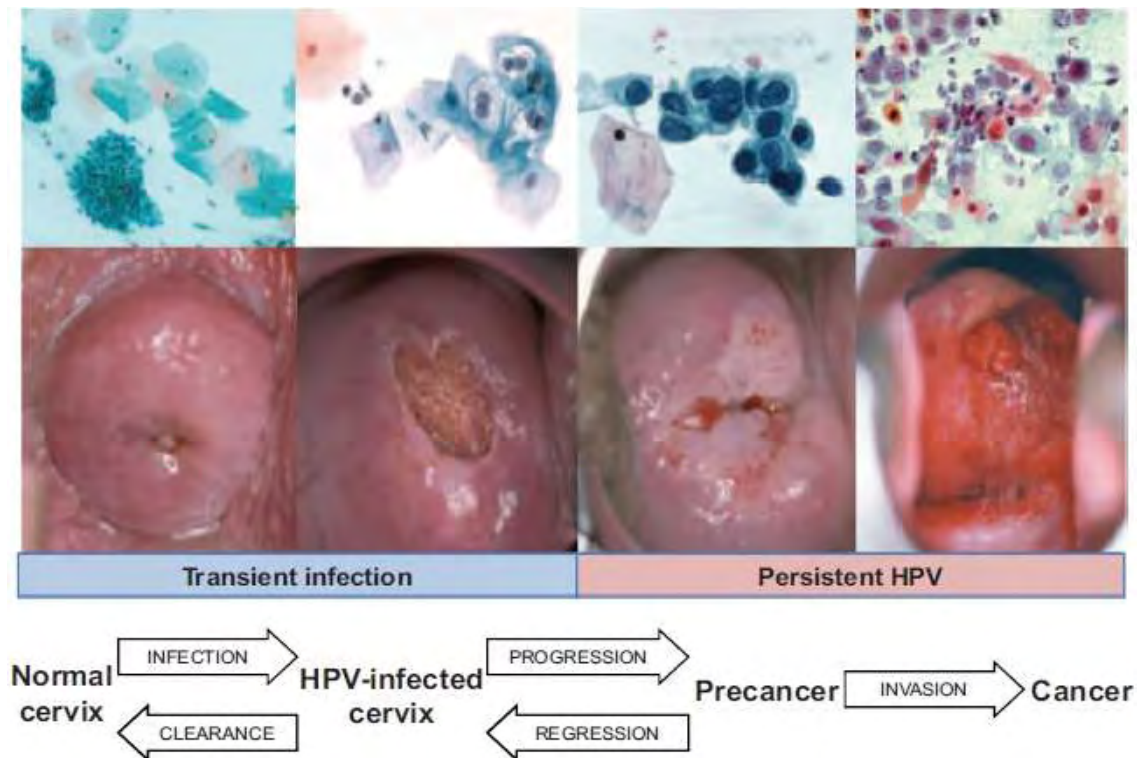
Φαίνεται λοιπόν πως ποσοστό των γυναικών που διαγιγνώσκονται στα αρχικά στάδια και θα αναζητήσουν διατήρηση της γονιμότητάς τους είναι αρκετά υψηλό. Επομένως, γίνεται εμφανής η ανάγκη για πρόσβαση των γυναικών αυτών σε σωστή ενημέρωση και κατάλληλη αντιμετώπιση, μιας και μιλάμε για ένα αρκετά σημαντικό κομμάτι του πληθυσμού (ASCO, 2019).

3.2 ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Συνήθως οι όγκοι ξεκινούν από τη μεταβατική ζώνη όπου αναπτύσσεται αργά για πολλά χρόνια. Αρχικά υπάρχουν δυσπλασίες ή προκαρκινικές βλάβες (CIN) και προοδευτικά αναπτύσσεται παθολογικός και ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός κυττάρων στη ζώνη μετάπλασης, όπου και προκύπτει ο καρκίνος του τραχήλου. Σχεδόν όλες οι περιπτώσεις καρκίνου του τραχήλου της μήτρας προκαλούνται από συγκεκριμένους τύπους του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) (Iatrakis, 2015).

Τα στάδια της καρκινογένεσης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας περιλαμβάνουν:

- A) Λοίμωξη HPV.
- B) Ανθεκτικότητα, αντί για απομόνωση και ίαση του ιού.
- Γ) Ανάπτυξη μιας high - grade πρόδρομης αλλοίωσης - προκαρκινική
- Δ) Εισβολή και δημιουργία του καρκινώματος.



Εικόνα 3. Στάδια καρκινογένεσης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. (CDC, 2015)

Κυτταρολογία

Στην κυτταρολογία του τραχήλου όταν γίνεται αναφορά σε προκαρκινωματώδεις βλάβες χρησιμοποιείται συνήθως το σύστημα ταξινόμησης CIN. Αφορά σε διαφορετικούς βαθμούς δυσπλασίας του τραχήλου με βαθμίδες 1,2 και 3 που αντιστοιχούν σε ήπια, μετρίου και σοβαρού βαθμού δυσπλασία (WHO, 2016).

Οι προκαρκινωματώδεις βλάβες του τραχήλου μπορούν επίσης να ταξινομηθούν σε LSILs (low-grade squamous intraepithelial lesions) ή HSILs (high-grade squamous intraepithelial lesions), δηλαδή χαμηλού ή υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις (Weidner et al., 2009).

Ένας άλλος όρος που συναντάται κατά την κυτταρολογία του τραχήλου είναι ο όρος ASCUS (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance), Άτυπα Πλακώδη Κύτταρα Απροσδιορίστου Σημασίας. Ο όρος αυτός εμφανίζεται σε περίπου 5-10% των αποτελεσμάτων των τεστ Παπανικολάου. Περιγράφεται σαν ελλιπής όρος και ο τρόπος διαχείρισης των γυναικών οι οποίες αποκομούν ένα τέτοιο αποτέλεσμα δεν είναι εντελώς ξεκάθαρος (Iavazzo et al., 2012).

Όλοι οι παραπάνω όροι συμπεριλαμβάνονται σε ένα σύστημα ταξινόμησης που ονομάζεται Bethesda το οποίο δεν περιλαμβάνει μόνο προκαρκινωματώδεις βλάβες αλλά και καρκινώματα. Το σύστημα αυτό δημιουργήθηκε με σκοπό να συγκεντρώσει τα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά με έναν κατανοητό και εύκολα

προσβάσιμο τρόπο, ούτως ώστε να είναι πιο εύκολη μια παγκόσμια ενοποίηση της κλινικής διαχείρισης για αυτές τις αλλοιώσεις. Απεικονίζεται στον παρακάτω πίνακα:

Acronym	Description
ASC-US	Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance
ASC-H	Atypical Squamous Cells – cannot exclude HSIL
LSIL	Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Includes human papillomavirus infection/mild dysplasia/CIN 1
HSIL	High-grade Squamous Intraepithelial Lesion Includes moderate and severe dysplasia, CIN2/3, and carcinoma <i>in situ</i>
AGC	Atypical Glandular Cells (specify endocervical or not otherwise specified [NOS])
---	Atypical Glandular Cells, favor neoplastic (specify endocervical or not otherwise specified [NOS])
AIS	Endocervical Adenocarcinoma In Situ
AdenoCa	Adenocarcinoma
SCC	Squamous Cell Carcinoma

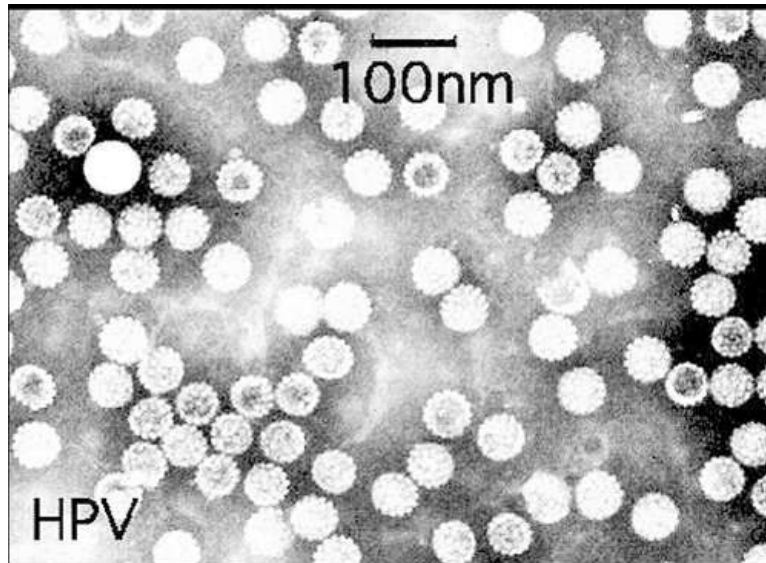
Πίνακας 1. Σύστημα ταξινόμησης κατά Bethesda (Melnikow et al., 2018)

Οι συχνότερες μορφές καρκίνου του τράχηλου της μήτρας περιλαμβάνουν τον επιθηλιακό τύπο καρκίνου, ο οποίος αποτελεί το μεγαλύτερο ποσοστό, δηλαδή περίπου 90% των περιπτώσεων. Δεύτερο σε συχνότητα είναι το αδenoκαρκίνωμα, με ποσοστό περίπου 10%. Άλλοι ιστολογικοί τύποι που μπορεί να προκύψουν, όπως το μικροκυτταρικό καρκίνωμα, παρατηρούνται σε πολύ μικρό ποσοστό, λιγότερο από 1% των περιπτώσεων (Iatrakis, 2015).

Η κυτταρολογία του τραχήλου σε γυναίκες οι οποίες βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο μπορεί να μην είναι αξιόπιστη. Το διηθητικό καρκίνωμα μπορεί να υποδειχθεί εάν τα μορφολογικά του χαρακτηριστικά συμπίπτουν με HSIL ή εκτεταμένη CIN3. Στην κυτταρολογία μελετώνται επίσης στοιχεία τα οποία μπορούν να οδηγήσουν στην διάγνωση του καρκίνου πλακώδους επιθηλίου που είναι και ο συχνότερος τύπος. Αυτά μεταξύ άλλων μπορεί να είναι αιμορραγικά στοιχεία και νέκρωση των ιστών, κερατινοποίηση των κυττάρων, συχνές μιτώσεις και ανώμαλοι πυρήνες κυττάρων (Eurocytology, 2019).

3.3 ΑΙΤΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV).



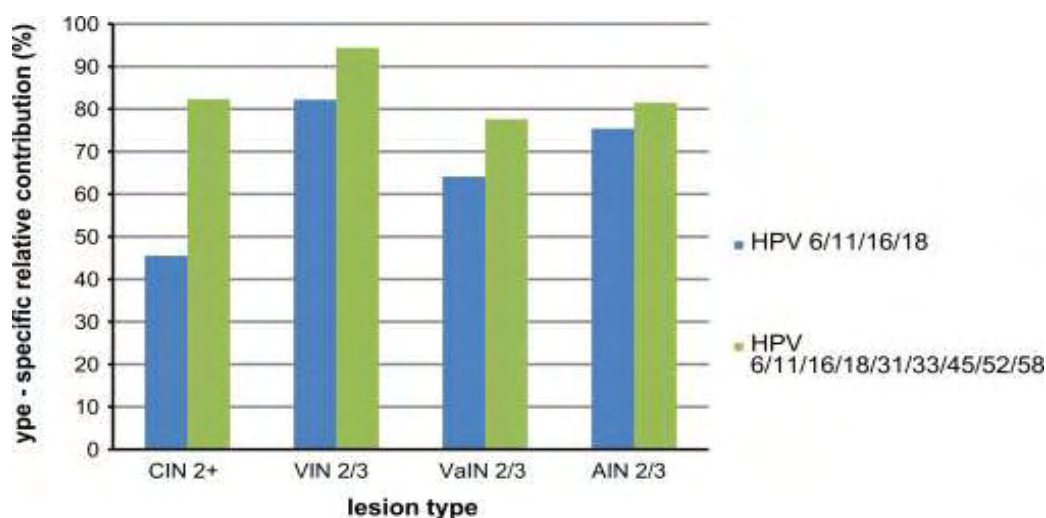
Εικόνα 4. Μικροσκοπική εικόνα του HPV ιού. (Janicek and Averette, 2001)

Σχεδόν όλες οι περιπτώσεις σχετίζονται με μακροχρόνια λοίμωξη με τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV). Ο HPV ιός αποτελείται από κυκλικό δίκλωνο DNA. Είναι ένας σχετικά μικρός σε μέγεθος ιός, ο οποίος έχει περίπου 8000 ζεύγη βάσεων και πιθανολογείται ότι υπάρχει εδώ και δεκάδες χιλιάδες χρόνια χωρίς ιδιαίτερες αλλαγές στη γενετική του διάταξη (Castellsague, 2008).

Υπάρχουν περισσότεροι από 100 τύποι HPV, από τους οποίους περισσότεροι από 40 μπορούν να μεταδοθούν σεξουαλικά. Μεταξύ αυτών, περίπου 15 θεωρούνται ικανοί να προκαλέσουν καρκίνο. Δύο από αυτούς, ο HPV-16 και HPV-18 προκαλούν περίπου το 70% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας παγκοσμίως (Rebecca Chasan 2019).

Κατά καιρούς, διάφορες επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες έχουν εστιάσει την προσοχή τους στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και κατά πόσο η ύπαρξή του σχετίζεται με τον HPV ιό. Με τη βοήθεια της μοριακής βιολογίας και ενσωματώνοντας τεχνικές μεγάλης ευαισθησίας, έχει εντοπιστεί μια ξεκάθαρη συσχέτιση σε σχεδόν 100% των καρκίνων του τραχήλου με τον HPV ιό (Castellsagué, 2008).

Όπως φαίνεται από τις μελέτες, 82% των προκαρκινικών αλλοιώσεων υπολογίζεται ότι σχετίζονται με τους HPV τύπους 16,18,31,33,45,52,58.



Πίνακας 2. Σχετική συμβολή διάφορων τύπων HPV σε προκαρκινικές αλλοιώσεις (Hartwig et al., 2015)

Η λοίμωξη από τον ιό HPV είναι πολύ συχνή, αλλά συνήθως απομακρύνεται από μόνη της (Schiffman et al., 2007). Οι ανθεκτικές λοιμώξεις από HPV, ωστόσο, μπορούν να προκαλέσουν κυτταρικές ανωμαλίες που μερικές φορές αναπτύσσονται σε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας αν δεν αντιμετωπιστούν (Rebecca Chasan 2019).

Για να υπάρξει μετάδοση του ιού απαιτείται σεξουαλική επαφή με κάποιο άλλο άτομο το οποίο φέρει τον ιό. Συναντάται συχνότερα σε γυναίκες ηλικίας 20-24 ετών και έπειτα φαίνεται σταδιακά να μειώνεται ο επιπολασμός σε μεγαλύτερες ηλικίες (Cox, 2006).

Στον παρακάτω πίνακα διακρίνεται αναλυτικά η υπολογισμένη συμβολή των τύπων του ιού για ορισμένες περιπτώσεις καρκίνου παγκοσμίως, σε γυναίκες οι οποίες παρουσίασαν θετική μελέτη DNA για την ταυτοποίηση του ιού.

HPV type	Female anogenital lesions	
	Cancer	
	Cervix (N = 8,977)	
	RC%	(95%CI)
Combined nine HPV types*	89.5	(88.8–90.1)
HPVs 16/18	70.8	(69.9–71.7)
HPVs 31/33/45/52/58	18.5	(17.7–19.4)
HPV 16	60.6	(59.6–61.6)
HPV 18	10.2	(9.6–10.9)
HPV 31	3.7	(3.3–4.1)
HPV 33	3.8	(3.5–4.3)
HPV 45	5.9	(5.4–6.4)
HPV 52	2.8	(2.5–3.2)
HPV 58	2.3	(2.0–2.6)
HPV 6	0.1	(0.1–0.2)
HPV 11	0.0	(0.0–0.1)
Other HPV types	10.5	(9.9–11.2)

Πίνακας 3. Σχετική συμβολή τύπων HPV παγκοσμίως σε τραχηλικές αλλοιώσεις με θετικό αποτέλεσμα για HPV DNA (Serrano et al., 2015).

Είναι σαφές λοιπόν, πως ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων έχει ένα ξεκάθαρο ρόλο στην παθογένεση του ιού. Μια εμμένουσα λοίμωξη με τον ιό η οποία δεν έχει καταφέρει να ιαθεί αναγνωρίζεται πλέον σαν παράγοντας ικανός να προκαλέσει προκαρκινικές αλλαγές πρώτα, και καρκίνο του τραχήλου της μήτρας μετέπειτα. Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί ότι παρ' όλο που οι λοιμώξεις με τον ιό είναι αρκετά συχνές, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας σπανίζει σε σύγκριση με τον συνολικό αριθμό των αναφερθέντων λοιμώξεων. Επομένως, ενώ υπάρχουν αρκετά στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η λοίμωξη με τον HPV ιό είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη του καρκίνου, δεν φαίνεται να είναι ο μόνος αιτιολογικός παράγοντας (Farghaly, 2019).

3.4 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Πρώτη σεξουαλική επαφή σε νεαρή ηλικία και Μεγάλος αριθμός ερωτικών συντρόφων

Έχει γίνει πλέον σαφές ότι η πρώτη σεξουαλική επαφή σε νεαρή ηλικία αλλά και ο μεγάλος αριθμός συντρόφων, είναι δύο παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας αλλά και των προκαρκινικών αλλοιώσεων που οδηγούν σε αυτόν. Αυτό συμβαίνει γιατί οι γυναίκες αυτές έρχονται πιο νωρίς και πιο συχνά σε επαφή με τον ιό και άρα οι πιθανότητες να νοσήσουν αυξάνουν. (Winer et al., 2006).

Μελέτες σχετικά με την χρήση προφυλακτικών μέσων κατά την σεξουαλική επαφή αναφέρουν ότι οι καρκίνος του τραχήλου της μήτρας φαίνεται να προκύπτει σε μικρότερο ποσοστό σε γυναίκες οι οποίες κάνουν χρήση των μέσων αυτών (Hogewoning et al., 2003).

Ελλιπής προληπτικός έλεγχος - Τεστ Παπανικολάου και εμβόλιο κατά του Ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ένας από τους τύπους καρκίνου οι οποίοι είναι εύκολο να συμπεριληφθούν σε προγράμματα πρόληψης, καθώς υπάρχουν δύο πολύ σημαντικά εργαλεία που βοηθάνε σημαντικά σ' αυτό. Αυτά είναι το τεστ Παπανικολάου και το εμβόλιο κατά του HPV. Ακόμη και σε γυναίκες οι οποίες υποβλήθηκαν σε τεστ Παπανικολάου μόνο μια φορά στη ζωή τους, ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου εμφανίζεται αισθητά μειωμένος (Peirson et al., 2013). Υπολογίζεται μάλιστα πως αν κάθε γυναίκα υποβαλλόταν σε τακτικό έλεγχο, οι θάνατοι οι οποίοι οφείλονται στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας θα μπορούσαν να αποφευχθούν σε ποσοστό που αγγίζει σχεδόν το 83% (Landy et al., 2016).

Γυναίκες οι οποίες δεν έχουν πρόσβαση στο τεστ Παπανικολάου ή δεν επιθυμούν να υποβληθούν σε αυτό, έχουν την δυνατότητα να χρησιμοποιήσουν το

τεστ ανίχνευσης του ιού HPV σε εξέταση ούρων (Leeman et al., 2017) ή να λάβουν δείγμα προς κυτταρολογική εξέταση με τη μέθοδο της αυτοληψίας (Gupta et al., 2018).

Μία ακόμη μέθοδος πρόληψης είναι η αυτοληψία. Με τη μέθοδο αυτή οι γυναίκες έχουν τη δυνατότητα να λάβουν οι ίδιες το δείγμα προς εξέταση, ούτως ώστε να γίνει ανίχνευση του HPV ιού ή άλλων σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων όπως τα χλαμύδια (Daponte et al., 2014). Φαίνεται πως η μέθοδος αυτή έχει αυξανόμενη εφαρμογή από τις ενδιαφερόμενες, καθώς αναιρεί ορισμένα μειονεκτήματα που προέκυπταν με τη χρήση άλλων μεθόδων, όπως η δύσκολη πρόσβαση στα ιατρικά κέντρα ή την δυσφορία της εξέτασης που αισθάνονται ορισμένες γυναίκες κατά την λήψη (Gupta et al., 2018).

Όσον αφορά στο εμβόλιο κατά του HPV, υπάρχει πλέον η δυνατότητα εμβολιασμού έναντι σε εννέα τύπους του ιού (6/11/16/18/31/33/45/52/58), οι οποίοι θεωρούνται από τους πιο συχνά υπαίτιους για την ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου (Guan et al., 2012). Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι το εμβόλιο αυτό είναι ικανό να αποτρέπει με ασφάλεια πάνω από το 95% των λοιμώξεων από τον ιό του HPV και συγκεκριμένα των τύπων 18 και 16 οι οποίοι έχει αποδειχτεί πως προκαλούν τις περισσότερες προκαρκινωματώδεις βλάβες (Harper and DeMars, 2017).

Επομένως, είναι κατανοητό πως οι γυναίκες οι οποίες δεν υποβλήθηκαν ποτέ στη ζωή τους σε κάποια από τις παραπάνω μεθόδους ανίχνευσης του ιού, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να νοσήσουν. Επίσης, γυναίκες οι οποίες δεν εμβολιάστηκαν, δεν είναι εφοδιασμένες με αντισώματα κατά του ιού και άρα είναι επίσης σε κίνδυνο μόλυνσης με τον ιό και επομένως αυξάνουν τις πιθανότητες τους να αναπτύξουν μελλοντικά καρκίνο του τραχήλου.

Μεγάλος αριθμός τοκετών (τρεις και περισσότεροι)

Δεν είναι ξεκάθαρο με ποιόν ακριβώς τρόπο μπορεί η πολυτοκία να συγκαταλεχθεί ανάμεσα στους παράγοντες κινδύνου. Έχουν προταθεί διάφορες θεωρίες, μερικές από τις οποίες μιλάνε για ορμονικές αλλαγές κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και της λοχείας που θα μπορούσαν να αλλάξουν τη σύσταση του τραχηλικού επιθηλίου, διατροφικές αλλαγές των γυναικών αυτών, διαφορές της ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ή ακόμη και απλός τραυματισμός του τραχήλου που μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια του τοκετού (Roura et al., 2016).

