

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., DrMed (LMUMunich),
F.C.O.G. (S.A.)

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Γυναικολογική Ογκολογία – Παθολογία τραχήλου και COVID-19»

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Κ. ΚΟΝΤΟΠΟΥΛΟΣ

ΙΑΤΡΟΣ ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ –ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ

ΛΑΡΙΣΑ

Σεπτέμβριος 2020

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., DrMed (LMUMunich),
F.C.O.G. (S.A.)

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
«Γυναικολογική Ογκολογία – Παθολογία τραχήλου και COVID-19»

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Κ. ΚΟΝΤΟΠΟΥΛΟΣ

ΙΑΤΡΟΣ ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ –ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ

ΛΑΡΙΣΑ

Σεπτέμβριος 2020

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

1^{ος} Εξεταστής: Αλέξανδρος Ι. Δαπόντε, M.D., DrMed (LMUMunich),
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: Απόστολος Ζαβός
Διδάσκων (Π.Δ. 407/80) του Τμήματος Ιατρικής του
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Σύμβουλος)

Ευχαριστίες

Όλο αυτό το διάστημα κατά το οποίο εργάστηκα πάνω στη διπλωματική μου εργασία, ήμουν τυχερός 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 τον Διδάσκοντα κ. Απόστολο Ζαβό, 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.

Κοντόπουλος Κ.Γεώργιος

*Για τους αγαπημένους μου γονείς Κωνσταντίνο και Πολυξένη
Για όλη την υποστήριξη και την ενθάρρυνση και για όλη την αγάπη σας,
Σας ευχαριστώ βαθιά και σας χρωστάω τα πάντα.*

Περίληψη

Εισαγωγή: Στις 11 Μαρτίου 2020, κηρύχθηκε η πανδημία του COVID-19 από τον ΠΟΥ καθώς ο αριθμός των κρουσμάτων εκτός Κίνας αυξήθηκε κατά 13 φορές , με τα κρούσματα να ξεπερνούν τις 118.000 σε 114 χώρες , με 4.000 θανάτους. Αυτός ο νέος ιός είναι πολύ μεταδοτικός και εξαπλώθηκε παγκοσμίως ταχύτατα.

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 οι νέες συστάσεις στην διαχείριση των ογκολογικών ασθενών που πάσχουν από γυναικολογικό καρκίνο, εν μέσω της πανδημίας COVID-19.

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

Αποτελέσματα : Οι καρκινοπαθείς είναι πιο επιρρεπείς στην ανάπτυξη οποιασδήποτε λοίμωξης σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, λόγω της ανοσοκαταστολής που προκαλείται από την νόσο τους και την θεραπευτική αντιμετώπιση, όπως είναι η χημειοθεραπεία και η χειρουργική επέμβαση. Άμεση προτεραιότητα πρέπει να δοθεί στη χειρουργική αντιμετώπιση καρκίνων υψηλού κινδύνου. Ασθενείς που λαμβάνουν ακτινοθεραπεία (RT) με στόχο την αντιμετώπιση ταχέως αυξανόμενων όγκων μπορούν να προχωρήσουν στη θεραπεία, καθώς οι κίνδυνοι καθυστέρησης μπορεί να υπερτερούν των κινδύνων έκθεσης και λοίμωξης από SARS-CoV-2. Δεν υπάρχουν ενδείξεις αλλαγής στα χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα υπό την σκιά του COVID-19

Συμπεράσματα: Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η λοίμωξη από COVID-19 επηρεάζει τη διάγνωση ή τη σταδιοποίηση του γυναικολογικού καρκίνου. Η στρατηγική καθυστέρησης των εκλεκτικών χειρουργικών επεμβάσεων κατά τη διάρκεια της πανδημίας, ο προσεκτικός προγραμματισμός της χημειοθεαπείας και ακτινοθεραπείας έχει σαν στόχο τον περιορισμό της εξάπλωσης του ιού και την ελαχιστοποίηση των κινδύνων, ιδιαίτερα της μετεγχειρητικής λοίμωξης.