Φαίνεται όμως συγκρίνοντας τα επιδημιολογικά δεδομένα, ότι πράγματι υπάρχει συσχετισμός μεταξύ της πολυτοκίας και του καρκίνου του τραχήλου, αλλά και της Ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου (CIN) καθώς και των προκαρκινικών αλλοιώσεων, ακόμη και αν δεν είναι απολύτως κατανοητή η αιτιολογία της συσχέτισης αυτής (Jensen et al., 2013).

Κάπνισμα

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι το κάπνισμα αποτελεί έναν ακόμη μη αμελητέο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου της

μήτρας. Σε μελέτες βρέθηκε ότι η πιθανότητα για καρκίνο ήταν διπλάσια σε ασθενείς οι οποίες ήταν καπνίστριες σε σύγκριση με τις μη καπνίστριες (Sugawara et al., 2018). Επιπλέον, ο κίνδυνος φαίνεται να αυξάνεται σε εκείνες οι οποίες ξεκίνησαν το κάπνισμα σε μικρότερη ηλικία, όπως και σε εκείνες οι οποίες καπνίζουν μεγαλύτερο αριθμό τσιγάρων ανά ημέρα. Σε γυναίκες οι οποίες ήταν παθητικά καπνίστριες παρατηρήθηκε επίσης αυξημένος κίνδυνος. Από την άλλη, η συσχέτιση αυτή επιβεβαιώνεται και από το γεγονός ότι οι γυναίκες οι οποίες αποφάσισαν να διακόψουν το κάπνισμα παρουσίασαν σημαντική μείωση της εμφάνισης του καρκίνου του τραχήλου.

Η παθογένεση πιστεύεται ότι ερμηνεύεται μέσω της ικανότητας του καπνίσματος να μειώνει τα επίπεδα της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού σε κυτταρικό επίπεδο, με αποτέλεσμα την αδυναμία του ανοσοποιητικού συστήματος να καταπολεμήσει την λοίμωξη με HPV, και επομένως να δημιουργείται καρκινογένεση. (Appleby et al., 2006).

Διατροφή Πτωχή σε βιταμίνες E και C.

Πιθανολογείται ότι βιταμίνες όπως η E (Hu et al., 2017) και C είναι πιθανό να έχουν ένα προστατευτικό ρόλο κατά του καρκίνου του τραχήλου. Θα πρέπει να υπάρξουν όμως περισσότερα στοιχεία στο μέλλον για να αποδειχθεί αν υπάρχει πραγματικά κάποια συσχέτιση μεταξύ των διατροφικών συνηθειών του ατόμου και την ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου (Labani et al., 2009).

Χρήση αντισυλληπτικών από το στόμα (πέντε ή και περισσότερα έτη)

Μελέτες έχουν δείξει ότι η μακροχρόνια χρήση αντισυλληπτικών δισκίων φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένη εμφάνιση ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών (CIN3) και προκαρκινικών αλλοιώσεων του τραχήλου, σε σύγκριση με γυναίκες οι οποίες δεν έλαβαν ποτέ στη ζωή τους αντισυλληπτικά (Roura et al., 2016).

Αν και έχει παρατηρηθεί αυτή η συσχέτιση, αξίζει να σημειωθεί ότι στα δείγματα που μελετήθηκαν συνυπήρχε λοίμωξη με τον ιό του HPV, ανεξάρτητα από τη λήψη αντισυλληπτικών δισκίων (Gierisch et al., 2013).

Ανοσοκαταστολή

Γυναίκες οι οποίες βρίσκονται σε ανοσοκαταστολή, όπως για παράδειγμα δέκτες οργάνων μεταμόσχευσης (Collett et al., 2010), φαίνεται να παρουσιάζουν μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό (Brand, 2019).

Συνυπάρχουσα λοίμωξη HIV – AIDS

Έχει παρατηρηθεί ότι λοίμωξη με τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) και τον ιό ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (HIV) συνυπάρχουν πολλές φορές, και

πως η ύπαρξη του HPV είναι συχνότερη σε ασθενείς οι οποίες πάσχουν και από HIV ταυτόχρονα (WHO, 2007). Επίσης, φαίνεται πως λοίμωξη με HPV, και συγκεκριμένα με τους τύπους 16 και 18, εμφανίζεται συχνότερα σε γυναίκες με HIV σε σχέση με τις υπόλοιπες (De Vuyst et al., 2008).

Η καρκινογένεση λόγω των δύο αυτών ιών φαίνεται να ακολουθεί παρόμοιο τρόπο παθογένεσης με το κάπνισμα, ανοσοκαταστολή δηλαδή λόγω λοίμωξης με τον HIV ιό, με αποτέλεσμα την αδυναμία εξάλειψης της λοίμωξης του HPV ιού (Strickler et al., 2003).

Άλλες σεξουαλικά μεταδιδόμενες μολύνσεις των γεννητικών οργάνων - χλαμύδια και HSV 2

Τα χλαμύδια (*Chlamydia trachomatis*) αλλά και ο ιός του απλού έρπητα τύπου 2 (HSV 2) φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου (Zhao et al., 2012). Θεωρείται πως μπορούν να προκαλέσουν χρόνια φλεγμονή στην περιοχή του τραχήλου η οποία με τη σειρά της προάγει την καρκινογένεση σε συνδυασμό βέβαια με λοίμωξη με τον HPV ιό (Smith et al., 2004).

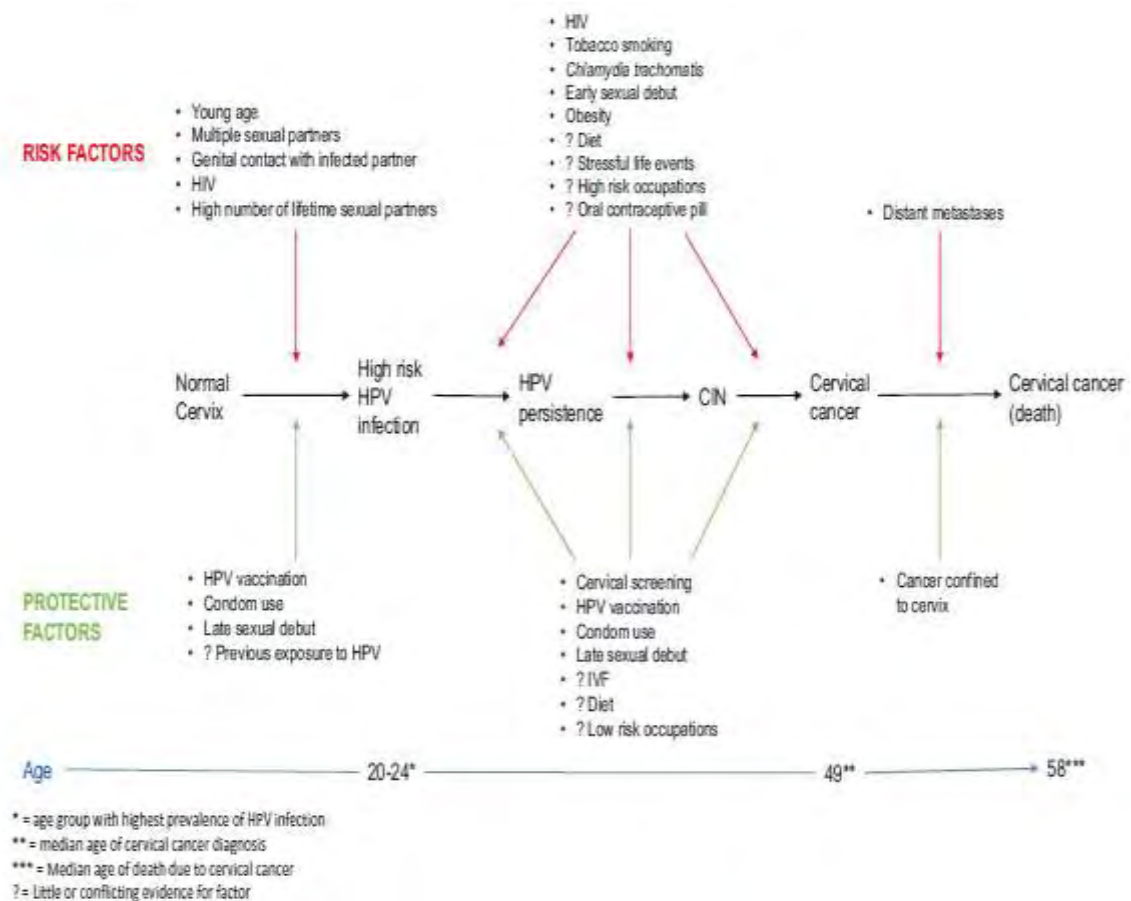
Η κακή σωματική και ατομική υγιεινή - χαμηλό κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο διαβίωσης.

Η κακή ατομική υγιεινή και το χαμηλό κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο διαβίωσης αναφέρονται σε διάφορες μελέτες ως παράγοντες οι οποίοι ευνοούν την εμφάνιση του καρκίνου του τραχήλου (Kashyap et al., 2019).

Βέβαια, οι μελέτες αυτές αναφέρουν ότι το χαμηλό επίπεδο διαβίωσης σχετίζεται επίσης με κακή διατροφή πτωχή σε θρεπτικά στοιχεία, με το κάπνισμα, την πολυτοκία αλλά και την κακή χρήση των μέσων πρόληψης. Είναι άρα πιθανό να μην είναι αυτός από μόνος του παράγοντας κινδύνου ικανός να προκαλέσει καρκίνο, αλλά περισσότερο ένας όρος ο οποίος συμπεριλαμβάνει πολλούς άλλους παράγοντες όπως αυτοί που ήδη αναφέρθηκαν (Thakur et al., 2015).

Συμπερασματικά λοιπόν, παρατηρεί κανείς πως οι παράγοντες κινδύνου που ευνοούν την ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου συμπίπτουν αρκετά με τους παράγοντες κινδύνου για τη λοίμωξη με HPV, μιας και οι δύο αυτές καταστάσεις φαίνεται να συνυπάρχουν στις περισσότερες ασθενείς. Για παράδειγμα, και στις δύο περιπτώσεις ανήκουν στους παράγοντες κινδύνου η νεαρή ηλικία πρώτης σεξουαλικής επαφής και ο μεγάλος αριθμός ερωτικών συντρόφων.

Στο παρακάτω σχήμα παρουσιάζονται οι διάφοροι παράγοντες κινδύνου και πως αυτοί μπορούν σταδιακά να συμβάλουν στην καρκινογένεση αλλά και ενέργειες που μπορούν να βοηθήσουν το άτομο να προστατευθεί, οι οποίες θα αναφερθούν αναλυτικά στη συνέχεια.



Σχήμα 1. Παράγοντες κινδύνου για την δημιουργία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (Farghaly, 2019)

3.5 ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας όταν βρίσκεται σε αρχικό στάδιο μπορεί να μην παρουσιάσει καθόλου κλινικά συμπτώματα. Η κλινική εικόνα της νόσου σχετίζεται με το στάδιο στο οποίο βρίσκεται και με την τοπολογία των ιστών οι οποίοι έχουν διηθηθεί. Συνήθως οι προκαρκινικές αλλοιώσεις δεν προκαλούν συμπτώματα και διαγιγνώσκονται μέσω τυχαίου ελέγχου, όπως για παράδειγμα σε έλεγχο ρουτίνας με τεστ Παπανικολάου (Petignat and Roy, 2007).

Οι περισσότερες γυναίκες οι οποίες θα παρουσιάσουν κάποιο σύμπτωμα σε αρχικό στάδιο, αναφέρουν κολπική αιμόρροια είτε μετά από σεξουαλική επαφή, ή αυτόματα σε ενδιάμεσες φάσεις του κύκλου ή μετεμμηνοπαυσιακά (Farghaly, 2019). Μερικές γυναίκες επίσης αναφέρουν δυσπαρευνία. Αν η αιμόρροια οδηγήσει σε αναιμία τότε υπάρχουν συμπτώματα όπως αίσθημα καταβολής και αδυναμία (Abraham and Gulley, 2018).

Είναι σημαντικό λοιπόν να προωθείται ο τακτικός έλεγχος και οι γυναίκες να ενθαρρύνονται να αναζητούν τη συμβουλή του ιατρού από τα πρώτα κιόλας

συμπτώματα. Με τον τρόπο αυτό θα είναι πιο εύκολο να αναγνωριστούν περιστατικά με καρκίνο σε πρώιμα στάδια, όπου και είναι πιο εφικτό να διατηρηθεί η γονιμότητα.

Σε προχωρημένο στάδιο μπορεί να εμφανιστούν και επιπλέον συμπτώματα. Το πιο συχνό από αυτά είναι οι δύσσομες κολπικές εκκρίσεις και η κολπική αιμόρροια η οποία τείνει να εμφανίζεται σε μεγαλύτερη ποσότητα και διάρκεια σε σύγκριση με το αρχικό στάδιο (Mwaka et al., 2016). Μπορεί να υπάρξει διόγκωση των βουβωνικών λεμφαδένων ή και δυσουρικά ενοχλήματα (συχνουρία, δυσουρία) εάν υπάρχει απόφραξη των ουρητήρων. Μεγάλου βαθμού απόφραξη των ουρητήρων ενδέχεται να οδηγήσει σε ανουρία και ακολούθως αποφρακτική νεφρική ανεπάρκεια. Αν δημιουργηθεί ορθοκολπικό ή κυστεοκολπικό συρίγγιο μπορεί να υπάρξει απώλεια ούρων ή κοπράνων από τον κόλπο. Άλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν την απώλεια βάρους, κακουχία, κοιλιακό άλγος ή οσφυαλγία. Σε πολύ προχωρημένο στάδιο όπου υπάρχουν μεταστάσεις σε άλλα όργανα μπορεί να υπάρξουν συμπτώματα όπως οίδημα κάτω άκρων, δύσπνοια και αιμόπτυση όπως από μεταστατικές εστίες στους πνεύμονες (Farghaly, 2019).

3.6 ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Κλινική εξέταση - Αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση

Κατά την κλινική εξέταση, οι προκαρκινικές αλλοιώσεις μπορεί να είναι δύσκολο να εντοπιστούν χωρίς κολποσκόπηση και κυτταρολογία. Ωστόσο, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας σε προχωρημένο στάδιο μπορεί να εμφανίζεται επισκοπικά ως μία οζώδης εξελκωμένη μάζα κυττάρων και στις περισσότερες περιπτώσεις είναι εξωφυτικός. (Iatrakis, 2015). Άλλοι λιγότεροι συχνόι τύποι μορφολογικά είναι όγκοι που διηθούν τον τράχηλο προς τα έσω και δεν παρουσιάζουν εμφανή εξέλκωση αλλά ψηλαφώνται ως συμπαγείς μάζες του τραχήλου. Επίσης, μπορεί να είναι ελκώδεις (Goetsch et al., 2017a).

Σε περιπτώσεις όπου η βλάβη είναι εμφανής με γυμνό μάτι, δεν συστήνεται κωνοειδής εκτομή αλλά απλή βιοψία προς επιβεβαίωση της διάγνωσης (Petignat and Roy, 2007).

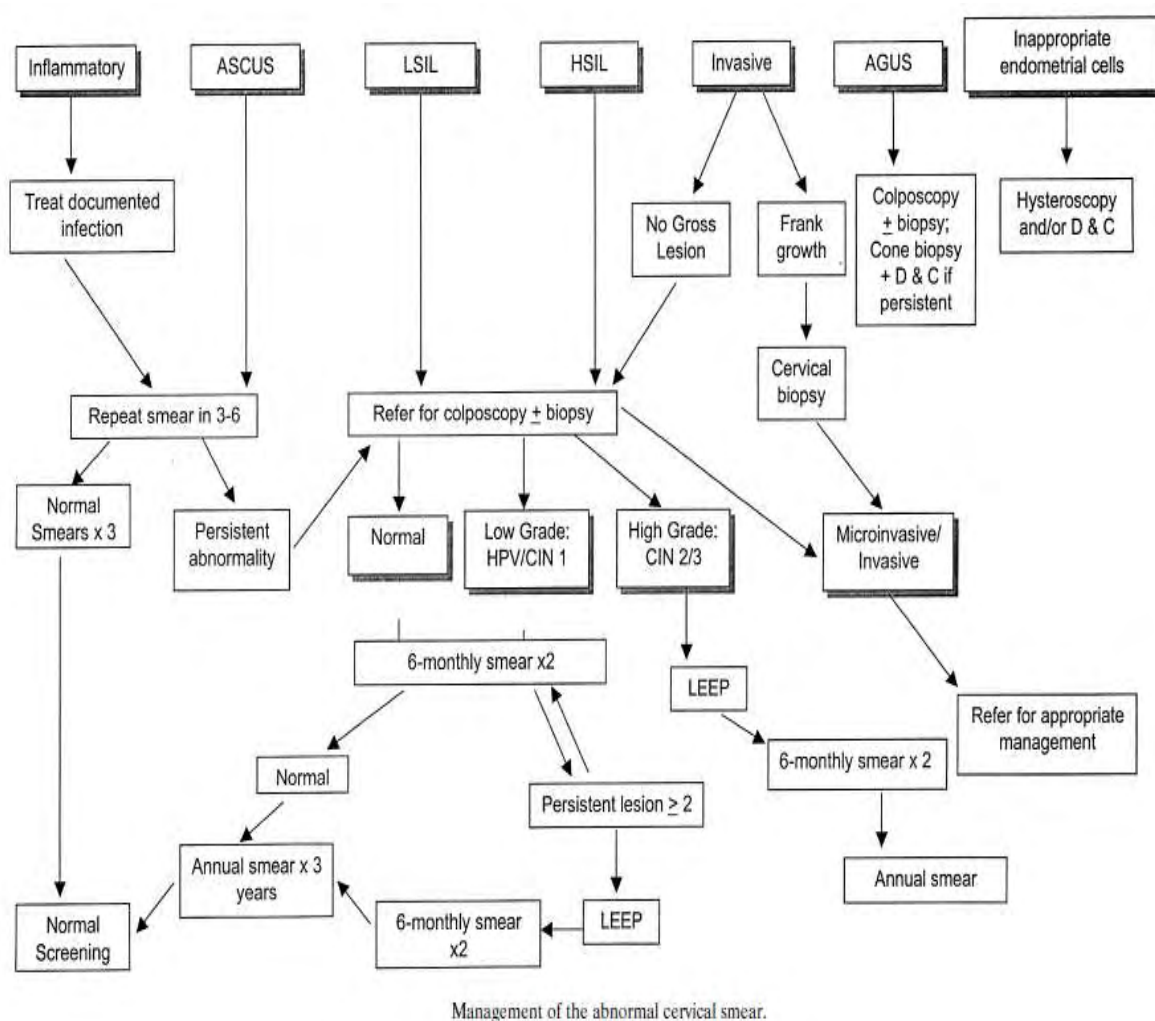
Τεστ Παπανικολάου

Η κυτταρολογική εξέταση με τεστ Παπανικολάου είναι η πιο αποτελεσματική εξέταση αυτή τη στιγμή από άποψη κόστους, σε ολόκληρο τον κόσμο. Έχει αποδειχθεί μέσα από μελέτες σε διάφορες πληθυσμιακές ομάδες, ότι είναι μια εξέταση η οποία φανερώνει μία σαφή συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης του καρκίνου και της μείωσης των θανάτων που οφείλονται σε αυτόν, και του ποσοστού των γυναικών που υποβάλλονται στην εξέταση αυτή ετησίως (Janicek and Averette, 2001).

Το τεστ Παπανικολάου παραμένει η κυριότερη εξέταση για την ανίχνευση του καρκίνου του τραχήλου ανεξάρτητα από την τάση προς νέες μεθόδους όπως ο

έλεγχος βιοδεικτών του HPV ιού. Η ειδικότητα που προσφέρει η συγκεκριμένη εξέταση είναι πολύ υψηλή και αυτό είναι σημαντικό στοιχείο. Μέσω της κυτταρολογίας δίνεται η δυνατότητα ανίχνευσης νεοπλασίας ή μη των κυττάρων με μεγάλη αξία για τη διάγνωση της νόσου (Nayar and Wilbur, 2015).

Με το τεστ Παπανικολάου γίνεται δειγματοληψία κυττάρων από το επιθήλιο του τραχήλου και εξέταση αυτών με σκοπό την ανίχνευση δυνητικά προκαρκινικών αλλοιώσεων, τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (CIN) ή δυσπλασία του τραχήλου της μήτρας. Η μη φυσιολογική κυτταρολογία ή θετικό για high-risk HPV αποτέλεσμα θα πρέπει να οδηγήσουν σε περεταίρω έλεγχο του τραχήλου όπως κολποσκόπηση και βιοψία (Marth et al., 2017).



Σχήμα 2. Βήματα κατά τη διαχείριση του παθολογικού τεστ Παπανικολάου σύμφωνα με τη Διεθνή Ομοσπονδία Γυναικολογίας και Μαιευτικής (FIGO) (Benedet et al., 2000)

Μέθοδοι ανίχνευσης του ιού HPV

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας όπως έχει ήδη προαναφερθεί, έχει ένα τεκμηριωμένο αιτιολογικό παράγοντα, τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV).

Μέσω της ανίχνευσης του ιού, και συγκεκριμένα των τύπων υψηλού κινδύνου, είναι περισσότερο εφικτό να επιβεβαιώσει κανείς την υποψία καρκίνου σε μια ύποπτη βλάβη (Janicek and Averette, 2001).

Εκτός από το τεστ Παπανικολάου λοιπόν, χρησιμοποιούνται και οι διάφορες μέθοδοι ανίχνευσης του ιού αυτού. Υπάρχει η δυνατότητα να ανιχνευθεί κατά πόσο υπάρχει λοίμωξη με υψηλού ή χαμηλού κινδύνου στελέχη, τυποποίηση του ιού καθώς και προσδιορισμός του ιϊκού φορτίου, βήματα που οδηγούν όλο και πιο κοντά στη διάγνωση (Xi et al., 2011).

Η ανίχνευση στελέχους υψηλού κινδύνου του HPV ιού είναι προϋπόθεση για την ανάπτυξη του καρκίνου και είναι λογικό οι μέθοδοι αυτές να αποτελούν σημαντικό μέρος των πρωτοκόλλων ελέγχου (Lees et al., 2016).

Γυναίκες οι οποίες δεν έχουν για κάποιο λόγο πρόσβαση στο τεστ Παπανικολάου ή δεν επιθυμούν να υποβληθούν σε αυτή την εξέταση, έχουν την δυνατότητα να χρησιμοποιήσουν το τεστ ανίχνευσης του ιού HPV σε εξέταση ούρων. Η μέθοδος αυτή είναι ικανή να ανιχνεύσει τον ιό και σε περίπτωση που υπάρχει θετικό αποτέλεσμα να λάβουν τα απαραίτητα μέτρα ώστε να αποφύγουν την εμφάνιση καρκίνου στο μέλλον (Leeman et al., 2017). Επίσης, συστήνεται εάν υπάρχει η δυνατότητα να εκτελούνται και οι δύο αυτές μέθοδοι, κάτι που φαίνεται να προσφέρει ακόμη μεγαλύτερη ασφάλεια στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων (Nilyanimit et al., 2017).

Μία ακόμη μέθοδος πρόληψης είναι η αυτοληψία. Με τη μέθοδο αυτή οι γυναίκες έχουν τη δυνατότητα να λάβουν οι ίδιες το δείγμα προς εξέταση, ούτως ώστε να γίνει ανίχνευση του HPV ιού ή άλλων σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων όπως τα χλαμύδια (Daponte et al., 2014). Λήψη του δείγματος μπορεί να γίνει είτε από τον κόλπο ή με συλλογή ούρων. Μελέτες έχουν δείξει πως ο ιός μπορεί να ανιχνευθεί εξίσου και με τους δύο αυτούς τρόπους (Daponte et al., 2008). Φαίνεται πως η μέθοδος αυτή έχει αυξανόμενη εφαρμογή από τις ενδιαφερόμενες, καθώς αναιρεί ορισμένα μειονεκτήματα που προέκυπταν με τη χρήση άλλων μεθόδων, όπως η δύσκολη πρόσβαση στα ιατρικά κέντρα ή την δυσφορία της εξέτασης που αισθάνονται ορισμένες γυναίκες κατά την λήψη (Gupta et al., 2018).

Βιοδείκτες

Αν και το τεστ Παπανικολάου είναι ένα πολύ σημαντικό βοήθημα στην ανίχνευση του καρκίνου της μήτρας, παρουσιάζει ορισμένες αδυναμίες. Για παράδειγμα, σε περίπτωση καρκινώματος *in situ*, το οποίο περιορίζεται στο επιθηλιακό στρώμα του τραχήλου, το τεστ Παπανικολάου είναι δυνατόν να μην ανιχνεύσει τη βλάβη. Επίσης δεν είναι ιδιαίτερα χρήσιμο όσον αφορά στην ανίχνευση άλλων τύπων, όπως αδenoκαρκινωμάτων. Αν και η εξειδίκευσή του αγγίζει το 98%, η ευαισθησία του κυμαίνεται περίπου στο 51%. Για το λόγο αυτό μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως συμπληρωματικά μέσα οι βιοδείκτες (Jia et al., 2015).

Ο πρωταρχικός ρόλος ανάπτυξης των βιοδεικτών επικεντρώνεται στον προσδιορισμό της εκτίμησης του κινδύνου για την ανάπτυξη του καρκίνου και την ανίχνευση αυτού σε πρώιμο στάδιο, όταν ακόμη μπορεί να αντιμετωπιστεί

αποτελεσματικότερα. Οι καρκινικοί αυτοί βιοδείκτες μπορούν ακόμη να προβλέψουν το κατά πόσο θα ανταποκριθεί η ασθενής στην εκάστοτε θεραπεία αλλά και να βοηθήσουν στην παρακολούθηση της νόσου (Dasari et al., 2015).

Κάποιοι από τους βιοδείκτες που εξετάζονται είναι τα miRNAs, τα οποία ανήκουν σε μια κατηγορία μικρών μη κωδικοποιητικών RNA που ρυθμίζουν τη γονιδιακή έκφραση. Η τροποποιημένη έκφραση των miRNAs έχει αποδειχθεί ότι συμβάλλει στην εμφάνιση του καρκίνου, εν προκειμένω του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, επηρεάζοντας την έκφραση των ογκογονιδίων (Babion et al., 2018).

Σε μία μελέτη εξετάστηκαν 5 τύποι miRNAs (miR-21, miR-29a, miR-200a, miR-25, miR-486-) όπου βρέθηκε πως αυξάνονται σε δείγματα ορού των ασθενών οι οποίες πάσχουν από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Επομένως γίνεται σαφές πως οι βιοδείκτες μπορούν να έχουν ένα ρόλο στη διάγνωση του τραχήλου της μήτρας. Το ενθαρρυντικό είναι πως μπορούν να ανιχνεύσουν ασθενείς οι οποίες βρίσκονται ακόμη στο πρώιμο στάδιο της προκαρκινικής αλλοίωσης, πριν αναπτυχθεί ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας (Jia et al., 2015).

Άλλοι δείκτες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν είναι η Ca 125 πρωτεΐνη (Jia et al., 2015), το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA), TPA (Ενεργοποιητής ιστικού πλασμινογόνου) και άλλοι, λιγότερο συχνά ανιχνεύσιμοι στην κλινική πράξη καθώς δεν εμφανίζονται συγκεκριμένα στον καρκίνο του τραχήλου αλλά σε διάφορους τύπους καρκίνου γενικότερα (Dasari et al., 2015).

Άλλες εργαστηριακές εξετάσεις

Η γενική αίματος, ο βιοχημικός έλεγχος και ο έλεγχος της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας είναι κάποιες επιπλέον εξετάσεις οι οποίες μπορούν να ληφθούν και βοηθούν στην σταδιοποίηση της νόσου (Abraham and Gulley, 2018).

Για παράδειγμα, επηρεασμένη νεφρική λειτουργία μπορεί να εμφανιστεί όταν υπάρχει παρεμπόδιση των ουρητήρων ή σε επανεμφάνιση της νόσου σε μεταστατικό στάδιο (Maguire et al., 2019).

Κολποσκόπηση

Η κολποσκόπηση θεωρείται από τα σημαντικότερα διαγνωστικά εργαλεία για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Μια παθολογική κυτταρολογική εξέταση ακολουθείται από κολποσκόπηση, δηλαδή μεγέθυνση με χρήση κολποσκοπίου του τραχήλου και οπτική εξέταση αυτού με σκοπό τη δειγματοληψία βιοψίας και ιστολογική διάγνωση (Wentzensen et al., 2017a).

Γυναίκες οι οποίες πρέπει να υποβληθούν σε μια τέτοια εξέταση φαίνεται να εκφράζουν συχνά να ανησυχίες σχετικά με τη διατήρηση της γονιμότητας και για το κατά πόσο μπορούν να έχουν μια επιτυχή εγκυμοσύνη στο μέλλον (Sharp et al., 2015). Έχει παρατηρηθεί μέσω διαφόρων μελετών ότι κολποσκόπηση και βιοψία του τραχήλου δεν φαίνεται να επηρεάζουν τη γονιμότητα (Naleway et al., 2015).

Είναι όμως σαφές ότι η κολποσκοπική εξέταση βασίζεται αρκετά στην ικανότητα και επιδεξιότητα του ατόμου που κάνει τη δειγματοληψία. Για παράδειγμα, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι ακόμη και αν γίνει λήψη βιοψίας από το σημείο όπου φαίνεται να υπάρχει η βλάβη, αυτό ίσως να μην είναι αρκετό και να υπάρξουν λανθασμένα αρνητικά αποτελέσματα που φτάνουν και το ένα τρίτο των περιπτώσεων (Wentzensen et al., 2017a).



Εικόνα 5. Κολποσκοπική εικόνα φυσιολογικού τραχήλου (Usatine et al., 2013).

Εικόνα 6. Κολποσκοπική εικόνα με άτυπα πλακώδη κύτταρα, δεν μπορεί να αποκλειστεί high-grade ενδοεπιθηλιακή βλάβη (ASC-H) (Apgar et al., 2013).

Βιοψία

Κατά τη διάρκεια της κολποσκόπησης, όταν υπάρχει ένδειξη, δηλαδή όταν ακολουθείται από παθολογικά αποτελέσματα τεστ Παπανικολάου, είναι δυνατόν να γίνει και λήψη βιοψίας (Nam, 2018). Τα αποτελέσματα που συλλέγονται από τις βιοψίες καθορίζουν και αν θα χρειαστεί περαιτέρω αντιμετώπιση, για παράδειγμα εκτομή του τραχήλου στη ζώνη μετάπλασης. Άλλες ενδείξεις για λήψη βιοψίας αφορούν γυναίκες οι οποίες συνεχίζουν και παρουσιάζουν ανωμαλίες του τραχήλου στην κολποσκόπηση ή γυναίκες οι οποίες υπόκεινται σε κολποσκόπηση ως μέρος της παρακολούθησης μετά από θεραπεία (Wentzensen et al., 2015).

Σε γυναίκες οι οποίες είναι άνω των 25 ετών και δεν είναι σε εγκυμοσύνη και οι οποίες βρίσκονται σε ομάδες υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου, είναι δυνατόν να γίνει άμεση εκτομή του τραχήλου χωρίς λήψη βιοψίας. Θα πρέπει όμως να υπάρχουν τουλάχιστον δυο από τους εξής παράγοντες: HSIL κυτταρολογικό αποτέλεσμα, θετική εξέταση για τους τύπους HPV 16 ή και HPV 18, και κολποσκοπική αποτύπωση high-grade βλαβών (Wentzensen et al., 2017b).

Κωνοειδής εκτομή του τραχήλου

Η κωνοειδής εκτομή του τραχήλου είναι μέθοδος λήψεως βιοψιών αλλά μπορεί να είναι και θεραπευτική σε ορισμένες περιπτώσεις, αν οι βλάβες αφαιρεθούν σε όλο το μέγεθός τους. Εφαρμόζεται σε γυναίκες οι οποίες έχουν εμφανίσει υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες (CIN 2 και 3). Υπάρχουν διάφορες

μέθοδοι οι οποίες περιλαμβάνουν εκτομή με loop διαθερμία (LEEP) ή με laser εκτομή με CO₂, μεταξύ άλλων. Μέρος του τραχήλου αφαιρείται σε σχήμα κώνου, απ' όπου και η επέμβαση έχει λάβει το όνομά της (Santesso et al., 2016).

Η εκτομή των CIN αλλοιώσεων του τραχήλου μπορεί να εξαλείψει τις υψηλόβαθμες βλάβες που οφείλονται στον HPV ιό και αποτρέπει την εμφάνιση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Ωστόσο οι γυναίκες οι οποίες έχουν υποβληθεί σε κωνοειδή εκτομή δεν παύουν να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (Gosvig et al., 2015).

Κωνοειδής εκτομή του τραχήλου – Επίδραση στη γονιμότητα

Η κωνοειδής εκτομή αν και προτιμάται σε μεγάλου βαθμού βλάβες, ωστόσο φαίνεται να συνδέεται με προωρότητα κατά την κύηση, καθώς μικραίνει το μέγεθος του τραχήλου με αποτέλεσμα να δημιουργείται ανεπάρκεια κατά την εγκυμοσύνη. Αυτό ίσως είναι δυνατό να αποφευχθεί με περίδεση του τραχήλου στις γυναίκες αυτές (Kindinger et al., 2016).

Επίσης, η κωνοειδής εκτομή μπορεί να προκαλέσει την παραμόρφωση του σχήματος του τραχήλου, στένωση και περιορισμό των σπερματοζωαρίων στην κοιλότητα της μήτρας. Επίσης μπορεί να υπάρξει τραυματισμός των αδένων του τραχήλου και μείωση της τραχηλικής βλέννης. Η τραχηλική βλέννη μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα καθώς ο ρόλος της είναι να ρυθμίζει την ασηψία της μήτρας σε περίπτωση παρουσίας λευκοκυττάρων. Επίσης είναι υπεύθυνη για την ρύθμιση του pH, διατηρώντας το περιβάλλον αλκαλικό, κάτι που αυξάνει τη βιωσιμότητα των σπερματοζωαρίων.

Τέλος, μετεγχειρητικά της κωνοειδούς εκτομής μπορεί να δημιουργηθεί λοίμωξη και φλεγμονή του τραχήλου, η οποία εάν δεν αντιμετωπιστεί επαρκώς να επεκταθεί στις σάλπιγγες, επηρεάζοντας τη γονιμότητα σε ακόμη μεγαλύτερο βαθμό (Pina et al., 2013).

Επομένως, ακόμη και με λιγότερο επεμβατικές προσεγγίσεις, όπως η κωνοειδής εκτομή, οι γυναίκες πρέπει να ενημερώνονται επαρκώς για τις πιθανές επιπλοκές και κινδύνους και την επίδραση αυτών στη γονιμότητά τους.

Ενδοτραχηλική απόξεση

Η ενδοτραχηλική απόξεση μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν βοηθητική μέθοδος σε περιπτώσεις καρκίνου του τραχήλου της μήτρας οι οποίες έχουν δεχθεί θεραπεία. Δίνεται η δυνατότητα ελέγχου του τραχήλου για επανεμφάνιση ή ατελής εξάλειψη του καρκίνου και το αποτέλεσμα που παρέχουν μπορεί να καθορίσει αν η ασθενής θα χρειαστεί να υποβληθεί σε περαιτέρω χειρουργική αντιμετώπιση με υστερεκτομή (Marnitz et al., 2017).

Μέθοδοι απεικόνισης: CT/MRI, ακτινογραφία θώρακος

Η διάγνωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας βασίζεται κυρίως στην κλινική αξιολόγηση. Είναι δυνατόν όμως να χρησιμοποιηθούν και άλλα μέσα ώστε να δώσουν επιπλέον πληροφορίες σχετικά με την νόσο, όσον αφορά για παράδειγμα τη σταδιοποίηση αλλά και την εύρεση του καταλληλότερου τρόπου θεραπείας. Για το σκοπό αυτό μπορούν να χρησιμοποιηθούν η αξονική και μαγνητική τομογραφία. Η απεικόνιση που προσφέρουν τα μέσα αυτά μπορεί ενδεχομένως να βοηθήσει στο διαχωρισμό μεταξύ αρχόμενης ή προχωρημένης νόσου, στο να αξιολογηθεί η ανταπόκριση της ασθενούς στη μετέπειτα θεραπεία ή την ανίχνευση απομακρυσμένων μεταστάσεων (Bourgioti et al., 2016a).

Η επιλογή της κατάλληλης μεθόδου απεικόνισης εξαρτάται από την διαθεσιμότητα στο εκάστοτε κέντρο διάγνωσης και θεραπείας. Όταν αυτά είναι διαθέσιμα, η μαγνητική τομογραφία πύελου ώστε να εκτιμηθεί το μέγεθος του όγκου και ενδεχόμενη εξάπλωση στην ελάσσονα πύελο είναι απαραίτητη (Lee and Atri, 2019). Συγκεκριμένα, η μαγνητική τομογραφία φαίνεται να έχει αισθητά μεγαλύτερα προγνωστική αξία για την επιλογή της ασθενούς η οποία θα πρέπει να αντιμετωπιστεί χειρουργικά εάν συγκριθεί με την κλινική εξέταση από μόνη της. Όταν η μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιείται σε πρώιμο στάδιο της νόσου σε συνδυασμό με την κλινική εξέταση, φαίνεται να βελτιώνει σημαντικά την ακρίβεια της σταδιοποίησης και προσφέρει πιο αναλυτικές πληροφορίες, οι οποίες μπορούν να βοηθήσουν στη λήψη αποφάσεων σχετικά με την θεραπευτική πορεία που θα πρέπει να ακολουθηθεί στο πρώιμο στάδιο της νόσου (Bourgioti et al., 2016b).

Η απεικόνιση με PET/CT ενδείκνυται να εφαρμόζεται για την εκτίμηση κυρίως των λεμφαδένων και των απομακρυσμένων μεταστάσεων. Είναι μια εξέταση χρήσιμη για την απεικόνιση της προχωρημένης νόσου καθώς συλλέγει στοιχεία που καθορίζουν τα θεραπευτικά πρωτόκολλα που πρόκειται να ακολουθηθούν (Zutshi et al., 2017).

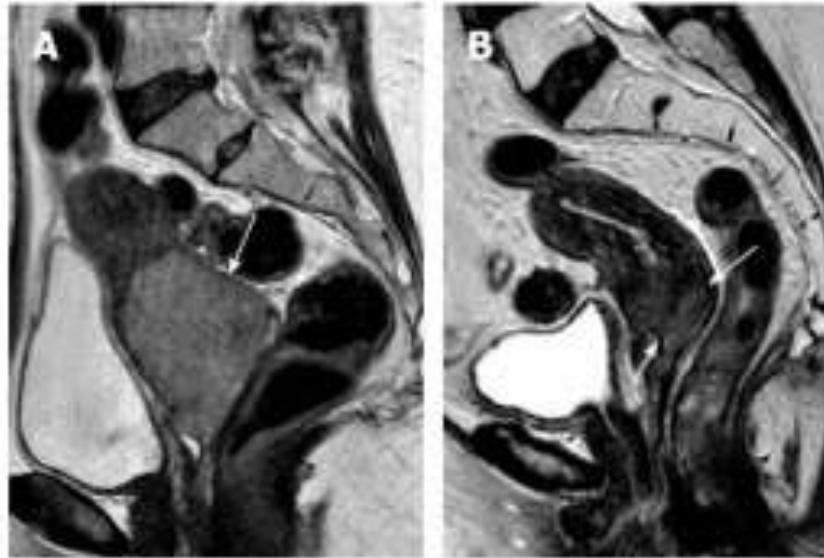
Όταν δεν υπάρχουν τα συγκεκριμένα μέσα διαθέσιμα, μπορούν να αντικατασταθούν με υπέρηχο της πύελου και απλή ακτινογραφία θώρακος (Lee and Atri, 2019).

Ο ρόλος της Μαγνητικής Τομογραφίας στην επιλογή κατάλληλων ασθενών για διατήρηση της γονιμότητας

Συμπερασματικά, με τη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας συγκεντρώνονται πληροφορίες οι οποίες μπορούν να βοηθήσουν στην αξιολόγηση των ασθενών, ούτως ώστε να αποφασιστεί εάν είναι κατάλληλες υποψήφιες για διατήρηση της γονιμότητας ή όχι. Οι πληροφορίες αυτές σχετίζονται με το μέγεθος του όγκου, τον τρόπο ανάπτυξής τους, την παρουσία και την έκταση της στρωματικής διήθησης, τη συμμετοχή των πυελικών λεμφαδένων, πιθανή επέκταση του όγκου εκτός του τραχήλου. Επίσης αξιολογείται το μέγεθος και ο σχηματισμός της μήτρας αλλά και του τραχήλου (Noël et al., 2014).

Όπου αυτό είναι διαθέσιμο, είναι προτιμότερο να γίνεται μαγνητική τομογραφία σε αντίθεση με άλλα μέσα. Προσφέρει μεγαλύτερη ευαισθησία και εξειδίκευση. Είναι ακριβής στην εντόπιση εξάπλωσης της νόσου στα παραμήτρια και στην κατανόηση του μεγέθους του όγκου και της ακριβούς εντόπισής του, το οποίο

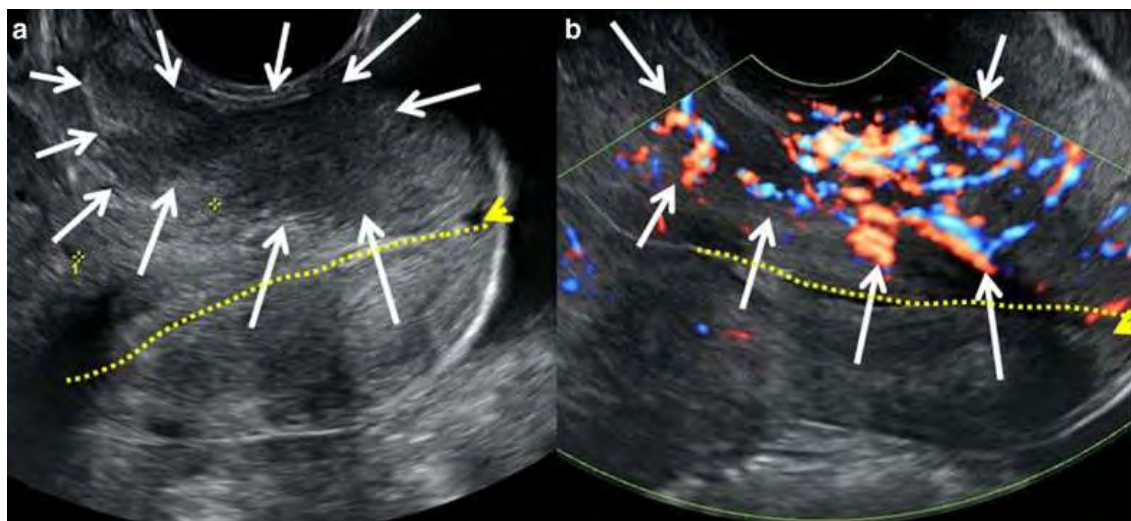
είναι και το σημαντικότερο στοιχείο προς αξιολόγηση (Bhosale et al., 2016). Η μαγνητική τομογραφία μπορεί να βοηθήσει στην επιλογή ασθενών που πρόκειται να υποβληθούν σε τραχηλεκτομή προς διατήρηση της γονιμότητας, καθώς και να εκτιμήσει το μήκος του τραχήλου πριν και μετά την επέμβαση. Έχει μεγάλη ευαισθησία και γι' αυτό το λόγο συμπεριλαμβάνεται στα περισσότερα διαγνωστικά πρωτόκολλα (Nagar et al., 2006).



Εικόνα 7 (a,b). Προχωρημένος καρκίνος του τραχήλου, Μαγνητική Τομογραφία πριν και μετά το πέρας της ακτινοθεραπείας (Bourgioti et al., 2016a).

Υπερηχογράφημα

Εκτός από την μαγνητική τομογραφία, μία άλλη μέθοδος απεικόνισης είναι το διακολπικό υπερηχογράφημα. Όταν αυτός ο τρόπος εξέτασης δεν είναι δυνατόν να λάβει χώρα, μπορεί να αντικατασταθεί από το διορθικό υπερηχογράφημα. Παρέχει ανάλογες πληροφορίες σχετικά με το μέγεθος του όγκου, τη σταδιοποίηση και την συμβολή των παραμητρίων.



Εικόνα 8 (a,b). Καρκίνος του τραχήλου, απεικόνιση με απλό υπέρηχο και χρήση Doppler (Haldorsen et al., 2019).