Abstract

Introduction: On March the 11th 2020, WHO announced the COVID-19 pandemic. The number of infectious cases in China increased 13 times, and the COVID-19 positive cases surpassed 118.000 in 114 countries with 4000 deaths due to the virus. This new virus is very infectious and has spread rapidly worldwide.

Aim: The aim of the following study is the case review and evaluation of the literature available and the various sources presented here, so as to observe the new guidelines regarding the management of oncology patients that suffer from gynecological cancer during the COVID-19 pandemic.

Methods: The data were collected from various scientific publications focusing on gynecology, oncology and infectology. The various elements were analyzed, evaluated and presented in this report.

Results: Cancer patients are more prone to develop any infectious disease compared to the general population, due to the immune suppression that is caused by their disease and the therapeutic treatment such as chemotherapy and surgical management. First priority should be given to surgical management of high risk cancers. Patients that are under radiotherapy treatment (RT) aiming against rapidly growing tumors should continue with their treatment, since the risk of delaying such treatment can be higher than the risk of contracting SARS-CoV-2. There is no indication of changing the chemotherapeutic protocols under the COVID-19 shadow.

Conclusions: There is no indication that COVID-19 infection can affect the diagnosis or the grading of gynecological cancer. The strategy of delaying selective surgical procedures during the pandemic, the cautious scheduling of chemotherapy and radiotherapy serve the goal of limitation of spreading the virus, and the minimization of risks, specifically post-surgical infection.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΙΝΑΚΕΣ.....	10
ΕΙΚΟΝΕΣ.....	11
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	12
COVID-19 – Ιστορική Αναδρομή.....	12
Επιδημιολογία.....	13
Μετάδοση.....	14
Κλινική Εικόνα.....	15
Προφύλαξη.....	17
2. ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ.....	19
Προκαρκινικές βλάβες αιδοίου και κόλπου.....	19
Αιδοϊκή Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία (VIN).....	19
Κολπική Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία(VaIN).....	25
Καρκίνος Αιδοίου και Κόλπου.....	27
Καρκίνος Αιδοίου.....	27
Καρκίνος Κόλπου.....	33
Καρκίνος Ενδομητρίου.....	36
Καρκίνος Ωοθηκών.....	40
Προκαρκινικές Βλάβες του Τραχήλου της Μήτρας.....	43
Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία του Τραχήλου της Μήτρας	
Καρκίνος του Τραχήλου της Μήτρας.....	48
3. ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ και COVID19 -ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ.55	
Καρκίνος του τραχήλου.....	57
Καρκίνος του ενδομητρίου.....	58

Καρκίνος των ωθηκών.....	58
Καρκίνος του αιδοίου.....	59
Καρκίνος του κόλπου	59
4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	61
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	

ΠΙΝΑΚΕΣ – ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Συσχέτιση HPV και VaIN(Smith et al., 2009).....	
ΠΙΝΑΚΑΣ 2.Σταδιοποίηση του καρκίνου του αιδοίου κατά FIGO 2009 (Rogers and Cuello, 2018)	
ΠΙΝΑΚΑΣ 3(Σταδιοποίηση κατά FIGO 2009 του καρκίνου του κόλπου)(2009).	
ΠΙΝΑΚΑΣ 4 .Σταδιοποίηση καρκίνου του ενδομητρίου κατά FIGO 2009(Beddy et al., 2012).....	
ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Σταδιοποίηση καρκίνου των ωθηκών κατά FIGO 2014(Mutch and Prat, 2014).....	
ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Ορολογία των ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών του τραχήλου της μήτρας(Darragh et al., 2013, Solomon et al., 2002).....	
ΠΙΝΑΚΑΣ 7. Υψηλού και χαμηλού κινδύνου ορότυποι HPV για καρκίνο του τραχήλου.(Prevention, 2012).....	
ΠΙΝΑΚΑΣ 8. Management of histologic LSIL (CIN 1) preceded by HSIL (Perkins et al., 2020).....	
ΠΙΝΑΚΑΣ 9. Management of histologic LSIL (CIN 1) preceded by ASC-H cytology(Perkins et al., 2020).....	
ΠΙΝΑΚΑΣ 10. The steps involved in clinical management of histologic HSIL(Perkins et al., 2020).....	
ΠΙΝΑΚΑΣ 11. Management of histologic LSIL (CIN 1) in patients younger than 25 years(Perkins et al., 2020).....	
ΠΙΝΑΚΑΣ12. Histopathology of cervical cancer(Kurman RJ, 1992).....	
ΠΙΝΑΚΑΣ 13. International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging of cancer of the cervix uteri (2018)(Sankaranarayanan, 11 October 2018).....	