Το διακολπικό υπερηχογράφημα όταν διενεργείται από έναν ικανό και έμπειρο υπερηχογραφιστή μπορεί να συγκριθεί σε ακρίβεια με την μαγνητική τομογραφία. Αυτό είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικό σε περιοχές όπου η μαγνητική τομογραφία δεν είναι διαθέσιμη (Moloney et al., 2016).

Κυστεοσκόπηση – πρωκτοσκόπηση

Η κυστεοσκόπηση και η πρωκτοσκόπηση υψηλής ευκρίνειας (high resolution anoscopy), θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν μόνο αν υπάρχει υποψία επέκτασης της νόσου στην ουροδόχο κύστη ή στην περιοχή του πρωκτού. Στις περιπτώσεις αυτές θα πρέπει να γίνεται και συζήτηση σχετικά με ενδεχόμενη ανάγκη για διατήρηση της γονιμότητας (Koh et al., 2019).

Η κυστεοσκόπηση μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε ορισμένες περιπτώσεις για τοποθέτηση stent όταν υπάρχει υδρονέφρωση λόγω παρεμπόδισης των ουροφόρων αγωγών από μεταστατική νόσο (Maguire et al., 2019).

2.7 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Η σταδιοποίηση για μια νόσο όπως ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας έχει ένα ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στη μετέπειτα λήψη αποφάσεων σχετικά με την αντιμετώπιση και θεραπεία της ασθενούς. Δεν έχει μόνο προγνωστική αξία αλλά σίγουρα δίνει και μία κατεύθυνση σχετικά με το κατά πόσο και με ποιό τρόπο μπορεί να επιτευχθεί η διατήρηση της γονιμότητας. Η σταδιοποίηση μπορεί και πρέπει να γίνεται ακόμη και σε ομάδες οι οποίες έχουν περιορισμένη πρόσβαση σε μέσα και πόρους που θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην ακριβή σταδιοποίηση του καρκίνου, και αυτό είναι εφικτό μέσα από διάφορες οδηγίες και πρωτόκολλα που έχουν δημοσιευτεί κατά καιρούς (Amin et al., 2017).

Σύμφωνα με τη Διεθνή Ομοσπονδία Γυναικολογίας και Μαιευτικής (FIGO), η τελευταία δημοσιευμένη σταδιοποίηση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (το 2018), έχει ως εξής:

Στάδιο	Περιγραφή
I	Το καρκίνωμα περιορίζεται αυστηρά στον τράχηλο (χωρίς επέκταση στο σώμα της μήτρας)

Στάδιο	Περιγραφή
IA	Διηθητικό καρκίνωμα το οποίο μπορεί να διαγνωσθεί μόνο μικροσκοπικά, με μέγιστο βάθος διήθησης <5 χιλ.
IA1	Μετρούμενη διήθηση στρώματος βάθους <3 χιλ.
IA2	Μετρούμενη διήθηση στρώματος ≥ 3 χιλ. και <5 χιλ. σε βάθος.
IB	Διηθητικό καρκίνωμα με μετρούμενο βάθος διήθησης ≥ 5 χιλ. (μεγαλύτερο από το Στάδιο IA), η βλάβη είναι περιορισμένη στον τράχηλο της μήτρας.
IB1	Διηθητικό καρκίνωμα με ≥ 5 χιλ. βάθος διήθησης στρώματος, και <2 εκ. μέγιστης διαμέτρου.
IB2	Διηθητικό καρκίνωμα ≥ 2 εκ. και <4 εκ. μέγιστης διαμέτρου.
IB3	Διηθητικό καρκίνωμα ≥ 4 εκ. μέγιστης διαμέτρου.
II	Το καρκίνωμα διηθεί εκτός της μήτρας, αλλά δεν έχει επεκταθεί στο κατώτερο τριτημόριο του κόλπου ή στο πυελικό τοίχωμα.
IIA	Επέκταση περιορισμένη στα ανώτερα δύο τρίτα του κόλπου χωρίς επέκταση στα παραμήτρια.
IIA1	Διηθητικό καρκίνωμα μέγιστης διαμέτρου <4 εκ.
IIA2	Διηθητικό καρκίνωμα μέγιστης διαμέτρου ≥ 4 εκ.

Στάδιο	Περιγραφή
IIB	Με επέκταση στα παραμήτρια αλλά όχι στο πυελικό τοίχωμα.
III	Το καρκίνωμα διηθεί το κατώτερο τριτημόριο του κόλπου ή/και επεκτείνεται στο πυελικό τοίχωμα ή/και προκαλεί υδρονέφρωση ή νεφρική ανεπάρκεια ή/και επεκτείνεται σε πυελικούς ή/και παρά-αορτικούς λεμφαδένες.
IIIA	Το καρκίνωμα διηθεί το κατώτερο τριτημόριο του κόλπου, χωρίς επέκταση στο πυελικό τοίχωμα.
IIIB	Επέκταση στο πυελικό τοίχωμα ή/και υδρονέφρωση ή νεφρική ανεπάρκεια (εκτός και αν έχει διαγνωσθεί άλλο αίτιο).
IIIC	Επέκταση στους πυελικούς ή/και παρά-αορτικούς λεμφαδένες, ανεξάρτητα από το μέγεθος και την έκταση του όγκου.
IIIC1	Μετάσταση μόνο σε πυελικούς λεμφαδένες.
IIIC2	Μετάσταση σε παρά-αορτικούς λεμφαδένες.
IV	Το καρκίνωμα έχει επεκταθεί εκτός της πυέλου ή έχει επεκταθεί στον βλεννογόνο της ουροδόχου κύστεως ή του ορθού (επιβεβαιωμένο ιστολογικά με βιοψία). (Ένα πομφολυγώδες οίδημα δεν επιτρέπει να χαρακτηριστεί το περιστατικό IV Σταδίου).
IVA	Επέκταση σε παρακείμενα όργανα της πυέλου

Στάδιο	Περιγραφή
IVB	Επέκταση σε απομακρυσμένα όργανα

Πίνακας 4. Σταδιοποίηση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας – FIGO, 2018 (Bhatla et al., 2018)

Επομένως, η σταδιοποίηση είναι μια διαδικασία που συνεχώς εκσυγχρονίζεται με νέα δεδομένα σχετικά με την έκβαση και το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών. Παρ' όλο που η σταδιοποίηση υπαγορεύει κατά ένα βαθμό τη θεραπεία, δεν είναι μονόδρομος, καθώς η κάθε θεραπευτική οδός επιλέγεται ανάλογα με τις ανάγκες και τις προτιμήσεις των ασθενών. Επίσης, οι πόροι και τα διαθέσιμα μέσα επηρεάζουν την εκλογή κατάλληλης θεραπείας και γι' αυτό το λόγο η σταδιοποίηση θα πρέπει να ενσωματώνεται στις κατευθυντήριες οδηγίες οι οποίες αφορούν ένα παγκόσμιο κοινό και να είναι διαθέσιμη προς σύσταση σε οποιοδήποτε περιστατικό (Bhatla et al., 2019).

Χειρουργική σταδιοποίηση – Λεμφαδένας Φρουρός

Τα συστήματα σταδιοποίησης όπως της Διεθνούς Ομοσπονδίας Γυναικολογίας και Μαιευτικής (FIGO), έχουν δεχθεί κατά καιρούς κριτική σχετικά με την ακρίβεια της σταδιοποίησης την οποία προσφέρει. Ενώ υπάρχει σίγουρα κάποια χρησιμότητα καθώς μπορεί να εφαρμοστεί σε ένα οργανωμένο κλινικό περιβάλλον, ορισμένοι θεωρούν ότι δεν γίνεται να υπάρξει σωστή σταδιοποίηση χωρίς να υπάρχει δυνατότητα για χρήση απεικόνισης. Όπως για παράδειγμα με αξονική και μαγνητική τομογραφία η οποία δεν είναι διαθέσιμη σε όλα τα ιατρικά κέντρα παγκοσμίως, κάτι που το σύστημα FIGO περιλαμβάνει στα θεωρητικά κριτήρια του.

Αυτό μπορεί να επηρεάσει τον προγραμματισμό πριν και κατά την θεραπεία των ασθενών, ειδικά σε περιπτώσεις όπου υπάρχει επιθυμία για διατήρηση της γονιμότητας. Έτσι, θεωρείται από πολλούς ότι η χειρουργική σταδιοποίηση θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη ακόμη και όταν υπάρχει η ανάγκη για θεραπείες οι οποίες επιτρέπουν την διατήρηση της γονιμότητας. Η χειρουργική προσέγγιση προς χρήση στερεοποίησης, θα πρέπει να υπολογίζει τις ενδεχόμενες υποτροπές, τη νοσηρότητα αλλά και τις ικανότητες του χειρουργού. Επίσης, η προτίμηση της ασθενούς η οποία μπορεί να επιθυμεί διατήρηση της γονιμότητας της θα πρέπει και αυτή να λαμβάνεται υπόψη. Με εφαρμογή της χειρουργικής προσέγγισης θα πρέπει να εξισορροπούνται παράγοντες όπως η ενδεχόμενη υποτροπή, η νοσηρότητα, η ικανότητα του χειρουργού αλλά και η προτίμηση της ασθενούς.

Η χειρουργική σταδιοποίηση με χρήση του λεμφαδένα φρουρού δεν αποτελεί ακόμη επίσημη οδηγία για τη σταδιοποίηση του καρκίνου του τραχήλου. Είναι όμως σίγουρα χρήσιμη για τη μετέπειτα πορεία της ασθενούς για λήψη περαιτέρω μέτρων όπως ανοσοενισχυτική χημειοθεραπεία. Ο λεμφαδένας φρουρός είναι ο πρώτος

λεμφαδένας που εμπλέκεται στην επέκταση ενός πρωτοπαθούς όγκου. Είναι ο λεμφαδένας που δέχεται πρώτος τη λέμφο από τον όγκο και έχει τη μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι προσβεβλημένος από λεμφαδενικές μεταστάσεις (Zigras et al., 2017).

Στη χειρουργική σταδιοποίηση τα ιστολογικά αποτελέσματα του λεμφαδένα φρουρού κατέχουν τον κύριο λόγο. Σε γυναίκες με καρκίνο στα αρχικά στάδια, η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού παρουσιάζει αρκετά μεγάλη ευαισθησία ως προς την ανίχνευση της νόσου και την πορεία της καθώς και χαμηλά ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Εάν ο λεμφαδένας φρουρός είναι αρνητικός, τότε και οι υπόλοιποι λεμφαδένες που συμμετέχουν στη διασπορά της νόσου θεωρούνται αρνητικοί. (Salvo et al., 2017). Τα δεδομένα που συλλέγονται από τις διάφορες επιστημονικές μελέτες υποδεικνύουν εμφανώς ότι η βιοψία και η μη ριζική αφαίρεση των λεμφαδένων είναι ασφαλείς προσεγγίσεις για τη σταδιοποίηση και τη διαχείριση του αρχόμενου καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Επίσης, με τη χρήση της βιοψίας του λεμφαδένα φρουρού, εκτός από την ακριβέστερη χειρουργική σταδιοποίηση, δίνεται η δυνατότητα στις γυναίκες οι οποίες επιθυμούν διατήρηση της γονιμότητας να αποφύγουν ριζικές χειρουργικές επεμβάσεις χωρίς δυσμενή αποτελέσματα σε σχέση με τις πιο επιθετικές προσεγγίσεις οι οποίες προτιμούνταν στο παρελθόν. Οι ασθενείς ωφελούνται με αυτές τις λιγότερο ριζικές τεχνικές, όπως η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού, καθώς αυτό τους επιτρέπει να έχουν καλύτερη έκβαση όσον αφορά στη διατήρηση της γονιμότητάς τους με καλά μαιευτικά αποτελέσματα και επίτευξη εγκυμοσύνης (Zigras et al., 2017).

3.8 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Το πρώτο βήμα για την εξάλειψη των κρουσμάτων του τραχήλου της μήτρας είναι η πρόληψη. Για το λόγο αυτό συστήνεται η χρήση εμβολίων κατά του HPV ιού, τα οποία έχουν αποδειχθεί να είναι ασφαλή και αποτελεσματικά και μπορούν να καλύψουν μεγάλες πληθυσμιακές ομάδες (Momenimovahed and Salehiniya, 2017). Για τις γυναίκες οι οποίες βρίσκονται πέραν της ηλικίας για την οποία συστήνεται εμβολιασμός, είναι προτεινόμενη η χρήση των μέσων ελέγχου για προκαρκινωματώδεις βλάβες του τραχήλου της μήτρας, όπως για παράδειγμα του τεστ Παπανικολάου (Aranda et al., 2017).

3.8.1 ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΓΙΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ

Η σημασία της συμβουλευτικής

Όταν η διάγνωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας έχει καθοριστεί, η θεραπεία περιλαμβάνει συνήθως χειρουργική αντιμετώπιση, χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Οι γυναίκες όμως οι οποίες επιθυμούν διατήρηση της γονιμότητας θα χρειαστούν ενδεχομένως διαφορετική αντιμετώπιση καθώς αποτελούν μία ομάδα με διαφορετικές ανάγκες διαχείρισης. Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Γυναικολογικής Ογκολογίας (ESGO), η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ακτινοθεραπείας και Ογκολογίας (ESTRO) και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Παθολογικής ανατομικής (ESP) για το σκοπό

αυτό έχουν αναπτύξει από κοινού κλινικά σχετικές και τεκμηριωμένες κατευθυντήριες οδηγίες οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν σημείο αναφοράς για την αντιμετώπιση του καρκίνου του τραχήλου αλλά ταυτόχρονα και τη διατήρηση γονιμότητας σε γυναίκες που το επιθυμούν.

Οι γυναίκες αυτές δεν διαχωρίζονται από τις υπόλοιπες γυναίκες όσον αφορά στην σταδιοποίηση της νόσου ή τον προεγχειρητικό τους έλεγχο, αλλά ούτε και οι προγνωστικοί ή άλλοι παράγοντες διαφοροποιούνται. Είναι όμως διαφορετική η αντιμετώπισή τους καθώς θα πρέπει να υπάρχει διαφορετικός προγραμματισμός πριν, κατά τη διάρκεια αλλά και μετά την θεραπεία (Cibula et al., 2018).

Επιπλέον, είναι πολύ σημαντικό πριν ακόμη ληφθεί οποιαδήποτε απόφαση, οι γυναίκες αυτές να συζητήσουν πιθανές επιλογές αλλά και ανησυχίες ή ερωτήματα σχετικά με τη γονιμότητά τους, με τον ιατρό τους. Η συμβουλευτική πριν ακόμη ξεκινήσει η θεραπεία φαίνεται να παίζει καθοριστικό ρόλο στη μετέπειτα πορεία των γυναικών αυτών. Γυναίκες οι οποίες δεν δέχθηκαν την κατάλληλη συμβουλευτική θεώρησαν ότι έλαβαν λάθος αποφάσεις και εξέφρασαν αισθήματα όπως μεταμέλεια και θλίψη όταν ερωτήθηκαν σχετικά με το αν τελικά επέλεξαν τη σωστή θεραπεία ή αν επιθυμούσαν να αλλάξουν την απόφασή τους.

Επομένως, όταν υπάρχει διάγνωση του καρκίνου του τραχήλου, ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να συζητά με την ασθενή του αναλυτικά τα θέματα που αφορούν στις αποφάσεις που θα πρέπει να λάβει. Θα πρέπει να γίνεται ανάλυση και προσεκτική επιλογή των μεθόδων θεραπείας και να υπάρχει σαφής κατανόηση για το κατά πόσο αυτές μπορούν να προκαλέσουν απώλεια της γονιμότητας, κάτι που φαίνεται να αποτελεί πηγή άγχους και αγωνιάς για τις γυναίκες αυτές.

Τα στοιχεία που έχουν συλλεχθεί μέχρι τώρα δείχνουν ότι πράγματι, οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με καρκίνου επιθυμούν την διατήρηση της γονιμότητάς τους. Πολλές φορές όμως δεν γίνεται γνωστό αυτό καθώς δεν εκφράζουν την επιθυμία τους αν δεν ερωτηθούν με άμεσο τρόπο. Στον αντίποδα, γυναίκες οι οποίες δέχθηκαν σωστή συμβουλευτική και έλαβαν ενημερωμένες αποφάσεις, φαίνεται να πάσχουν λιγότερο από ανεπίλυτη λύπη και κατάθλιψη και να βιώνουν ένα καλύτερο επίπεδο ζωής γενικότερα (Chan et al., 2017).

3.8.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΙΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Η γονιμότητα μετά την θεραπεία για τον καρκίνο μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες. Η χημειοθεραπεία ή ραδιοθεραπεία, τα σκευάσματα που χρησιμοποιούνται, η δοσολογία, η ένταση της δόσης της ακτινοβολίας, η μέθοδος χορήγησης, όλοι αυτοί οι παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν την γονιμότητα με διαφορετικό τρόπο. Επίσης, μπορεί να επηρεαστεί από άλλους παράγοντες που σχετίζονται με την γυναικεία γονιμότητα γενικότερα, όπως η ηλικία της ασθενούς και το αν υπήρξε θεραπεία για υπογονιμότητα και πριν την διάγνωση του καρκίνου.

Οποιαδήποτε θεραπεία μπορεί να μειώσει τον αριθμό των αρχέγονων ωοθυλακίων ή παρεμποδίζει τη λειτουργικότητα των ωοθηκών, επηρεάζει τη γονιμότητα. Επίσης, θεραπείες οι οποίες προκαλούν ορμονικές διαταραχές ή λειτουργικές διαταραχές της μήτρας, του τραχήλου και των εξαρτημάτων, παραδείγματος χάριν λόγω επιπτώσεων της ακτινοθεραπείας, επηρεάζουν την γονιμότητα εξίσου (Lee et al., 2006).

Επικουρικές θεραπείες όπως για παράδειγμα η χημειοθεραπεία, χρησιμοποιούνται αρκετές φορές στην αντιμετώπιση του καρκίνου του τραχήλου. Έχουν ιδιαίτερη χρησιμότητα, ιδιαίτερα σε ασθενείς με συγκεκριμένους ιστοπαθολογικούς τύπους ή αυξημένο κίνδυνο για περιαγγειακή και η λεμφαγγειακή προσβολή από καρκινικά κύτταρα, όπου είναι καλό να χρησιμοποιούνται γιατί μειώνουν εμφανώς τον κίνδυνο για επανεμφάνιση της νόσου μετά από τη θεραπεία (Robova et al., 2015). Η χημειοθεραπεία ωστόσο, παρά τα θετικά αποτελέσματα, μπορεί να έχει δραματική επίδραση στον αριθμό των αρχέγονων ωοθυλακίων. Τα σκευάσματα τα οποία χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας έχουν κυτταροτοξική δράση και επηρεάζουν αρνητικά την ωρίμανση τους. Αυτό μπορεί να οδηγήσει τις γυναίκες αυτές σε πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια (Angarita et al., 2016).

Η ακτινοθεραπεία και ιδιαίτερα εάν η δόση είναι μεγαλύτερη από 10 Gy αυξάνει σημαντικότερα την ωοθηκική ανεπάρκεια. Πάνω από 70% των ασθενών οι οποίες έλαβαν δόσεις μεγαλύτερες από 20 Gy παρουσίασαν ωοθηκική ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους (Stachs et al., 2017). Μάλιστα, όταν και οι δύο ωοθήκες βρίσκονται μέσα στο πεδίο ακτινοβολίας, η ωοθηκική ανεπάρκεια μπορεί να φτάσει ακόμη και το 68% του ποσοστού των ασθενών (Sonmezer and Oktay, 2004). Η ακτινοθεραπεία γενικά μπορεί να επηρεάσει τα όργανα αναπαραγωγής με άμεσο τρόπο αν αυτά βρίσκονται μέσα στο πεδίο το οποίο δέχεται την ακτινοβολία. Στη μήτρα μπορεί να προκαλέσει συμφύσεις, ουλώδη ιστό και μειωμένη αιμάτωση. Αυτό μπορεί να οδηγήσει όχι μόνο σε υπογονιμότητα, αλλά και σε περίπτωση επίτευξης εγκυμοσύνης, να είναι αίτιο αυτόματων αποβολών ή προωρότητας (Angarita et al., 2016).

Χειρουργικές επεμβάσεις στον τράχηλο της μήτρας μπορούν να προκαλέσουν στένωση του τραχηλικού αυλού και παρεμπόδιση της εισόδου των σπερματοζωαρίων. Επιπλέον, η τραχηλική βλέννη είναι πιθανό να μειωθεί μετά τη θεραπεία, κάτι που επηρεάζει την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων. Σπανιότερα, μπορεί να προκύψουν συμφύσεις των εξαρτημάτων λόγω των χειρουργικών επεμβάσεων και να προκαλέσουν με τη σειρά τους απόφραξη των σαλπίγγων (Naleway et al., 2015).

Σε γυναίκες με καρκίνο τραχήλου οι οποίες δεν επιθυμούν διατήρηση της γονιμότητας η κύρια χειρουργική θεραπεία περιλαμβάνει ολική υστερεκτομή, ριζική ή απλή, ανάλογα με τη σταδιοποίηση της νόσου και ακολούθως, συστηματική πυελική λεμφαδενεκτομία. Αυτό φυσικά καθιστά μια γυναίκα υπογόνιμη και αδύναμη να εξασφαλίσει την επιθυμητή εγκυμοσύνη. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να αναζητηθούν εναλλακτικές χειρουργικές και επικουρικές θεραπείες οι οποίες δίνουν την δυνατότητα στις γυναίκες αυτές να παραμείνουν γόνιμες αν το επιθυμούν (Angarita et al., 2016).