ΕΙΚΟΝΕΣ – ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΚΟΝΑ 1:Κύκλος μετάδοσης του SARS CoV 2(Rohan Bir Singh, 2020).....	
ΕΙΚΟΝΑ 2: Τα συμπτώματα του COVID-19, της ασθένειας που παρατηρείται στην έξαρση νέου κοροναϊού 2019–20 και προκαλείται από τον ιό SARS-CoV-2(Mikael Häggström, 2020).....	
ΕΙΚΟΝΑ 3.Πρόληψη μετάδοσης COVID-19(Prevention, 2020).....	
ΕΙΚΟΝΑ 4: Ροδόχρωες αλλοιώσεις αιδοίου που αντιστοιχούν σε HSIL (Christine Holschneider).....	
ΕΙΚΟΝΑ 5 :Λευκωπές επηρμένες βλάβες αιδοίου που αντιστοιχούν σε HSIL(Christine Holschneider).....	
ΕΙΚΟΝΑ 6 (καρκίνος αιδοίου εντοπιζόμενος στον χαλινό)(Berek JS, 2010)...	
ΕΙΚΟΝΑ 7(καρκίνος in situ ,που εμφανίζεται ως λευκωπή διαβρωση) (Berek JS, 2010).....	
ΕΙΚΟΝΑ 8. Τροποποιημένη ριζική αιδοιεκτομή. (Hoffman MS, 2015).....	
ΕΙΚΟΝΑ 9. Σχηματική απεικόνιση σταδιοποίησης καρκίνου του ενδομητρίου.(Dunnick NR, 2018).....	

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), οι ιογενείς λοιμώξεις συνεχίζουν να εμφανίζονται και αντιπροσωπεύουν ένα σοβαρό ζήτημα για τη δημόσια υγεία. Τα τελευταία είκοσι χρόνια, έχουν καταγραφεί αρκετές ιογενείς επιδημίες όπως ο κορονοϊός σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου (SARS-CoV) από το 2002 έως το 2003 και η γρίπη H1N1 το 2009. Πιο πρόσφατα, το αναπνευστικό σύνδρομο της Μέσης Ανατολής (MERS-CoV) εντοπίστηκε για πρώτη φορά στη Σαουδική Αραβία το 2012

COVID-19- ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), οι ιογενείς λοιμώξεις συνεχίζουν να εμφανίζονται και αντιπροσωπεύουν ένα σοβαρό ζήτημα για τη δημόσια υγεία. Τα τελευταία είκοσι χρόνια, έχουν καταγραφεί αρκετές ιογενείς επιδημίες όπως ο κορονοϊός σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου (SARS-CoV) από το 2002 έως το 2003 και η γρίπη H1N1 το 2009. Πιο πρόσφατα, το αναπνευστικό σύνδρομο της Μέσης Ανατολής (MERS-CoV) εντοπίστηκε για πρώτη φορά στη Σαουδική Αραβία το 2012.

Μια σειρά περιπτώσεων με ανεξήγητες λοιμώξεις του χαμηλότερου αναπνευστικού συστήματος που εντοπίστηκαν στην πόλη Wuhan, πρωτεύουσα της επαρχίας Hubei της Κίνας, αναφέρθηκε για πρώτη φορά στην Εθνική Υπηρεσία του ΠΟΥ στην Κίνα, στις 31 Δεκεμβρίου 2019. Στην δημοσιευμένη βιβλιογραφία τα πρώτα συμπτωματικά άτομα εντοπίστηκαν στις αρχές Δεκεμβρίου 2019. Καθώς δεν ήταν δυνατόν να εντοπιστεί ο αιτιολογικός παράγοντας, αυτές οι πρώτες περιπτώσεις (n = 29) ταξινομήθηκαν ως "πνευμονία άγνωστης αιτιολογίας". Το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) της Κίνας και τα τοπικά CDC διοργάνωσαν ένα εντατικό πρόγραμμα έρευνας για νέα κρούσματα. Η αιτιολογία αυτής της ασθένειας αποδόθηκε σε έναν νέο ιό που ανήκει στην οικογένεια των κορονοϊών (CoV).

Στις 11 Φεβρουαρίου 2020, ο Γενικός Διευθυντής του ΠΟΥ, Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, ανακοίνωσε ότι η ασθένεια που προκλήθηκε από

αυτό το νέο κορονοϊό ήταν το "COVID-19", το οποίο είναι το ακρωνύμιο της "νόσου του κορονοϊού 2019" (coronavirus disease 2019). Τα τελευταία είκοσι χρόνια, έχουν εμφανιστεί δύο επιπλέον επιδημίες κορονοϊών. Το SARS-CoV προκάλεσε μια επιδημία μεγάλης κλίμακας ξεκινώντας από την Κίνα και εξαπλώθηκε σε εικοσιτέσσερις χώρες με περίπου 8.000 κρούσματα και 800 θανάτους (ποσοστό θνησιμότητας 9,6%) (Hui and Zumla, 2019), και το MERS-CoV που ξεκίνησε από την Σαουδική Αραβία και έχει περίπου 2.500 κρούσματα και 800 θανάτους (ποσοστό θνησιμότητας 35%) και εξακολουθούν να εντοπίζονται σποραδικά περιστατικά (Azhar et al., 2019).

Αυτός ο νέος ιός είναι πολύ μεταδοτικός και εξαπλώθηκε παγκοσμίως ταχύτατα. Στις 30 Ιανουαρίου 2020, σύμφωνα με τους Διεθνείς Κανονισμούς Υγείας (IHR, 2005), η επιδημία κηρύχθηκε από τον ΠΟΥ ως «Έκτακτη Ανάγκη Δημόσιας Υγείας Διεθνούς Ενδιαφέροντος» (PHEIC) καθώς είχε εξαπλωθεί σε 18 χώρες με τέσσερις χώρες να αναφέρουν μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο. Η παραπάνω διαδικασία είναι η έκτη φορά που ακολουθείται μετά από την πανδημία του H1N1 (Team, 2020).

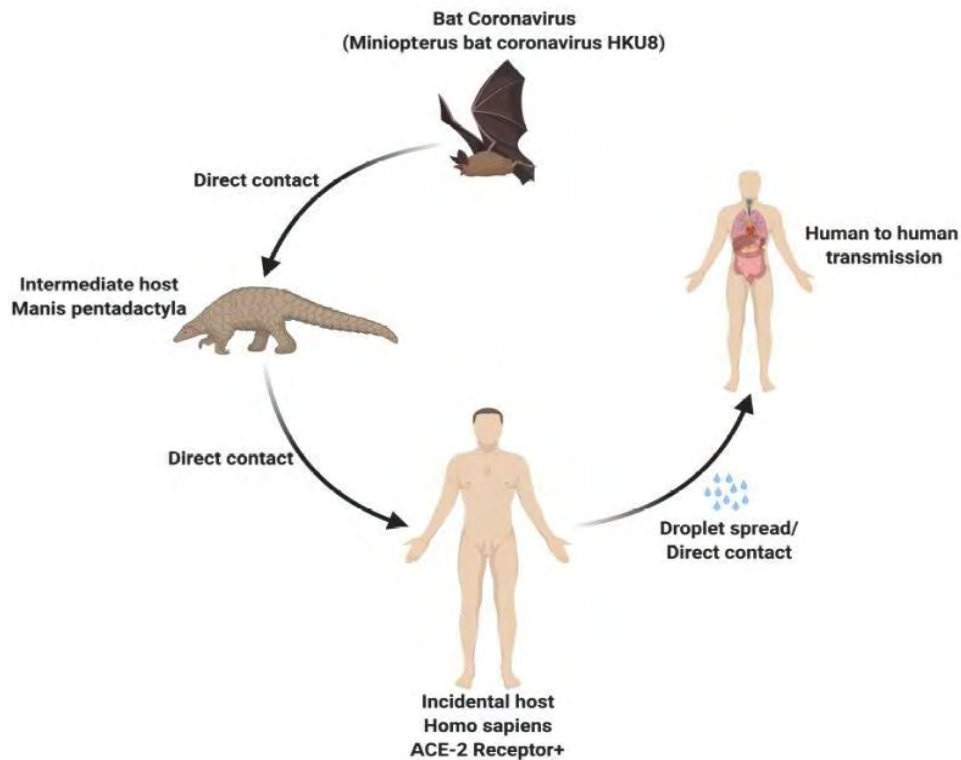
Στις 28 Φεβρουαρίου 2020 ο ΠΟΥ χαρακτήρισε την απειλή της επιδημίας του COVID-19 υψηλού επιπέδου. Στις 11 Μαρτίου 2020, κηρύχθηκε η πανδημία του COVID-19 από τον ΠΟΥ καθώς ο αριθμός των κρουσμάτων εκτός Κίνας αυξήθηκε κατά 13 φορές, με τα κρούσματα να ξεπερνούν τις 118.000 σε 114 χώρες, με 4.000 θανάτους (Casella et al., 2020).