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Γυναικολογικής Ογκολογίας (ESGO), κάθε ασθενής που επιθυμεί να διατηρήσει τη

γονιμότητά της και πάσχει από πλακώδες αδеноκαρκίνωμα ή καρκίνο τραχήλου συνήθους τύπου (σχετιζόμενο με HPV) μεγέθους κάτω από 2 εκ, θα πρέπει να ενημερώνεται για την πιθανότητα να τεθεί σε θεραπεία διατήρησης της γονιμότητας της. Κατά την ενημέρωση της, θα πρέπει να εξηγηθούν επαρκώς στην ασθενή οι όροι οι οποίοι χρησιμοποιούνται, ούτως ώστε να έχει πλήρη κατανόηση των πιθανών κινδύνων και των επιπλοκών που μπορεί να προκύψουν. Θα πρέπει λοιπόν να της εξηγηθεί ότι η θεραπεία υπάρχει περίπτωση να εγκαταλειφθεί σε περίπτωση θετικών χειρουργικών ορίων ή συμμετοχής λεμφαδένων. Επίσης θα πρέπει να υπάρξει κατανόηση των ογκολογικών και μαιευτικών κινδύνων που σχετίζονται με την χειρουργική προσέγγιση για διατήρηση της γονιμότητας. Για παράδειγμα, θα πρέπει η ασθενής να κατανοήσει πως είναι δυνατόν να υπάρξει καθυστέρηση της θεραπείας για τον καρκίνο προς χρήση μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ή πως η ενδεχόμενη εγκυμοσύνη μπορεί να κινδυνεύει από προωρότητα και ότι αυτό συνεπάγεται.

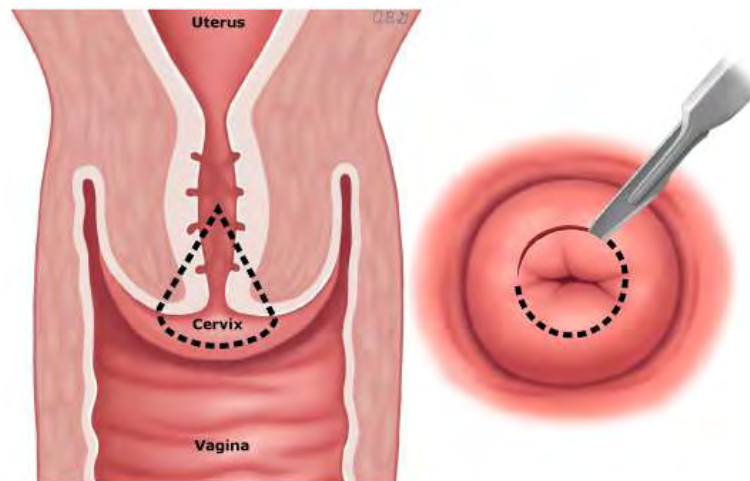
Η θεραπεία για διατήρηση της γονιμότητας δε θα πρέπει να προτείνεται σε ασθενείς με σπάνιους ιστολογικούς τύπους, όπως του νευροενδοκρινικού καρκινώματος και των μη-συνήθων τύπων αδеноκαρκινώματος (μη σχετιζόμενων με HPV) λόγω της επιθετικής συμπεριφοράς των καρκινωμάτων αυτών. Εξαιρείται μόνο το βασικό αδενοειδές καρκίνωμα (Cibula et al., 2018).

3.8.3 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ

Η πιθανότητα χειρουργικής θεραπείας για διατήρηση της γονιμότητας θα πρέπει να εξετάζεται μόνο σε ασθενείς οι οποίες έχουν καλούς προγνωστικούς παράγοντες και ασθενείς οι οποίες μπορούν να ωφεληθούν από την θεραπεία χωρίς συνοδό επικουρική θεραπεία. Επομένως, προσφέρεται σε ασθενείς οι οποίες βρίσκονται σε αρχικό στάδιο της νόσου, δηλαδή IB σταδιοποίησης, όπου οι όγκοι που εντοπίζονται είναι μικρότεροι από 4 εκ., υπάρχουν αρνητικοί λεμφαδένες και ο τύπος του καρκινώματος δεν είναι επιθετικός (Goetsch et al., 2017b).

Για αρχόμενα στάδια καρκίνου της μήτρας, όπως IA συστήνεται κωνοειδής εκτομή μόνο, με χρήση loop ή laser διαθερμίας και όχι με εκτομή cold-knife. Το παρασκεύασμα που θα αποσταλεί προς ιστολογική εξέταση θα πρέπει να έχει τη μικρότερη δυνατόν βλάβη στους ιστούς του από την χρήση των εργαλείων, ώστε ο παθολογανατόμος που θα το εξετάσει να μπορεί να προσφέρει την καλύτερη δυνατόν διάγνωση. Γι' αυτό το λόγο η χρήση cold-knife δεν συστήνεται.

Το θεμιτό είναι τα χειρουργικά όρια της κωνοειδούς εκτομής να είναι ελεύθερα της νόσου. Μετά την κωνοειδή εκτομή θα πρέπει να διενεργείται μαγνητική τομογραφία και υπερηχογράφημα της πυέλου ώστε να υπολογιστεί το εναπομείναντα μήκος του τραχήλου.



Εικόνα 9. Κωνοειδής εκτομή του τραχήλου (Plante, 2019)

Για τη χειρουργική θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας προς διατήρηση της γονιμότητας, οι αρνητικοί λεμφαδένες είναι προαπαιτούμενο, και θα πρέπει η επιβεβαίωση αρνητικών λεμφαδένων να είναι πάντα το πρώτο βήμα. Η αναγνώριση του φρουρού λεμφαδένα αυξάνει σημαντικά την ακρίβεια της σταδιοποίησης. Λεμφαδένες οι οποίοι φαίνονται διογκωμένοι ή ύποπτοι για διήθηση της νόσου θα πρέπει να εξετάζονται ιστολογικά, αν είναι δυνατόν και διεγχειρητικά. Σε αυτή την περίπτωση, εάν εντοπιστούν διηθημένοι λεμφαδένες, η γυναίκα δεν δύναται να συνεχίσει με την επέμβαση προς διατήρηση της γονιμότητας και θα πρέπει να συνεχίσει τη θεραπεία της με χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Ενδεχομένως μπορεί να χρησιμοποιήσει άλλες μεθόδους όπως η παρένθετη μητέρα ούτως ώστε να αποκτήσει απογόνους στην περίπτωση αυτή.

Ο κύριος στόχος κατά την χειρουργική επέμβαση είναι να αφαιρεθεί ολόκληρο το μέρος του καρκινώματος και να παραμείνουν μόνο υγιή χειρουργικά όρια, ελεύθερα από τη νόσο. Θα πρέπει να γίνει προσπάθεια διατήρησης του άνω τμήματος του τραχήλου και η ιστολογική αναγνώριση διεγχειρητικά με χρήση ταχείας βιοψίας του τραχηλικού μέρους το οποίο έχει αφαιρεθεί, ούτως ώστε να υπάρχει σαφής υπολογισμός των ορίων της τραχηλεκτομής με ακρίβεια και ασφάλεια (Cibula et al., 2018).

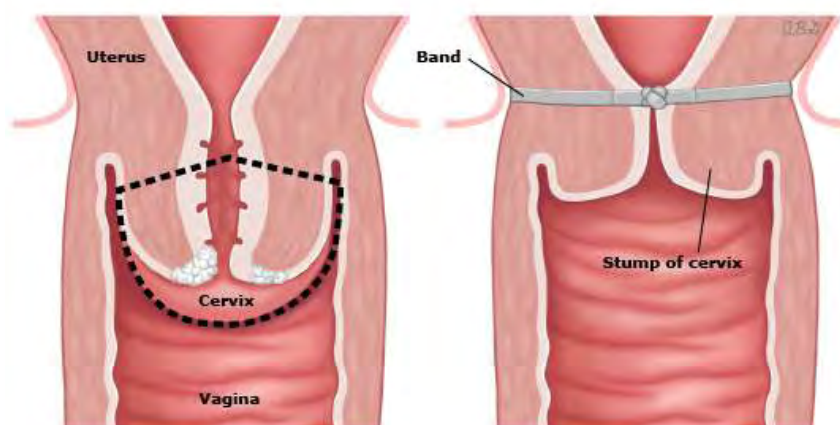
Στο αρχικό στάδιο της νόσου, (Στάδιο IA1 κατά σταδιοποίηση FIGO), η θεραπεία εκλογής στις περιπτώσεις των γυναικών οι οποίες επιθυμούν διατήρηση της γονιμότητας είναι η κωνοειδής εκτομή και όχι κάποια πιο ριζική επέμβαση. Με τον τρόπο αυτό, εάν έχει γίνει η αφαίρεση του ιστού σε υγιή χειρουργικά όρια, οι ασθενείς μπορούν να διατηρήσουν τη μήτρα τους και να επιτύχουν μια μελλοντική εγκυμοσύνη (Goetsch et al., 2017a).

Η κωνοειδής εκτομή μπορεί να εφαρμοστεί μόνο σε αυτό το στάδιο, όπου η εισβολή του καρκινώματος στους ιστούς είναι μικρότερη από 3 χιλ. Μπορεί να εφαρμοστεί απλή εκτομή της ζώνης μετασχηματισμού με loop διαθερμία (LLETZ). Η τεχνική αυτή δεν φαίνεται να επηρεάζει τη γονιμότητα. Επίσης, η υστερεκτομή δεν

φαίνεται να βελτιώνει το κλινικό αποτέλεσμα εάν τα χειρουργικά όρια που έχουν αφαιρεθεί είναι καθαρά (Feichtinger and Rodriguez-Wallberg, 2016).

Σε περίπτωση όπου τα χειρουργικά όρια που εξετάστηκαν δεν είναι ελεύθερα της νόσου, συστήνεται μία επαναληπτική κωνοειδής εκτομή ώστε να αποκλειστεί περαιτέρω εκτενής διήθηση των ιστών. Αν τα όρια είναι ακόμη θετικά τότε θα πρέπει να ακολουθήσει τραχηλεκτομή. Τα όρια θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 8 χιλ. χωρίς εισβολή καρκινικών κυττάρων για να θεωρηθεί η επέμβαση ασφαλής (Sato et al., 2016). Η κωνοειδής εκτομή στις περιπτώσεις αυτές θεωρείται επαρκής αντιμετώπιση καθώς η υστερεκτομή δεν φαίνεται να βελτιώνει το κλινικό αποτέλεσμα και δεν επιτρέπει στη γυναίκα να συνεχίσει την προσπάθεια για εγκυμοσύνη (Cibula et al., 2018).

Ριζική κολπική τραχηλεκτομή (RVT- Radical Vaginal Trachelectomy)



Εικόνα 10. Ριζική κολπική τραχηλεκτομή και περίδεση του τραχήλου (Plante, 2019)

Η ριζική τραχηλεκτομή αρχικά χρησιμοποιήθηκε σαν θεραπεία για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας από τον Ernst Wertheim, έναν Αυστριακό γυναικολόγο, το 1911. Μετατροπές και βελτιώσεις στην επέμβαση αυτή έγιναν τα επόμενα χρόνια από τους Latzko το 1919 και Okabayashi το 1921, όπου κατάφεραν να κάνουν πιο διαδομένη την επέμβαση αυτή. Για να πραγματοποιηθεί η ριζική τραχηλεκτομή με ασφάλεια, προϋπόθεση είναι να υπάρχει ακριβής γνώση της ανατομίας της γυναικείας πυέλου. Σημαντικό κομμάτι της γνώσης αυτής είναι και ανατομία των νεύρων και αγγείων καθώς πρέπει να διατηρηθεί ακέραιη η λειτουργία της ουροδόχου κύστεως ούτως ώστε να μπορεί να προσφερθεί μια μεγαλύτερη ποιότητα ζωής στις ασθενείς οι οποίες έχουν υποβληθεί στην επέμβαση αυτή (Alkatout and Mettler, 2017).

Μόλις το 1994 ο Daniel Dargent, ένας Γάλλος γυναικολόγος, εισήγαγε μία νέα τροποποιημένη μέθοδο η οποία στόχευε στη διατήρηση της γονιμότητας. Συμπεριλάμβανε ακρωτηριασμό του τραχήλου της μήτρας μαζί με τα παραμήτρια με

σκοπό να εφαρμοστεί σε γυναίκες που βρίσκονται σε αρχόμενα στάδια του καρκίνου (Fujii, 2019). Η τροποποιημένη τραχηλεκτομή κατά Dargent αφορά στο συνδυασμό της λαπαροσκοπικής λεμφαδενεκτομής μετά από κοιλιακή εκτομή του τράχηλου καθώς και το παρακείμενο τμήμα του κόλπου μαζί με τα παραμήτρια. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για καρκινώματα τα οποία ανήκουν στάδιο FIGO IB1 (μέγεθος όγκου μικρότερο από 4 εκ) (Stachs et al., 2017).

Τα τελευταία χρόνια, η χειρουργική θεραπεία, και συγκεκριμένα η τραχηλεκτομή, είναι ο χρυσός κανόνας για την αντιμετώπιση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η επέμβαση αυτή τα τελευταία 25 χρόνια έχει εξελιχθεί ώστε να μπορεί να εφαρμοστεί και σε γυναίκες οι οποίες επιθυμούν διατήρηση της γονιμότητας ενώ παράλληλα να προσφέρει καλά ογκολογικά αποτελέσματα. Η όσο το δυνατόν λιγότερο επεμβατική χειρουργική προσέγγιση είναι σημαντική σε αυτές τις περιπτώσεις γιατί ελαχιστοποιεί τις επιπτώσεις που μπορούν να έχουν άλλες περισσότερες επιθετικές επεμβάσεις, όπως η ριζική υστερεκτομή, στην γονιμότητα (Bixel and Fowler, 2019).

Γενικότερα, η ριζική τραχηλεκτομή γίνεται είτε διακολπικά είτε διακοιλιακά, καθώς έχει αναφερθεί και η χρήση της λαπαροσκοπικής προσέγγισης. Προτιμότερες είναι οι κοιλιακές προσπελάσεις ώστε να υπάρχει η δυνατότητα ωθηκοπηξίας (oophorexy). Αυτή είναι μία διαδικασία που μπορεί να εφαρμοστεί κατά τη διάρκεια της ριζικής τραχηλεκτομής με λαπαροτομία. Το ένα ή και τα δύο εξαρτήματα αμφοτερόπλευρα μπορούν να διαχωριστούν από την μήτρα και στη συνέχεια να συνδεθούν στο ανώτερο τμήμα της κοιλιακής χώρας ούτως ώστε να αποφευχθεί η ακτινοβόληση των ωθηκών κατά την συμπληρωματική αγωγή. Έχει χρησιμοποιηθεί και η προεγχειρητική αγωγή για βελτίωση του σταδίου (Fujii, 2019).

Η ριζική κοιλιακή τραχηλεκτομή (RVT) έχει καθιερωθεί ως μια ασφαλής και αποτελεσματική επέμβαση για τη θεραπεία ασθενών με καρκίνο του τραχήλου σε αρχόμενα στάδια. Αυτό προϋποθέτει η καρκινική μάζα να είναι μικρότερη από 2 εκ σε διάμετρο. Φαίνεται πως με τη μέθοδο αυτή προσφέρεται χαμηλή νοσηρότητα, μικρότερα ποσοστά υποτροπής και ποσοστά θνησιμότητας.

Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια η επέμβαση αυτή άρχισε να εφαρμόζεται και σε γυναίκες με όγκους μεγαλύτερους των 2 εκ. Οι επεμβάσεις για διατήρηση της γονιμότητας στις περιπτώσεις αυτές δεν ενδείκνυνται και δεν θα πρέπει να συστήνονται στις ασθενείς. Μπορούν να πραγματοποιηθούν μόνο σε πειραματικό στάδιο (Cibula et al., 2018). Σε ορισμένες περιπτώσεις όπου έχει ακολουθηθεί μια τέτοια προσέγγιση, οι αναφορές κάνουν λόγο για δυσμενή έκβαση όπως επανεμφάνιση της νόσου ή και απώλεια της ζωής της ασθενούς. Επομένως, η επέμβαση αυτή δεν συστήνεται σε περιπτώσεις με εκτεταμένους ή επιθετικούς τύπους καρκίνου του τραχήλου καθώς τα αποτελέσματα είναι αμφισβητήσιμα (Fujii, 2019).

Κριτήρια για την επιλογή των ασθενών οι οποίες είναι υποψήφιες για ριζική τραχηλεκτομή αποτελούν τα εξής:

1. Η γυναίκα να έχει εκφράσει την επιθυμία της για διατήρηση της γονιμότητας
2. Επιβεβαιωμένο ιστολογικά καρκίνωμα του τραχήλου (πλακώδες καρκίνωμα, αδenoκαρκίνωμα, αδenoπλακώδες)

3. Σταδιοποίηση κατά FIGO IA1, IA2 ή IB1 χωρίς λεμφαδενική συνδρομή
4. Μέγεθος όγκου μικρότερο από 2 εκ.
5. Όγκος που περιορίζεται στον τράχηλο (επιβεβαιωμένο με μαγνητική τομογραφία για το μέγεθος του όγκου, την ύπαρξη ενδοτραχηλικής επέκτασης και τη διήθηση των παραμητρίων)
6. Υπολογιζόμενο μήκος τραχήλου μετά την επέμβαση μεγαλύτερο από 1 εκ.

Τα κριτήρια αυτά βέβαια δεν είναι αυστηρά και μπορούν να τροποποιηθούν ανάλογα με την ασθενή και τις διάφορες συνθήκες που μπορούν να προκύψουν, όπως για παράδειγμα, εμμένουσα φλεγμονή μετά από βιοψία με κωνοειδή εκτομή (Noel et al., 2014).

Μία τυπική ριζική τραχηλεκτομή περιλαμβάνει την εκτομή όλου του τραχηλικού επιθηλίου καθώς και παραμητρίων και ιστών πλησίον του κόλπου και του παρατραχηλικού χώρου. Η έκταση της αφαίρεσης των ιστών εξατομικεύεται ανάλογα με την κλινική εικόνα της ασθενούς. Γίνεται διατομή του τραχήλου 1 εκ άνωθεν του ενδοτραχηλικού ορίου του όγκου και 1 εκ κάτωθεν του έσω τραχηλικού στομίου.

Το παρασκεύασμα πρέπει να αποσταλεί προς ταχεία βιοψία διεγχειρητικά. Από τα αποτελέσματα της βιοψίας δίνεται ο ιστολογικός τύπος του καρκίνου του τραχήλου. Αυτός στο μεγαλύτερο μέρος του (80-90%) εμφανίζεται ως πλακώδες καρκίνωμα (επιδερμοειδές, μαλπιγιανό ή ακανθοκυτταρικό) το οποίο προκύπτει στο έξω τραχηλικό τοίχωμα (εξωτράχηλος). Σε μικρότερο ποσοστό (10-15%) εμφανίζεται ως αδenoκαρκίνωμα, το οποίο προκύπτει από τον έσω τραχηλικό αυλό (ενδοτράχηλος). Σπανιότεροι τύποι σε πολύ μικρά ποσοστά είναι τα νευροενδοκρινή ή διαυγοκυτταρικά καρκινώματα (ESMO, 2019).

Θα πρέπει να υπάρχουν τουλάχιστον 8-10 χιλ. υγιή ενδοτραχηλικά όρια. Το τραχηλικό όριο ορίζεται από τον ισθμό του τραχήλου όπου αφήνει αρκετό περιθώριο ώστε να υποστηριχθεί μια εγκυμοσύνη. Όλες οι ασθενείς οι οποίες υποβάλλονται στη συγκεκριμένη επέμβαση χρήζουν συνοδούς διαγνωστικής πυελικής λεμφαδεκτομής με σκοπό να αποφασιστεί αν υπάρχει ανάγκη για μετέπειτα επικουρικής θεραπείας (Zhang et al., 2017).

Η ριζική τραχηλεκτομή με λαπαροτομία θεωρείται από πολλούς προτιμότερη από τις άλλες μεθόδους. Είναι ίσως πιο εύκολο να αναπαραχθεί από τον εκάστοτε χειρουργό σε σχέση με την κοιλική, η οποία φαίνεται να είναι πιο πολύπλοκη και δύσχρονη. Επομένως, καθώς η δεξιότητα του χειρουργού μπορεί να επηρεάσει δραματικά το αποτέλεσμα, η λαπαροτομία φαίνεται να προτιμάται (Bentivegna et al., 2016).

Για τις ενδεδειγμένες περιπτώσεις, τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης μετά από την επέμβαση αυτή ανέρχονται σε 95% και τα συνολικά ποσοστά επιβίωσης σε 97%. Μπορούν άρα να συγκριθούν με τα ποσοστά επιβίωσης τα οποία προκύπτουν από την ριζική υστερεκτομή (Goetsch et al., 2017a).

Ελάχιστη Επεμβατική Χειρουργική

Η ρομποτική χειρουργική έχει ενσωματωθεί στις τεχνικές διατήρησης της γονιμότητας με σκοπό να μειώσει τον χρόνο νοσηλείας των ασθενών. Φαίνεται ότι η ελάχιστα επεμβατική χειρουργική μπορεί να ανιχνεύσει καλύτερα τον λεμφαδένα φρουρό σε σχέση με την λαπαροτομία. Παρ' όλα αυτά, δεν είναι ιδιαίτερα δεδομένη τεχνική και δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία διαθέσιμα σχετικά με το κλινικό αποτέλεσμα (Sato et al., 2016).

Με την τεχνική αυτή, υπάρχει επιπλέον η δυνατότητα διατήρησης της αυτόνομης νεύρωσης της ουροδόχου κύστεως και την διατήρηση της αρτηριακής παροχής της μήτρας με συνοδό διατήρηση του υπογάστριου πλέγματος (Martin and Torrent, 2010). Επιπλέον, φαίνεται να μειώνει την παραμονή των ασθενών στο νοσοκομείο μετεγχειρητικά, καθώς και τις επιπλοκές όπως ανάγκη για μετάγγιση ή ουρογυναικολογικά προβλήματα όπως δυσουρικά ενοχλήματα ή ακράτεια (Craig et al., 2016).

Σε μία μελέτη, τα ποσοστά επίτευξης εγκυμοσύνης ήταν μεγαλύτερα με την λαπαροτομία παρά με την χρήση ρομποτικής χειρουργικής (Park et al., 2014). Ωστόσο, δεν είναι ξεκάθαρο με βάση τα ευρήματα που είναι διαθέσιμα, κατά πόσο υπερτερεί ή όχι η τεχνική αυτή σε σχέση με τις προσεγγίσεις που χρησιμοποιούνται κατά κόρον μέχρι τώρα. Χρειάζονται περισσότερα και ακριβέστερα δεδομένα για τον σαφή προσδιορισμό των μαιευτικών και ογκολογικών αποτελεσμάτων με τη χρήση της συγκεκριμένης τεχνικής (Sato et al., 2016).