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Έως τις 15 Σεπτεμβρίου 2020 έχουν καταγραφεί 29.466.633 κρούσματα παγκοσμίως, με 933.150 θανάτους και 21.292.403 να είναι ο αριθμός των περιστατικών που έχουν αναρρώσει. Στην χώρα μας μέχρι την τρέχουσα ημερομηνία ο συνολικός αριθμός των κρουσμάτων είναι 13.420 με 310 θανάτους ενώ τα περιστατικά που έχουν αναρρώσει είναι 3.800 (2020)

ΜΕΤΑΔΟΣΗ

Transmission Cycle of SARS CoV 2



ΕΙΚΟΝΑ 1:Κύκλος μετάδοσης του SARS CoV 2(Rohan Bir Singh, 2020)

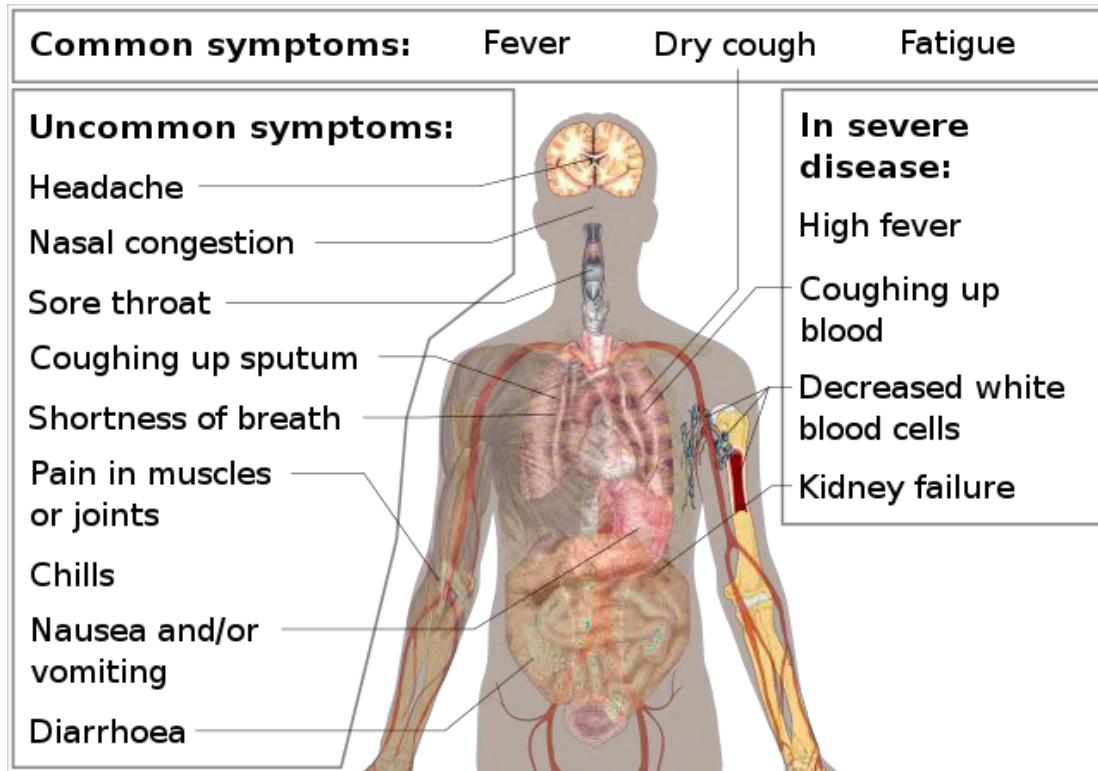
Λόγω του γεγονότος ότι τα πρώτα κρούσματα COVID-19 είχαν συσχετιστεί με έκθεση στην κεντρική ψαραγορά της Wuhan, είχε σχηματιστεί η πεποίθηση ότι ο ιός μεταδίδεται από τα ζώα προς τους ανθρώπους. Ωστόσο τα κρούσματα του ιού που ακολούθησαν δεν είχαν καμία σχέση με αυτό τον μηχανισμό έκθεσης. Συνεπώς βγήκε το συμπέρασμα ότι ο ιός μεταδίδεται από άνθρωπο σε άνθρωπο, με τους συμπτωματικούς ασθενείς να αποτελούν την κύρια πηγή εξάπλωσης του COVID-19. Ωστόσο και οι ασυμπτωματικοί φορείς μπορούν να μεταδώσουν τον ιό (Control, 2020)