Χειρουργικές επιπλοκές

Η συχνότερη μετεγχειρητική επιπλοκή είναι η στένωση του τραχήλου. Αυτό συμβαίνει σε περίπου 6-25% των περιπτώσεων. Άλλες επιπτώσεις είναι οι χρόνιες κολπικές εκκρίσεις, δυσμηνόρροια, εμμηνορυσιακές διαταραχές όπως αμηνόρροια και δυσπαρευνία (Sato et al., 2016). Συνέπεις της στένωσης του τραχήλου μπορεί να είναι η μετέπειτα εμφάνιση αιματόμητρας, αιματοσάλπιγγας και πυελική ενδομητρίωση (Noel et al., 2014) .

Λόγω της λαπαροσκοπικής λεμφαδενεκτομής συχνότερα αναφέρεται τραυματισμός των ουρητήρων. Άλλες πιθανές επιπλοκές είναι το λεμφοίδημα και συνοδό άλγος κάτω άκρων (Gizzo et al., 2013).

Γενικότερα, μελέτες αναφέρουν ότι οι γυναίκες που υποβλήθηκαν σε συντηρητικότερες θεραπείες όπως η κωνοειδής εκτομή ή η απλή τραχηλεκτομή, αντιμετώπισαν μικρότερη σεξουαλική δυσλειτουργία σε σχέση με εκείνες που αντιμετωπίστηκαν πιο επιθετικά όπως με ριζική τραχηλεκτομή. Επομένως, ανέφεραν καλύτερη ποιότητα ζωής μετεγχειρητικά και καλύτερη ψυχολογική κατάσταση σε σχέση με τις υπόλοιπες (Song et al., 2012).

Κατά τη διάρκεια της επέμβασης συστήνεται τοποθέτηση μόνιμης περίδεσης του τραχήλου, ούτως ώστε να εξασφαλισθεί μία καλύτερη έκβαση όσον αφορά στην κύηση (Cibula et al., 2018)

Διατήρηση γονιμότητας σε προχωρημένο στάδιο καρκίνου του τραχήλου της μήτρας

Σε περίπτωση που ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας έχει διαγνωσθεί σε προχωρημένο στάδιο και η κατάσταση της ασθενούς δεν ενδείκνυται για χειρουργική αντιμετώπιση με την οποία μπορεί να διατηρηθεί τη γονιμότητα της, θα πρέπει να χρησιμοποιήσει τις διάφορες μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής όπως για παράδειγμα κρυοσυντήρηση εμβρύων ή ωαρίων (Willows et al., 2016).

Από τον Απρίλιο του 2019 βρίσκεται σε αρχικό στάδιο μία νέα τυχαιοποιημένη μελέτη με συμμετοχή πολλών ερευνητικών κέντρων σε διάφορες χώρες του κόσμου, σχετικά με την διατήρηση γονιμότητας σε γυναίκες με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας μεγέθους 2-4 εκ. Οι γυναίκες αυτές θα υποβληθούν σε χειρουργικές επεμβάσεις σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και η πορεία τους θα ακολουθηθεί για διάστημα τριών χρόνων. Τα αποτελέσματα αναμένονται να δημοσιευθούν το 2025 και ίσως φέρουν νέα στοιχεία στο φως για την διατήρηση της γονιμότητας σε γυναίκες με όγκους μεγαλύτερους των 2 εκ. (Plante et al., 2019).

3.8.4 ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Γυναίκες οι οποίες έχουν λάβει θεραπεία για τον καρκίνο του τραχήλου με διατήρηση της γονιμότητας θεωρούνται υπονήφειες για επανεμφάνιση της νόσου και θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Ο ιατρός ο οποίος αναλαμβάνει την παρακολούθηση μιας τέτοιας ασθενούς θα πρέπει να είναι καλά εξειδικευμένος στην αναγνώριση και διάγνωση των δυσπλασιών του κόλπου και του τραχήλου. Σε γενικές γραμμές, η μετέπειτα παρακολούθηση περιλαμβάνει επισκέψεις κάθε 3-4 μήνες για τα πρώτα 2 μετεγχειρητικά έτη και έπειτα 6-12 μήνες για 5 έτη συνολικά. Εάν δεν υπάρχει επανεμφάνιση της νόσου στο διάστημα αυτό, η γυναίκα μπορεί πλέον να θεωρηθεί πως ανήκει στον ίδιο βαθμό κινδύνου για επανεμφάνιση του καρκίνου με τον υπόλοιπο γενικό πληθυσμό. Θα πρέπει επομένως να ακολουθούνται τα διαγνωστικά πρωτόκολλα που περιλαμβάνουν έλεγχο για τον HPV ιό και κολποσκόπηση (Cibula et al., 2018).

Μια εγκυμοσύνη που ακολουθεί μετά από ριζική τραχηλεκτομή θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ως υψηλού κινδύνου. Η εγκυμοσύνη στις περιπτώσεις αυτές στις οποίες έχει τοποθετηθεί μόνιμη περίδεση τραχήλου μπορούν να περατωθούν μόνο μέσω της καισαρικής τομής. Έχει τεθεί το ερώτημα κατά πόσο θα πρέπει να ακολουθηθεί ολική υστερεκτομή μετά την περάτωση της κύησης αλλά από τα στοιχεία που έχουν συλλεχθεί, δεν φαίνεται να είναι αυτό αναγκαίο (Dreyer, 2017).

Δεν υπάρχει κοινή γραμμή σχετικά με το πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να παρέλθει από το χειρουργείο για να ξεκινήσει μία γυναίκα προσπάθειες για εγκυμοσύνη. Πιθανές επιπλοκές περιλαμβάνουν την πρόωρη ρήξη εμβρυικών υμένων και την χοριοαμνιονίτιδα ή ενδομητρίτιδα. Ο τράχηλος λόγω του μειωμένου μήκους του δεν μπορεί να υποστηρίξει πολλές φορές την εγκυμοσύνη, οπότε η γυναίκα οδηγείται σε πρόωρο τοκετό (Sato et al., 2016).

3. ΜΕΘΟΔΟΙ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ

Κρυοσυντήρηση εμβρύων

Η κρυοσυντήρηση εμβρύων είναι μια καλά τεκμηριωμένη μέθοδος διατήρησης της γονιμότητας σε γυναίκες με καρκίνο. Αυτή τη στιγμή αποτελεί την προτιμότερη μέθοδο διότι προσφέρει υψηλά ποσοστά επιτυχίας. Η επιτυχία της μεθόδου έχει τεκμηριωθεί εδώ και χρόνια μέσω της εξωσωματικής γονιμοποίησης, μία διαδικασία που χρησιμοποιεί τα κρυοσυντηρημένα έμβρυα ούτως ώστε να αξιοποιηθούν σε δεύτερο χρόνο αν χρειαστεί (Radon et al., 2015).

Όταν μια γυναίκα υποβάλλεται σε θεραπεία της εξωσωματικής γονιμοποίησης εφαρμόζεται ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών με χρήση γοναδοτροπινών στην έναρξη ενός κύκλου εμμήνου ρύσεως και διαρκεί 10-14 ημέρες. Όταν τα ωάρια έχουν το κατάλληλο μέγεθος συλλέγονται και έπειτα ακολουθεί η τεχνίτη γονιμοποίηση (IVF) και η κρυοσυντήρηση για μελλοντική χρήση των βλαστοκύστεων (Angarita et al., 2016).

Η κρυοσυντήρηση εμβρύων έχει αντικαταστήσει τη εμβρυομεταφορά φρέσκων εμβρύων τα τελευταία χρόνια, με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στην επίτευξη εγκυμοσύνης. Συγκεκριμένα, υπήρξε μια διαφορά της τάξεως του 8% όταν έγινε χρήση κρυοσυντηρημένων εμβρύων σε σχέση με φρέσκων. Οι γυναίκες οι οποίες πάσχουν από καρκίνο, με τη μέθοδο αυτή έχουν τη δυνατότητα να συντηρήσουν τα έμβρυά τους ούτως ώστε αυτά να χρησιμοποιηθούν όταν είναι πια ασφαλές και μετά το πέρας της θεραπείας. Τα έμβρυα τα οποία μπορούν να παραχθούν μετά από εξωσωματική μπορούν να είναι μεγαλύτερα σε αριθμό από αυτά που μεταφέρονται, με σκοπό να κρυοσυντηρηθούν εάν χρειαστεί. Η μέθοδος αυτή αυξάνει τις πιθανότητες για κύηση, μπορεί η γυναίκα δηλαδή να υποβληθεί σε μία επιπλέον προσπάθεια, χωρίς να υποβληθεί εκ νέου σε ωοθηκική διέγερση και ωοληψία. (Konc et al., 2014).

Το μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι πως προϋποθέτει την ύπαρξη συντρόφου ή δωρητή σπέρματος. Επιπλέον, στην περίπτωση αυτή, γεννούνται ηθικά ζητήματα, καθώς εάν στο μέλλον αποκτήσει νέο σύντροφο θα πρέπει να αποφασιστεί σε ποιον θα ανήκουν οι γαμέτες που θα χρησιμοποιηθούν. Επίσης, είναι χρονοβόρα καθώς πριν την έναρξη της θεραπείας για τον καρκίνο, η γυναίκες αυτές θα πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία της εξωσωματικής γονιμοποίησης (Radon et al., 2015).

Κρυοσυντήρηση ωαρίων

Η κρυοσυντήρηση ωαρίων είναι μια μέθοδος διατήρησης της γονιμότητας καταλληλότερη για γυναίκες οι οποίες δεν έχουν κάποιον σύντροφο στη συγκεκριμένη χρονική στιγμή της ζωής τους και δεν επιθυμούν να χρησιμοποιήσουν σπέρμα δότη. Επίσης, γυναίκες οι οποίες για ηθικούς ή θρησκευτικούς λόγους αντιτίθενται στην κρυοσυντήρηση εμβρύων, μπορούν να καταφύγουν στην κρυοσυντήρηση ωαρίων εναλλακτικά (Angarita et al., 2016).

Αρχικά η τεχνική αυτή παρουσίαζε αρκετά χαμηλά ποσοστά επιτυχίας λόγω των τεχνικών κρυοσυντήρησης που χρησιμοποιούνταν. Πλέον με την μέθοδο της υαλοποίησης τα ποσοστά επιτυχίας έχουν βελτιωθεί αισθητά. Ακολουθείται η ίδια διαδικασία με την κρυοσυντήρηση εμβρύων με διέγερση των ωοθηκών 10-14 ημέρες από την έναρξη του κύκλου εμμήνου ρύσεως (Radon et al., 2015). Μάλιστα, μελέτες έχουν δείξει ότι η υαλοποίηση έναντι της κλασσικής κρυοσυντήρησης απέδωσε μεγαλύτερα ποσοστά επίτευξης εγκυμοσύνης, με λιγότερες συγγενείς ανωμαλίες στα έμβρυα αυτά. Επομένως, η υαλοποίηση φαίνεται να επηρεάζει τη φυσιολογία λιγότερο σε σύγκριση με τη βραδεία κατάψυξη (Smith et al., 2010).

Στα μειονεκτήματα της τεχνικής αυτής, όπως και με την κρυοσυντήρηση εμβρύων, περιλαμβάνεται η χρονοβόρα διαδικασία της ωοθηκικής διέγερσης. Επίσης, τα ωάρια είναι τεχνικά πιο δύσκολο να κρυοσυντηρηθούν σε σχέση με τα έμβρυα, λόγω της μεγαλύτερης ποσότητας ενδοκυτταρικού ύδατος (Smith et al., 2010). Η τεχνική αυτή δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε γυναίκες όπου υπάρχει μεγάλη υποψία για συμμετοχή της νόσου στις ωοθήκες ιδιαίτερα εάν δεν έχει αποκλεισθεί αδενοκαρκίνωμα μεγαλύτερο από 4 εκ διότι αυξάνει τον κίνδυνο για ωοθηκικές μεταστάσεις. Ωστόσο, η κρυοσυντήρηση μόνο των ωαρίων είναι ασφαλέστερη έναντι της κρυοσυντήρησης και μεταφοράς ολόκληρου του ωοθηκικού ιστού, καθώς η δεύτερη ενέχει τον κίνδυνο μεταφοράς καρκινικού ιστού (Dreyer, 2017).

Τα τελευταία χρόνια, έχουν αναπτυχθεί νέα πρωτόκολλα με σκοπό την αποφυγή της καθυστέρησης κατά τη διάρκεια της ωοθηκικής διέγερσης. Με τα νέα αυτά πιο ευέλικτα πρωτόκολλα η συλλογή των ωαρίων δεν εξαρτάται πια από τον εμμηνορρυσιακό κύκλο και έτσι η συλλογή μπορεί να ξεκινήσει ανεξάρτητα από την ημέρα του κύκλου τόσο για την κρυοσυντήρηση ωαρίων αλλά και εμβρύων (Okta et al., 2018).

IVM – In vitro maturation, λήψη άωρων ωαρίων, κρυοσυντήρηση και ωρίμανση ωοθυλακίων σε συνθήκες εργαστηρίου

Κατά την διαδικασία αυτή, γίνεται λήψη ωοθηκικού ιστού ο οποίος στη συνέχεια καταψύχεται. Μελλοντικά μπορεί να γίνει ωρίμανση των ωαρίων σε συνθήκες εργαστηρίου ή και αυτόλογη μεταμόσχευση (Hatirnaz et al., 2018). Ο ωοθηκικός ιστός λαμβάνεται πριν την έναρξη θεραπείας για τον καρκίνο χωρίς καθυστέρηση στην έναρξή της. Δεν χρήζει δότη σπέρματος και δίνει την δυνατότητα λήψης περισσότερων ωαρίων σε σχέση με την κλασσική ωοθηκική διέγερση που διενεργείται ως μέρος της εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) (Angarita et al., 2016).

Η ηλικία των 35 ετών θεωρείται το ανώτερο όριο για την κρυοσυντήρηση του ωοθηκικού ιστού, γιατί η μέθοδος αυτή αφορά κυρίως στα αρχέγονα ωοθυλάκια, όπου μετά τα 35 έτη μειώνεται αισθητά ο αριθμός τους, οπότε μειώνεται και η χρησιμότητα συντήρησης του ωοθηκικού ιστού. Άλλοι περιορισμοί της μεθόδου αυτής είναι ότι δεν πρέπει να έχει προηγηθεί ήδη χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία. Επίσης, ο καρκίνος θα πρέπει να είναι περιορισμένος στον τράχηλο, χωρίς μεταστάσεις, και το προσδόκιμο ζωής να είναι τουλάχιστον 5 έτη (Kim et al., 2018).

Η λήψη ωοθηκικού ιστού γίνεται συνήθως λαπαροσκοπικά αλλά μπορεί να γίνει και με λαπαροτομία. Η αυτόλογη μεταμόσχευση έχει εφαρμοστεί με επιτυχία για επίτευξη εγκυμοσύνης αλλά και αποκατάσταση της ωοθηκικής λειτουργίας μετά από θεραπεία για τον καρκίνο. Ο βιώσιμος ωοθηκικός ιστός τοποθετείται είτε εντός της πυέλου ή εκτός, όπως για παράδειγμα στο υποδόριο του αντιβραχίου ή το κοιλιακό τοίχωμα με φαρμακευτική πρόκληση για IVF (Medicine., 2014).

Η μέθοδος αυτή έχει χαμηλότερα ποσοστά επιτυχίας και δεν έχει εφαρμοστεί σε μεγάλο αριθμό ασθενών. Αυτό πιθανολογείται ότι συμβαίνει διότι το περιβάλλον στο οποίο τοποθετείται ο ωοθηκικός ιστός δεν είναι ευνοϊκό λόγω αλλαγών στη θερμοκρασία ή στην αγγειακή παροχή (Radon et al., 2015). Αυτό βελτιώνεται με την μεταμόσχευση ολόκληρου του ωοθηκικού ιστού (φλοιώδους και μυελώδους) σε αντίθεση με την μεταμόσχευση μόνο του φλοιώδους ιστού. Με τον τρόπο αυτό μπορεί να αποφευχθεί η ισχαιμία, λόγω της δυνατότητας δημιουργίας αγγείωσης από τα αιμοφόρα αγγεία της μυελώδους μοίρας (Medicine., 2014).

Παρ' όλο που η μέθοδος αυτή είναι αρκετά υποσχόμενη, οι γυναίκες ή τα ζευγάρια που επιθυμούν να συμμετάσχουν σ' αυτή τη διαδικασία θα πρέπει να είναι ενημερωμένοι για το αβέβαιο της επιτυχίας, καθώς βρίσκεται ακόμη σε αρκετά πρώιμο και πειραματικό στάδιο (Radon et al., 2015).

Χειρουργική μετάθεση των ωοθηκών (Ovarian Transposition)

Η αφαίρεση, κρυοσυντήρηση και επαναμεταμόσχευση των ωοθηκών είναι μια χειρουργική διαδικασία που εκτελείται πριν από τυχόν πυελική ακτινοθεραπεία. Επιλέγεται συνήθως για νέες γυναίκες με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Περιλαμβάνει την αφαίρεση των ωοθηκών από την πύελο και την απομάκρυνσή τους από το πεδίο ακτινοβολίας. Η επέμβαση μπορεί να εκτελεσθεί ιδανικά λαπαροσκοπικά ή μέσω ρομποτικής χειρουργικής αλλά και με λαπαροτομία (Radon et al., 2015).

Η τεχνική αυτή εφαρμόζεται συνήθως μόνο σε μία ωοθήκη, αλλά μπορεί επίσης να εφαρμοστεί μια συνδυασμένη προσέγγιση με κρυοσυντήρηση μιας ωοθήκης και μεταφορά της άλλης (Angarita et al., 2016). Συνήθως προτιμάται η ωοθήκη που βρίσκεται στην αντίθετη πλευρά από εκείνη όπου έχει ανιχνευθεί το κύριο μέρος του όγκου (Sonmezer and Oktay, 2004).

Η αφαίρεση με διατομή του ωοθηκικού συνδέσμου είναι η προτιμότερη μέθοδος και η επανατοποθέτηση θα πρέπει να γίνεται το λιγότερο 3 εκ. πάνω από το ανώτερο όριο του πεδίου της ακτινοβολίας. Σε όλες τις περιπτώσεις μεταφοράς των ωοθηκών, η επισήμανση των ορίων της ωοθήκης με μεταλλικά clips διευκολύνει την αναγνώριση της κατά τη χαρτογράφηση της ακτινοθεραπείας (Radon et al., 2015). Ακόμη και εάν μετά την μεταφορά των ωοθηκών υπάρχει το χρονικό περιθώριο για ωοθηκική διέγερση, αυτό αποφεύγεται συνήθως, καθώς η ωοληψία μπορεί να προκαλέσει εκτεταμένη αιμορραγία από τον τράχηλο, ο οποίος μπορεί να είναι σαθρός και αιμορραγικός λόγω της νόσου (Sonmezer and Oktay, 2004).

Η επιτυχία της μεθόδου δεν είναι εμπεριστατωμένη. Υπάρχουν αναφορές για μια διακύμανση μεταξύ 16-90%. Αυτό έχει αποδοθεί σε αίτια όπως η ανεπαρκής αιμάτωση των ιστών, η ηλικία της ασθενούς, η δόση της ακτινοβολίας, αν υπήρξε ταυτόχρονη χημειοθεραπεία ή κολπική ή πυελική βραχυθεραπεία (Sonmezer and Oktay, 2004).

Ακόμη και αν αποφευχθεί ωοθηκική ανεπάρκεια λόγω του διασκορπισμού της ακτινοβολίας, η ακτινοθεραπεία μπορεί να βλάψει την μήτρα και συνεπώς να επηρεάσει την ικανότητα της γυναίκας για εγκυμοσύνη, κάτι για το οποίο θα πρέπει να ενημερώνονται οι ασθενείς (Radon et al., 2015). Άλλες επιπλοκές που σχετίζονται με τη μετάθεση των ωοθηκών είναι το ισχαιμικό εμφράκτο των σαλπίγγων και το χρόνιο πυελικό άλγος (Angarita et al., 2016). Επίσης, ο κίνδυνος για επανεμφάνιση του καρκίνου αυξάνει, καθώς οι ωοθήκες δεν δέχονται ακτινοβολία και επομένως υπάρχει η πιθανότητα να εμφανίσουν στο μέλλον καρκινικά κύτταρα στον ωοθηκικό ιστό (Dreyer, 2017). Σε γενικές γραμμές, η μετάσταση στις ωοθήκες είναι σπάνια στον πλακώδη τύπο του καρκίνου του τραχήλου, μπορεί όμως να ανέλθει στο 12% των περιπτώσεων όταν υπάρχει αδenoκαρκίνωμα ή αδenoπλακώδες καρκίνωμα (Sonmezer and Oktay, 2004).

Επιπλέον, έχει καταγραφεί μία περίπτωση όπου κατά τη διαδικασία της λαπαροσκοπησης για την μετάθεση των ωοθηκών σε μία γυναίκα η οποία έπασχε από αδenoκαρκίνωμα του τραχήλου, έγινε διάσπαση των καρκινικών κυττάρων με αποτέλεσμα την ανάπτυξη μετάστασης στο σημείο εισόδου των trocar. Γεννούνται επομένως ερωτήματα για το κατά πόσο οποιοσδήποτε χειρισμός κατά την προσπάθεια διατήρησης της γονιμότητας είναι πραγματικά ασφαλής, καθώς δεν είναι καταγεγραμμένο το πόσο συχνά μπορεί να συμβεί αυτό ή ποιο είναι το πραγματικό ποσοστό κινδύνου διασποράς του καρκίνου περαιτέρω (Lee et al., 2006).

Καταστολή των ωοθηκών προ χημειοθεραπείας

Για την προστασία των ωοθηκών από της επιβλαβείς επιδράσεις της χημειοθεραπείας μπορεί να γίνει καταστολή της λειτουργίας τους με χρήση GnRH ανάλογων. Πιστεύεται ότι με την μέθοδο αυτή, εφόσον γίνεται καταστολή των γοναδοτροπινών, αποφεύγεται η αρχική στρατολόγηση των ωοθυλακίων, και αυτό έχει ως αποτέλεσμα την προστασία τους από την τοξικότητα των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας. Παρ' όλα αυτά, φαίνεται τα αρχέγονα ωοθυλάκια δεν φέρουν υποδοχείς για γοναδοτροπίνες και άρα η εγκυρότητα αυτής της μεθόδου δεν είναι ασφαλώς αποδεδειγμένη (Lee et al., 2006).

Επομένως, οι γυναίκες οι οποίες επιθυμούν να ακολουθήσουν τη μέθοδο αυτή θα πρέπει να είναι καλά ενημερωμένες για την έλλειψη επαρκών στοιχείων σχετικά με την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της. Η χορήγηση GnRH αναλόγων δεν είναι όπως φαίνεται καθιερωμένη διαδικασία και μπορεί να διεξαχθεί μόνο στο πλαίσιο της κλινικής δοκιμής (Stachs et al., 2017).

Δωρεά Ωαρίων , Παρένθετη μητέρα, Δωρεά εμβρύων

Όλες οι μέθοδοι όπως η δωρεά ωαρίων και εμβρύων ή η παρένθετη μητέρα, υπόκεινται σε τεχνικούς, νομικούς, ηθικούς και θρησκευτικούς προβληματισμούς. Σε πολλές χώρες οι διαδικασίες αυτές δεν επιτρέπονται σε καμία περίπτωση για τους λόγους αυτούς.

Όταν υπάρχουν διαθέσιμα κρυοσυντηρημένα έμβρυα, τότε αυτά μπορούν να μεταφερθούν σε μια παρένθετη μητέρα. Αυτή είναι μια μέθοδος που μπορούν να επιλέξουν γυναίκες οι οποίες πρέπει να υποβληθούν σε ολική υστερεκτομή ως μέρος της θεραπείας τους, ή εκείνες οι οποίες δεν έχουν τη δυνατότητα να ξεκινήσουν μία εγκυμοσύνη λόγω αυξημένου κινδύνου επανεμφάνισης της νόσου (Radon et al., 2015).

Γυναίκες οι οποίες δεν κατάφεραν να κρυοσυντηρήσουν έμβρυα, ωάρια ή ωοθηκικό ιστό, αλλά παρ' όλα αυτά έχουν καταφέρει να θεραπευτούν επιτυχώς από τη νόσο, υπάρχει η δυνατότητα να χρησιμοποιήσουν δωρεά ωαρίων ή ακόμη και εμβρύων με σκοπό την επίτευξη εγκυμοσύνης τους (Konacs, 2014).

Μεταμόσχευση μήτρας

Η μεταμόσχευση μήτρας είναι μία πολύ νέα μέθοδος η οποία βρίσκεται ακόμη σε πολύ αρχόμενο στάδιο. Πρόκειται για μία επιλογή η οποία προβλέπεται να προσφέρει δυνατότητα εγκυμοσύνης σε γυναίκες οι οποίες αφαίρεσαν τη μήτρα τους ή σε γυναίκες οι οποίες διαθέτουν μία μήτρα η οποία δεν είναι κατάλληλη για εγκυμοσύνη, όπως για παράδειγμα με σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια τραχήλου μετά από ριζική τραχηλεκτομή, ως μέρος της θεραπείας του καρκίνου του τραχήλου. Η μεταμόσχευση μήτρας όταν καθιερωθεί και επισήμως ως μέθοδος για την αποφυγή της υπογονιμότητας, θα αποτελεί ένα σημαντικότερο βήμα της αναπαραγωγικής ιατρικής, καθώς θα δίνει την δυνατότητα τεκνοποίησης σε γυναίκες όπου μέχρι τώρα θεωρούνταν αδύνατο. Αυτό όμως βρίσκεται ακόμη σε πολύ αρχόμενο και πειραματικό στάδιο (Goetsch et al., 2017a).

Για να επιτύχει η μεταμόσχευση, η γυναίκα θα πρέπει να μπει σε ανοσοκαταστολή, όπως συμβαίνει και σε όλες τις μεταμοσχεύσεις οργάνων. Αυτό αυξάνει τον κίνδυνο λοιμώξεων, και εν προκειμένω του HPV ιού, αλλά και εμφάνισης κακοήθειας. Παρ' όλα αυτά, οι υποστηρικτές της μεθόδου αυτής διατείνονται ότι η μεταμόσχευση μήτρας σε αντίθεση με άλλα ζωτικά όργανα είναι προσωρινή, και πως η λοίμωξη με τον HPV ιό έχει πολύ αργή πρόοδο μέχρι την ανάπτυξη του καρκίνου, όπως φαίνεται και από διάφορες μελέτες. Έχει αναφερθεί επίσης πως θα πρέπει να υπάρχει μία περίοδος 5 χρόνων μετά τη θεραπεία για τον καρκίνο, όπου η ασθενής δεν έχει επανεμφανίσει τη νόσο και θεωρείται ότι ο καρκίνος έχει πλέον υποχωρήσει, ώστε να εφαρμοστεί αυτή η επέμβαση. Φαίνεται λοιπόν ότι η μεγαλύτερη δυσκολία έγκειται στο ηθικό μέρος παρά το ιατρικό, όσον αφορά στην επιτυχία και στη διάδοση της μεθόδου αυτής (Radon et al., 2015).

Σε πολύ πειραματικό στάδιο βρίσκεται επίσης και η βιολογική μηχανική με σκοπό την δημιουργία μήτρας με χρήση βλαστοκυττάρων. Η μήτρα θα παρασκευάζεται σε συνθήκες εργαστηρίου και στη συνέχεια θα μπορεί να μεταμοσχευτεί στην ασθενή με τη χρήση της βιολογικής μηχανικής. Βέβαια,

υπάρχει ακόμη πολύ μεγάλο μέρος τεχνικών και άλλων προβλημάτων που θα πρέπει να ξεπεραστούν πριν γίνει η μέθοδος αυτή διαθέσιμη (Brännström, 2017).

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι μια νόσος η παθογένεση της οποίας έχει πια κατανοηθεί αρκετά, με την ανίχνευση του HPV ιού και των λοιπών παραγόντων κινδύνου. Θεραπευτικές μέθοδοι έχουν εφαρμοστεί με μεγάλα ποσοστά επιτυχίας τα τελευταία χρόνια, τα οποία όχι μόνο βελτιώνουν το προσδόκιμο ζωής της ασθενούς, αλλά εστιάζουν και στην διατήρηση της γονιμότητας νέων γυναικών οι οποίες επιθυμούν την δημιουργία οικογένειας.

Η προσπάθεια αυτή όμως δεν θα πρέπει να σταματήσει εδώ. Στο μέλλον, θα πρέπει σίγουρα να χρησιμοποιηθούν νέες, ακόμη πιο ασφαλείς μέθοδοι όπου τα όποια μειονεκτήματα ή επιπλοκές θα μπορούν να μειώνονται, αν όχι να εξαλείφονται ολοκληρωτικά. Νέες μελέτες θα πρέπει να έρθουν στο προσκήνιο, ώστε να υπάρξουν περισσότερα και πιο εμπειριστατωμένα δεδομένα. Βελτιωμένες τεχνικές θα πρέπει να εφαρμοστούν ούτως ώστε να υπάρξουν ακόμη καλύτερα αποτελέσματα σχετικά με την προεγχειρητική διάγνωση και απεικόνιση, τη μαιευτική έκβαση αλλά και τις ογκολογικές θεραπείες.

Επιπλέον, οι διάφορες θεραπείες για την διατήρηση της γονιμότητας που αφορούν στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή είναι αρκετά ελπιδοφόρες και αναμένεται στο μέλλον με τη βοήθεια των τεχνολογικών εξελίξεων να είναι ικανές να προσφέρουν ακόμη υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας.

Από την ανασκόπηση των βιβλιογραφικών δεδομένων για τη διατήρηση της γονιμότητας προκύπτει μια έλλειψη κεντρικής γραμμής, σαφών οδηγιών και μελετών καθώς οι περισσότερες αναφορές αφορούν μικρές κλινικές μελέτες ή αναφορές περιπτώσεων. Επίσης, φαίνεται οι μέθοδοι διατήρησης της γονιμότητας να μην είναι ακόμη διαδομένες και να μην εφαρμόζονται αρκετά συχνά στον γενικό πληθυσμό ούτως ώστε να υπάρχει η δυνατότητα συλλογής στατιστικά σημαντικών στοιχείων.

Είναι βέβαιο λοιπόν ότι περισσότερη έμφαση θα πρέπει να δοθεί στο μέλλον στον τομέα διατήρησης της γονιμότητας. Υπάρχουν αρκετές αναφορές στο ογκολογικό μέρος της ασθένειας και στο επιδημιολογικό άλλα όχι αρκετά δεδομένα σχετικά με τα αποτελέσματα της προσπάθειας διατήρησης γονιμότητας. Επίσης, υστερεί το ψυχο-κοινωνικό μέρος, αφού δεν δίνεται έμφαση στη συναισθηματική επίπτωση που μπορεί να έχουν όλες αυτές οι προσπάθειες στην κατάσταση των ασθενών, αλλά ούτε και στο οικονομικό βάρος και στην κοινωνική υπόσταση μιας τέτοιας ασθενούς.

Είναι όμως αισιόδοξο το ότι τα προβλήματα αυτά έχουν πια αναγνωριστεί και γίνονται ήδη βήματα προς βελτίωσή τους. Οι ασθενείς έχουν αυξανόμενη πρόσβαση σε θεραπευτικά κέντρα και μπορούν πολύ πιο εύκολα να ενημερώνονται για τις δυνατότητες που υπάρχουν. Επίσης, σημαντικότερα βήματα έχουν γίνει σχετικά με την πρόληψη του HPV ιού, με διάδοση των μεθόδων διάγνωσης αλλά και των προγραμμάτων εμβολιασμού στο γενικό πληθυσμό. Επομένως, σίγουρα στο μέλλον αναμένεται να υπάρξουν πολύ θετικότερα αποτελέσματα σε όλους τους παραπάνω τομείς.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ABRAHAM, J. & GULLEY, J. L. 2018. *The Bethesda Handbook of Clinical Oncology*, Wolters Kluwer.
- ALKATOUT, I. & METTLER, L. 2017. *Hysterectomy: A Comprehensive Surgical Approach*, Springer International Publishing.
- AMIN, M. B., GREENE, F. L., EDGE, S. B., COMPTON, C. C., GERSHENWALD, J. E., BROOKLAND, R. K., MEYER, L., GRESS, D. M., BYRD, D. R. & WINCHESTER, D. P. 2017. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67, 93-99.
- ANGARITA, A. M., JOHNSON, C. A., FADER, A. N. & CHRISTIANSON, M. S. 2016. Fertility Preservation: A Key Survivorship Issue for Young Women with Cancer. *Frontiers in Oncology*, 6.
- APGAR, B. S., KAUFMAN, A. J., BETTCHER, C. & PARKER-FEATHERSTONE, E. 2013. Gynecologic procedures: colposcopy, treatments for cervical intraepithelial neoplasia and endometrial assessment. *Am Fam Physician*, 87, 836-43.
- APPLEBY, P., BERAL, V., BERRINGTON DE GONZALEZ, A., COLIN, D., FRANCESCHI, S., GOODILL, A., GREEN, J., PETO, J., PLUMMER, M. & SWEETLAND, S. 2006. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer*, 118, 1481-95.
- ARANDA, S., BERKLEY, S., COWAL, S., DYBUL, M., EVANS, T., IVERSEN, K., MOETI, M., OSOTIMEHIN, B., PETERSON, S., PIOT, P., PURANDARE, C. N., SIDIBÉ, M., TRIMBLE, T. & TSU, V. D. 2017. Ending cervical cancer: A call to action. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 138, 4-6.
- ASCO. 2019. *Cervical Cancer: Statistics* [Online]. 02/2019. Available: <https://www.cancer.net/cancer-types/cervical-cancer/statistics> [Accessed 15/10/2019 2019].
- BABION, I., SNOEK, B. C., NOVIANTI, P. W., JASPERS, A., VAN TROMMEL, N., HEIDEMAN, D. A. M., MEIJER, C. J. L. M., SNIJDERS, P. J. F., STEENBERGEN, R. D. M. & WILTING, S. M. 2018. Triage of high-risk HPV-positive women in population-based screening by miRNA expression analysis in cervical scrapes; a feasibility study. *Clinical Epigenetics*, 10, 76.
- BENEDET, J. L., BENDER, H., JONES, H., 3RD, NGAN, H. Y. & PECORELLI, S. 2000. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet*, 70, 209-62.

- BENTIVEGNA, E., GOUY, S., MAULARD, A., CHARGARI, C., LEARY, A. & MORICE, P. 2016. Oncological outcomes after fertility-sparing surgery for cervical cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*, 17, e240-e253.
- BHATLA, N., AOKI, D., SHARMA, D. N. & SANKARANARAYANAN, R. 2018. Cancer of the cervix uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 143, 22-36.
- BHATLA, N., BEREK, J. S., CUELLO FREDES, M., DENNY, L. A., GRENNAN, S., KARUNARATNE, K., KEHOE, S. T., KONISHI, I., OLAWAIYE, A. B., PRAT, J. & SANKARANARAYANAN, R. 2019. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 145, 129-135.
- BHOSALE, P. R., IYER, R. B., RAMALINGAM, P., SCHMELER, K. M., WEI, W., BASSETT, R. L., RAMIREZ, P. T. & FRUMOVITZ, M. 2016. Is MRI helpful in assessing the distance of the tumour from the internal os in patients with cervical cancer below FIGO Stage IB2? *Clinical radiology*, 71, 515-522.
- BIXEL, K. L. & FOWLER, J. M. 2019. Fertility-sparing surgery for early-stage cervical cancer: does surgical approach have an impact on disease outcomes? *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 220, 417-419.
- BOURGIOTI, C., CHATOUPIS, K. & MOULOPOULOS, L. A. 2016a. Current imaging strategies for the evaluation of uterine cervical cancer. *World journal of radiology*, 8, 342-354.
- BOURGIOTI, C., CHATOUPIS, K., RODOLAKIS, A., ANTONIOU, A., TZAVARA, C., KOUTOULIDIS, V. & MOULOPOULOS, L. A. 2016b. Incremental prognostic value of MRI in the staging of early cervical cancer: a prospective study and review of the literature. *Clinical imaging*, 40, 72-78.
- BOYLE, P. & FERLAY, J. 2005. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Annals of Oncology*, 16, 481-488.
- BRAND, A., HAMMOND, I., PATHER, S., DR LARA ROESKE, WREDE, CD 2019. Screening in immune-deficient women. *Cancer Council Australia Cervical Cancer Screening Guidelines Working Party*, 16.
- BRÄNNSTRÖM, M. 2017. Uterus transplantation and beyond. *Journal of materials science. Materials in medicine*, 28, 70-70.
- BROWNE, H., NURUDEEN, S., ARMSTRONG, A. & DECHERNEY, A. 2008. Ethical and psychological considerations in fertility preservation counseling. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*, 14, 340-342.
- CARTER, J., ROWLAND, K., CHI, D., BROWN, C., ABU-RUSTUM, N., CASTIEL, M. & BARAKAT, R. 2005. Gynecologic cancer treatment and the impact of cancer-related infertility. *Gynecol Oncol*, 97, 90-5.
- CASTELLSAGUE, X. 2008. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 110, S4-7.

CASTELLSAGUÉ, X. 2008. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, 110, S4-S7.

CDC. 2015. *Cervical Cancer Carcinogenesis* [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/cancer/gynecologic/provider-education/hpv/carcinogenesis.htm> [Accessed 14/09/2019 2019].

CHAN, J. L., LETOURNEAU, J., SALEM, W., CIL, A. P., CHAN, S.-W., CHEN, L.-M. & ROSEN, M. P. 2017. Regret around fertility choices is decreased with pre-treatment counseling in gynecologic cancer patients. *Journal of cancer survivorship : research and practice*, 11, 58-63.

CIBULA, D., POTTER, R., PLANCHAMP, F., AVALL-LUNDQVIST, E., FISCHEROVA, D., HAIE MEDER, C., KOHLER, C., LANDONI, F., LAX, S., LINDEGAARD, J. C., MAHANTSHETTY, U., MATHEVET, P., MCCLUGGAGE, W. G., MCCORMACK, M., NAIK, R., NOUT, R., PIGNATA, S., PONCE, J., QUERLEU, D., RASPAGLIESI, F., RODOLAKIS, A., TAMUSSINO, K., WIMBERGER, P. & RASPOLINI, M. R. 2018. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 28, 641-655.

COLLETT, D., MUMFORD, L., BANNER, N. R., NEUBERGER, J. & WATSON, C. 2010. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. *Am J Transplant*, 10, 1889-96.

COX, J. T. 2006. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of human papillomavirus infection? *Curr Opin Obstet Gynecol*, 18 Suppl 1, s5-s13.

CRAIG, E., MCAVOY, A., NAGAR, H., HARLEY, I. & DOBBS, S. 2016. 21. Total laparoscopic radical trachelectomy as a fertility sparing technique in early cervical cancer in a ‘Buddy’ operating institute: Demonstration of technique and review of outcomes. *European Journal of Surgical Oncology*, 42, S73-S74.

DAPONTE, A., POURNARAS, S. & TSAKRIS, A. 2014. Self-Sampling for High-Risk Human Papillomavirus Detection: Future Cervical Cancer Screening? *Women's Health*, 10, 115-118.

DAPONTE, A., TSEZOU, A., OIKONOMOU, P., HADJICHRISTODOULOU, C., MANIATIS, A. N., POURNARAS, S. & MESSINIS, I. E. 2008. Use of real-time PCR to detect human papillomavirus-16 viral loads in vaginal and urine self-sampled specimens. *Clin Microbiol Infect*, 14, 619-21.

DASARI, S., WUDAYAGIRI, R. & VALLURU, L. 2015. Cervical cancer: Biomarkers for diagnosis and treatment. *Clin Chim Acta*, 445, 7-11.

DE VUYST, H., GICHANGI, P., ESTAMBALE, B., NJUGUNA, E., FRANCESCHI, S. & TEMMERMAN, M. 2008. Human papillomavirus types in women with invasive cervical carcinoma by HIV status in Kenya. *Int J Cancer*, 122, 244-6.

DREYER, G. 2017. Fertility Sparing Surgery for Cervical Cancer: Practice Points. *Indian Journal of Gynecologic Oncology*.

ESMO. 2019. *ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ* [Online]. EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY. Available: <https://www.hesmo.gr/images/ESMO/ESMO-ACF-Greek-cervical-cancer-guide-patients.pdf> [Accessed 27/09/2019 2019].

EUROCYTOLOGY. 2019. *Κυτταρολογία τραχήλου της μήτρας* [Online]. Available: <https://www.eurocytology.eu/el/course/1294> [Accessed 28/09/2019 2019].

FARGHALY, S. A. 2019. *Uterine Cervical Cancer: Clinical and Therapeutic Perspectives*, Springer International Publishing.

FEICHTINGER, M. & RODRIGUEZ-WALLBERG, K. A. 2016. Fertility preservation in women with cervical, endometrial or ovarian cancers. *Gynecologic oncology research and practice*, 3, 8-8.

FUJII, S. 2019. *Precise Neurovascular Anatomy for Radical Hysterectomy*.

GIERISCH, J. M., COEYTAUX, R. R., URRUTIA, R. P., HAVRILESKY, L. J., MOORMAN, P. G., LOWERY, W. J., DINAN, M., MCBROOM, A. J., HASSELBLAD, V., SANDERS, G. D. & MYERS, E. R. 2013. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 22, 1931-43.

GIZZO, S., ANCONA, E., SACCARDI, C., PATRELLI, T. S., BERRETTA, R., ANIS, O., NOVENTA, M., BERTOCCO, A., FAGHERAZZI, S., LONGONE, M., VENDEMIATI, L., D'ANTONA, D. & NARDELLI, G. B. 2013. Radical trachelectomy: the first step of fertility preservation in young women with cervical cancer (Review). *Oncology reports*, 30, 2545-2554.

GOETSCH, A. L., KIMELMAN, D. & WOODRUFF, T. K. 2017a. Cervical Cancer. In: GOETSCH, A. L., KIMELMAN, D. & WOODRUFF, T. K. (eds.) *Fertility Preservation and Restoration for Patients with Complex Medical Conditions*. Cham: Springer International Publishing.

GOETSCH, A. L., KIMELMAN, D. & WOODRUFF, T. K. 2017b. *Fertility Preservation and Restoration for Patients with Complex Medical Conditions*, Springer International Publishing.

GOSVIG, C. F., HUUSOM, L. D., ANDERSEN, K. K., DUUN-HENRIKSEN, A. K., FREDERIKSEN, K., IFTNER, A., SVARE, E., IFTNER, T. & KJAER, S. K. 2015. Long-term follow-up of the risk for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse in HPV-negative women after conization. *International Journal of Cancer*, 137, 2927-2933.

GUAN, P., HOWELL-JONES, R., LI, N., BRUNI, L., DE SANJOSÉ, S., FRANCESCHI, S. & CLIFFORD, G. M. 2012. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer. *International Journal of Cancer*, 131, 2349-2359.

GUPTA, S., PALMER, C., BIK, E. M., CARDENAS, J. P., NUÑEZ, H., KRAAL, L., BIRD, S. W., BOWERS, J., SMITH, A., WALTON, N. A., GODDARD, A. D., ALMONACID, D. E., ZNEIMER, S., RICHMAN, J. & APTE, Z. S. 2018. Self-Sampling for Human Papillomavirus Testing: Increased Cervical Cancer Screening Participation and Incorporation in International Screening Programs. *Frontiers in public health*, 6, 77-77.

HALDORSEN, I. S., LURA, N., BLAAKÆR, J., FISCHEROVA, D. & WERNER, H. M. J. 2019. What Is the Role of Imaging at Primary Diagnostic Work-Up in Uterine Cervical Cancer? *Current Oncology Reports*, 21, 77.

HARPER, D. M. & DEMARS, L. R. 2017. HPV vaccines - A review of the first decade. *Gynecol Oncol*, 146, 196-204.

HARTWIG, S., BALDAUF, J.-J., DOMINIAK-FELDEN, G., SIMONDON, F., ALEMANY, L., DE SANJOSÉ, S. & CASTELLSAGUÉ, X. 2015. Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: Potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. *Papillomavirus Research*, 1, 90-100.

HATIRNAZ, Ş., ATA, B., HATIRNAZ, E. S., DAHAN, M. H., TANNUS, S., TAN, J. & TAN, S. L. 2018. Oocyte in vitro maturation: A sytematic review. *Turkish journal of obstetrics and gynecology*, 15, 112-125.

HOGEWONING, C. J., BLEEKER, M. C., VAN DEN BRULE, A. J., VOORHORST, F. J., SNIJDERS, P. J., BERKHOF, J., WESTENEND, P. J. & MEIJER, C. J. 2003. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer*, 107, 811-6.

HU, X., LI, S., ZHOU, L., ZHAO, M. & ZHU, X. 2017. Effect of vitamin E supplementation on uterine cervical neoplasm: A meta-analysis of case-control studies. *PloS one*, 12, e0183395-e0183395.

IATRAKIS, G. 2015. Μαιευτικά προβλήματα και λύσεις.

IAVAZZO, C., BOUTAS, I., GRIGORIADIS, C., VRACHNIS, N. & SALAKOS, N. 2012. Management of ASCUS findings in Papanicolaou smears. A retrospective study. *Eur J Gynaecol Oncol*, 33, 605-9.

IPPF. 2018. *Cervical Cancer in Sexual and Reproductive Health* [Online]. Available: <https://www.ippfar.org/blogs/cervical-cancer-sexual-and-reproductive-health> [Accessed 03/10/2019 2019].

JANICEK, M. F. & AVERETTE, H. E. 2001. Cervical Cancer: Prevention, Diagnosis, and Therapeutics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 51, 92-114.

JENSEN, K. E., SCHMIEDEL, S., NORRILD, B., FREDERIKSEN, K., IFTNER, T. & KJAER, S. K. 2013. Parity as a cofactor for high-grade cervical disease among women with persistent human papillomavirus infection: a 13-year follow-up. *British journal of cancer*, 108, 234-239.

- JIA, W., WU, Y., ZHANG, Q., GAO, G. E., ZHANG, C. & XIANG, Y. 2015. Expression profile of circulating microRNAs as a promising fingerprint for cervical cancer diagnosis and monitoring. *Mol Clin Oncol*, 3, 851-858.
- KASHYAP, N., KRISHNAN, N., KAUR, S. & GHAI, S. 2019. Risk Factors of Cervical Cancer: A Case-Control Study. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, 6, 308-314.
- KIM, S., LEE, Y., LEE, S. & KIM, T. 2018. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation in patients with cancer. *Obstetrics & gynecology science*, 61, 431-442.
- KINDINGER, L. M., KYRGIU, M., MACINTYRE, D. A., CACCIATORE, S., YULIA, A., COOK, J., TERZIDOU, V., TEOH, T. G. & BENNETT, P. R. 2016. Preterm Birth Prevention Post-Conization: A Model of Cervical Length Screening with Targeted Cerclage. *PLOS ONE*, 11, e0163793.
- KNOBF, M. T. 2006. The influence of endocrine effects of adjuvant therapy on quality of life outcomes in younger breast cancer survivors. *Oncologist*, 11, 96-110.
- KOH, W. J., ABU-RUSTUM, N. R., BEAN, S., BRADLEY, K., CAMPOS, S. M., CHO, K. R., CHON, H. S., CHU, C., CLARK, R., COHN, D., CRISPENS, M. A., DAMAST, S., DORIGO, O., EIFEL, P. J., FISHER, C. M., FREDERICK, P., GAFFNEY, D. K., HAN, E., HUH, W. K., LURAIN, J. R., MARIANI, A., MUTCH, D., NAGEL, C., NEKHLYUDOV, L., FADER, A. N., REMMENG, S. W., REYNOLDS, R. K., TILLMANN, T., UEDA, S., WYSE, E., YASHAR, C. M., MCMILLIAN, N. R. & SCAVONE, J. L. 2019. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 17, 64-84.
- KOKKINIDIS, T. 2019. *Greek Fertility Rate Among the Lowest in the EU* [Online]. Available: <https://greece.greekreporter.com/2019/03/12/greek-fertility-rate-among-the-lowest-in-the-eu/> [Accessed 20/09/2019 2019].
- KONC, J., KANYÓ, K., KRISTON, R., SOMOSKÓI, B. & CSEH, S. 2014. Cryopreservation of embryos and oocytes in human assisted reproduction. *BioMed research international*, 2014, 307268-307268.
- KOVACS, P. 2014. Fertility preservation in reproductive age women with cancer. *Journal of obstetrics and gynaecology of India*, 64, 381-387.
- KURMAN, R. J. 2013. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, Springer New York.
- LABANI, L., ANDALLU, B., MEERA, M., ASTHANA, S. & SATYANARAYANA, L. 2009. Food consumption pattern in cervical carcinoma patients and controls. *Indian journal of medical and paediatric oncology : official journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology*, 30, 71-75.
- LANDY, R., PESOLA, F., CASTAÑÓN, A. & SASIENI, P. 2016. Impact of cervical screening on cervical cancer mortality: estimation using stage-specific results from a nested case-control study. *British journal of cancer*, 115, 1140-1146.

- LEE, S. I. & ATRI, M. 2019. 2018 FIGO Staging System for Uterine Cervical Cancer: Enter Cross-sectional Imaging. *Radiology*, 292, 15-24.
- LEE, S. J., SCHOVER, L. R., PARTRIDGE, A. H., PATRIZIO, P., WALLACE, W. H., HAGERTY, K., BECK, L. N., BRENNAN, L. V. & OKTAY, K. 2006. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol*, 24, 2917-31.
- LEEMAN, A., DEL PINO, M., MOLIJN, A., RODRIGUEZ, A., TORNÉ, A., DE KONING, M., ORDI, J., VAN KEMENADE, F., JENKINS, D. & QUINT, W. 2017. HPV testing in first-void urine provides sensitivity for CIN2+ detection comparable with a smear taken by a clinician or a brush-based self-sample: cross-sectional data from a triage population. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 124, 1356-1363.
- LEES, B. F., ERICKSON, B. K. & HUH, W. K. 2016. Cervical cancer screening: evidence behind the guidelines. *Am J Obstet Gynecol*, 214, 438-443.
- MAGUIRE, P. J., SOBOTA, A., MULHOLLAND, D., RYAN, J. M. & GLEESON, N. 2019. Incidence, management, and sequelae of ureteric obstruction in women with cervical cancer. *Support Care Cancer*.
- MARNITZ, S., ABT, E. C., MARTUS, P., TSUNODA, A. & KÖHLER, C. 2017. Is Routine Curettage a Useful Tool to Evaluate Persistent Tumor in Patients Who Underwent Primary Chemoradiation for Locally Advanced and/or Lymph Node Positive Cervical Cancer? *International Journal of Gynecologic Cancer*, 27, 1216-1221.
- MARTH, C., LANDONI, F., MAHNER, S., MCCORMACK, M., GONZALEZ-MARTIN, A., COLOMBO, N. & COMMITTEE, O. B. O. T. E. G. 2017. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*, 28, iv72-iv83.
- MARTIN, A. & TORRENT, A. 2010. Laparoscopic nerve-sparing radical trachelectomy: surgical technique and outcome. *J Minim Invasive Gynecol*, 17, 37-41.
- MASCARENHAS, M. N., FLAXMAN, S. R., BOERMA, T., VANDERPOEL, S. & STEVENS, G. A. 2012. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLOS Medicine*, 9, e1001356.
- MEDICINE., P. C. O. A. S. F. R. 2014. Ovarian tissue cryopreservation: a committee opinion. *Fertil Steril*, 101, 1237-43.
- MELNIKOW, J., HENDERSON, J. T., BURDA, B. U., SENGHER, C. A., DURBIN, S. & WEYRICH, M. S. 2018. Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*, 320, 687-705.
- MOLONEY, F., RYAN, D., TWOMEY, M., HEWITT, M. & BARRY, J. 2016. Comparison of MRI and high-resolution transvaginal sonography for the local staging of cervical cancer. *Journal of Clinical Ultrasound*, 44, 78-84.

- MOMENIMOVAHED, Z. & SALEHINIYA, H. 2017. Incidence, mortality and risk factors of cervical cancer in the world. *Biomedical Research and Therapy*, 4, 1795.
- MOORE, K. L., DALLEY, A. F. & AGUR, A. M. R. 2006. *Clinically Oriented Anatomy*, Lippincott Williams & Wilkins.
- MWAKA, A. D., ORACH, C. G., WERE, E. M., LYRATZOPOULOS, G., WABINGA, H. & ROLAND, M. 2016. Awareness of cervical cancer risk factors and symptoms: cross-sectional community survey in post-conflict northern Uganda. *Health Expectations*, 19, 854-867.
- NAGAR, H., DOBBS, S., MCCLELLAND, H. R., PRICE, J., MCCLUGGAGE, W. G. & GREY, A. 2006. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in detecting cervical involvement in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 103, 431-4.
- NALEWAY, A. L., WEINMANN, S., KRISHNARAJAH, G., ARONDEKAR, B., FERNANDEZ, J., SWAMY, G. & MYERS, E. 2015. Pregnancy after Treatment for Cervical Cancer Precursor Lesions in a Retrospective Matched Cohort. *PLOS ONE*, 10, e0117525.
- NAM, K. 2018. Colposcopy at a turning point. *Obstetrics & gynecology science*, 61, 1-6.
- NAYAR, R. & WILBUR, D. C. 2015. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes*, Springer International Publishing.
- NCCN. 2019. *NCCN Guidelines For Patients* [Online]. Available: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/cancers.aspx> [Accessed 18/10/2019 2019].
- NIGHTINGALE, C. L., QUINN, G. P., SHENKMAN, E. A., CURBOW, B. A., ZEBRACK, B. J., KRULL, K. R. & HUANG, I. C. 2011. Health-Related Quality of Life of Young Adult Survivors of Childhood Cancer: A Review of Qualitative Studies. *Journal of adolescent and young adult oncology*, 1, 124-132.
- NILYANIMIT, P., CHANSAENROJ, J., KARALAK, A., LAOWAHUTANONT, P., JUNYANGDIKUL, P. & POOVORAWAN, Y. 2017. Comparison of human papillomavirus (HPV) detection in urine and cervical swab samples using the HPV GenoArray Diagnostic assay. *PeerJ*, 5, e3910-e3910.
- NOEL, P., DUBE, M., PLANTE, M. & ST-LAURENT, G. 2014. Early cervical carcinoma and fertility-sparing treatment options: MR imaging as a tool in patient selection and a follow-up modality. *Radiographics*, 34, 1099-119.
- NOËL, P., DUBÉ, M., PLANTE, M. & ST-LAURENT, G. 2014. Early Cervical Carcinoma and Fertility-sparing Treatment Options: MR Imaging as a Tool in Patient Selection and a Follow-up Modality. *RadioGraphics*, 34, 1099-1119.
- OKTAY, K., HARVEY, B. E., PARTRIDGE, A. H., QUINN, G. P., REINECKE, J., TAYLOR, H. S., WALLACE, W. H., WANG, E. T. & LOREN, A. W. 2018. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*, 36, 1994-2001.

- PARK, J. Y., JOO, W. D., CHANG, S. J., KIM, D. Y., KIM, J. H., KIM, Y. M., KIM, Y. T. & NAM, J. H. 2014. 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*, 110, 252-7.
- PEIRSON, L., FITZPATRICK-LEWIS, D., CILISKA, D. & WARREN, R. 2013. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*, 2, 35.
- PETIGNAT, P. & ROY, M. 2007. Diagnosis and management of cervical cancer. *BMJ (Clinical research ed.)*, 335, 765-768.
- PINA, A., LAVALLÉE, S., NDIAYE, C. & MAYRAND, M.-H. 2013. Reproductive Impact of Cervical Conization. *Current Obstetrics and Gynecology Reports*, 2, 94-101.
- PLANTE, M. 2019. Patient education: Fertility preservation in women with early-stage cervical cancer (Beyond the Basics).
- PLANTE, M., VAN TROMMEL, N., LHEUREUX, S., OZA, A. M., WANG, L., SIKORSKA, K., FERGUSON, S. E., HAN, K. & AMANT, F. 2019. FIGO 2018 stage IB2 (2-4 cm) Cervical cancer treated with Neo-adjuvant chemotherapy followed by fertility Sparing Surgery (CONTESSA); Neo-Adjuvant Chemotherapy and Conservative Surgery in Cervical Cancer to Preserve Fertility (NEOCON-F). A PMHC, DGOG, GCIG/CCRN and multicenter study. *Int J Gynecol Cancer*.
- RADON, C. M., BORKAR, A. A. & HOMBURG, R. R. 2015. Female fertility preservation: a fertile future? *The Obstetrician & Gynaecologist*, 17, 116-124.
- REBECCA CHASAN , R. M. 2019. *NIH Fact Sheets - Cervical Cancer* [Online]. National Institutes of Health: National Institutes of Health. Available: <https://report.nih.gov/nihfactsheets/viewfactsheet.aspx?csid=76> [Accessed 17/09/2019 2019].
- ROBOVA, H., ROB, L., HALASKA, M. J., PLUTA, M. & SKAPA, P. 2015. Review of neoadjuvant chemotherapy and trachelectomy: which cervical cancer patients would be suitable for neoadjuvant chemotherapy followed by fertility-sparing surgery? *Curr Oncol Rep*, 17, 446.
- ROURA, E., TRAVIER, N., WATERBOER, T., DE SANJOSÉ, S., BOSCH, F. X., PAWLITA, M., PALA, V., WEIDERPASS, E., MARGALL, N., DILLNER, J., GRAM, I. T., TJØNNELAND, A., MUNK, C., PALLI, D., KHAW, K.-T., OVERVAD, K., CLAVEL-CHAPELON, F., MESRINE, S., FOURNIER, A., FORTNER, R. T., OSE, J., STEFFEN, A., TRICHOPOULOU, A., LAGIOU, P., ORFANOS, P., MASALA, G., TUMINO, R., SACERDOTE, C., POLIDORO, S., MATTIELLO, A., LUND, E., PEETERS, P. H., BUENO-DE-MESQUITA, H. B., QUIRÓS, J. R., SÁNCHEZ, M.-J., NAVARRO, C., BARRICARTE, A., LARRAÑAGA, N., EKSTRÖM, J., LINDQUIST, D., IDAHL, A., TRAVIS, R. C., MERRITT, M. A., GUNTER, M. J., RINALDI, S., TOMMASINO, M., FRANCESCHI, S., RIBOLI, E. & CASTELLSAGUÉ, X. 2016. The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort. *PLOS ONE*, 11, e0147029.

- SALVO, G., RAMIREZ, P. T., LEVENBACK, C. F., MUNSELL, M. F., EUSCHER, E. D., SOLIMAN, P. T. & FRUMOVITZ, M. 2017. Sensitivity and negative predictive value for sentinel lymph node biopsy in women with early-stage cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, 145, 96-101.
- SANTESSO, N., MUSTAFA, R. A., WIERCIOCH, W., KEHAR, R., GANDHI, S., CHEN, Y., CHEUNG, A., HOPKINS, J., KHATIB, R., MA, B., MUSTAFA, A. A., LLOYD, N., WU, D., BROUTET, N. & SCHÜNEMANN, H. J. 2016. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 132, 266-271.
- SATO, S., ITAMOCHI, H. & SUGIYAMA, T. 2016. Fertility-sparing surgery for uterine cervical cancer. *Future Oncology*, 12, 2345-2355.
- SCHIFFMAN, M., CASTLE, P. E., JERONIMO, J., RODRIGUEZ, A. C. & WACHOLDER, S. 2007. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*, 370, 890-907.
- SERRANO, B., DE SANJOSE, S., TOUS, S., QUIROS, B., MUNOZ, N., BOSCH, X. & ALEMANY, L. 2015. Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. *Eur J Cancer*, 51, 1732-41.
- SHARP, L., COTTON, S. C., CRUICKSHANK, M. E., GRAY, N. M., NEAL, K., ROTHNIE, K., THORNTON, A. J., WALKER, L. G. & LITTLE, J. 2015. Long-Term Worries after Colposcopy: Which Women Are at Increased Risk? *Womens Health Issues*, 25, 517-27.
- SIEGEL, R., WARD, E., BRAWLEY, O. & JEMAL, A. 2011. Cancer statistics, 2011. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 61, 212-236.
- SMITH, G. D., SERAFINI, P. C., FIORAVANTI, J., YADID, I., COSLOVSKY, M., HASSUN, P., ALEGRETTI, J. R. & MOTTA, E. L. 2010. Prospective randomized comparison of human oocyte cryopreservation with slow-rate freezing or vitrification. *Fertil Steril*, 94, 2088-95.
- SMITH, J. S., BOSETTI, C., MUNOZ, N., HERRERO, R., BOSCH, F. X., ELUFNETO, J., MEIJER, C. J., VAN DEN BRULE, A. J., FRANCESCHI, S. & PEELING, R. W. 2004. Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. *Int J Cancer*, 111, 431-9.
- SONG, T., CHOI, C. H., LEE, Y. Y., KIM, T. J., LEE, J. W., KIM, B. G. & BAE, D. S. 2012. Sexual function after surgery for early-stage cervical cancer: is there a difference in it according to the extent of surgical radicality? *J Sex Med*, 9, 1697-704.
- SONMEZER, M. & OKTAY, K. 2004. Fertility preservation in female patients. *Human Reproduction Update*, 10, 251-266.
- STACHS, A., HARTMANN, S. & GERBER, B. 2017. Preservation of Fertility or Ovarian Function in Patients with Breast Cancer or Gynecologic and Internal Malignancies. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 77, 861-869.

STRICKLER, H. D., PALEFSKY, J. M., SHAH, K. V., ANASTOS, K., KLEIN, R. S., MINKOFF, H., DUERR, A., MASSAD, L. S., CELENTANO, D. D., HALL, C., FAZZARI, M., CU-UVIN, S., BACON, M., SCHUMAN, P., LEVINE, A. M., DURANTE, A. J., GANGE, S., MELNICK, S. & BURK, R. D. 2003. Human papillomavirus type 16 and immune status in human immunodeficiency virus-seropositive women. *J Natl Cancer Inst*, 95, 1062-71.

SUGAWARA, Y., TSUJI, I., MIZOUE, T., INOUE, M., SAWADA, N., MATSUO, K., ITO, H., NAITO, M., NAGATA, C., KITAMURA, Y., SADAKANE, A., TANAKA, K., TAMAKOSHI, A., TSUGANE, S., SHIMAZU, T., DEVELOPMENT, R. G. F. T. & JAPAN, E. O. C. P. S. I. 2018. Cigarette smoking and cervical cancer risk: an evaluation based on a systematic review and meta-analysis among Japanese women. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 49, 77-86.

THAKUR, A., GUPTA, B., GUPTA, A. & CHAUHAN, R. 2015. Risk factors for cancer cervix among rural women of a hilly state: A case-control study. *Indian Journal of Public Health*, 59, 45-48.

THEWORLD BANK 2019. Fertility rate, total (births per woman).

USATINE, R. P., SMITH, M. A., MAYEAUX, E. J. & CHUMLEY, H. 2013. *Color Atlas of Family Medicine 2/E*, McGraw-Hill Education.

WEIDNER, N., COTE, R. J., SUSTER, S. & WEISS, L. M. 2009. *Modern Surgical Pathology E-Book*, Elsevier Health Sciences.

WENTZENSEN, N., MASSAD, L. S., MAYEAUX, E. J. J., KHAN, M. J., WAXMAN, A. G., EINSTEIN, M. H., CONAGESKI, C., SCHIFFMAN, M. H., GOLD, M. A., APGAR, B. S., CHELMOW, D., CHOMA, K. K., DARRAGH, T. M., GAGE, J. C., GARCIA, F. A. R., GUIDO, R. S., JERONIMO, J. A., LIU, A., MATHEWS, C. A., MITCHELL, M. M., MOSCICKI, A.-B., NOVETSKY, A. P., PAPASOZOMENOS, T., PERKINS, R. B., SILVER, M. I., SMITH, K. M., STIER, E. A., TEDESCHI, C. A., WERNER, C. L. & HUH, W. K. 2017a. Evidence-Based Consensus Recommendations for Colposcopy Practice for Cervical Cancer Prevention in the United States. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 21, 216-222.

WENTZENSEN, N., SCHIFFMAN, M., SILVER, M. I., KHAN, M. J., PERKINS, R. B., SMITH, K. M., GAGE, J. C., GOLD, M. A., CONAGESKI, C., EINSTEIN, M. H., MAYEAUX, E. J. J., WAXMAN, A. G., HUH, W. K. & MASSAD, L. S. 2017b. ASCCP Colposcopy Standards: Risk-Based Colposcopy Practice. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 21, 230-234.

WENTZENSEN, N., WALKER, J. L., GOLD, M. A., SMITH, K. M., ZUNA, R. E., MATHEWS, C., DUNN, S. T., ZHANG, R., MOXLEY, K., BISHOP, E., TENNEY, M., NUGENT, E., GRAUBARD, B. I., WACHOLDER, S. & SCHIFFMAN, M. 2015. Multiple biopsies and detection of cervical cancer precursors at colposcopy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33, 83-89.

WHO 2007. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *WORLD HEALTH ORGANIZATION INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER*.

WHO 2016. *Comprehensive Cervical Cancer Control: A Guide to Essential Practice*, World Health Organization.

WHO. 2019. *Cervical cancer* [Online]. Available: <https://www.who.int/cancer/cervical-cancer> [Accessed 10/09/2019].

WILLOWS, K., LENNOX, G. & COVENS, A. 2016. Fertility-sparing management in cervical cancer: balancing oncologic outcomes with reproductive success. *Gynecologic Oncology Research and Practice*, 3, 9.

WINER, R. L., HUGHES, J. P., FENG, Q., O'REILLY, S., KIVIAT, N. B., HOLMES, K. K. & KOUTSKY, L. A. 2006. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*, 354, 2645-54.

XI, L. F., HUGHES, J. P., CASTLE, P. E., EDELSTEIN, Z. R., WANG, C., GALLOWAY, D. A., KOUTSKY, L. A., KIVIAT, N. B. & SCHIFFMAN, M. 2011. Viral load in the natural history of human papillomavirus type 16 infection: a nested case-control study. *The Journal of infectious diseases*, 203, 1425-1433.

ZHANG, Q., LI, W., KANIS, M. J., QI, G., LI, M., YANG, X. & KONG, B. 2017. Oncologic and obstetrical outcomes with fertility-sparing treatment of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 8, 46580-46592.

ZHAO, Y., CAO, X., ZHENG, Y., TANG, J., CAI, W., WANG, H., GAO, Y. & WANG, Y. 2012. Relationship between cervical disease and infection with human papillomavirus types 16 and 18, and herpes simplex virus 1 and 2. *J Med Virol*, 84, 1920-7.

ZIGRAS, T., LENNOX, G., WILLOWS, K. & COVENS, A. 2017. Early Cervical Cancer: Current Dilemmas of Staging and Surgery. *Curr Oncol Rep*, 19, 51.

ZUTSHI, V., MAKKAR, B., GARG, A. & BATRA, S. 2017. Transvaginal Sonography Versus Cystoscopy for Detecting Urinary Bladder Invasion in Early Stage Cervical Cancer. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 11, QC01-QC03.