Όπως συμβαίνει και με άλλους αναπνευστικούς ιούς (ιός της γρίπης, ρινοϊοί), η μετάδοση γίνεται μέσω σταγονιδίων (βήχας, πτέρνισμα). Η αερογενής μετάδοση είναι επίσης πιθανή μετά από παρατεταμένη έκθεση σε κλειστούς χώρους με αυξημένη συγκέντρωση αερολύματος. Ανάλυση δεδομένων που σχετίζονται με την εξάπλωση του COVID-19 στην Κίνα

φαίνεται να δείχνει ότι απαιτείται στενή επαφή μεταξύ ατόμων. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα προ και ασυμπτωματικά άτομα μπορεί να συμβάλουν στο 80% της μετάδοσης του ιού. Η εξάπλωση, στην πραγματικότητα, περιορίζεται κυρίως σε μέλη της ίδιας οικογένειας, επαγγελματίες υγείας και άλλες στενές επαφές. Όσον αφορά τη διάρκεια της μόλυνσης σε αντικείμενα και επιφάνειες, φαίνεται ότι ο COVID-19 μπορεί να βρεθεί σε πλαστικό για έως και 2-3 ημέρες, σε ανοξειδωτο χάλυβα έως και 2-3 ημέρες, σε χαρτόνι έως 1 ημέρα και σε χαλκό για έως 4 ώρες. Επιπλέον, φαίνεται ότι η επιμόλυνση είναι υψηλότερη στις μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) από ότι σε απλούς θάλαμους και ο ιός μπορεί να βρεθεί σε δάπεδα, ποντίκια υπολογιστή, κάδους απορριμμάτων και κιγκλιδώματα καθώς και στον αέρα έως και σε απόσταση 4 μέτρων από τους πάσχοντες (Guo et al., 2020). Ωστόσο, επειδή τα μέχρι τώρα διαθέσιμα δεδομένα έχουν δημιουργηθεί από πειραματικές συνθήκες, πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, λαμβάνοντας επίσης υπόψη ότι η παρουσία RNA του ιού δεν σημαίνει απαραίτητα ότι ο ιός είναι βιώσιμος και δυνητικά μολυσματικός.

Με βάση τα δεδομένα που προκύπτουν από τα πρώτα κρούσματα στη Wuhan και τις έρευνες που διεξήχθησαν από το CDC της Κίνας, ο χρόνος επώασης είναι γενικά από 3 έως 7 ημέρες (διάμεση 5,1 ημέρες, παρόμοια με το SARS (Lauer et al., 2020)) ενώ μπορεί να φτάσει και τις 2 εβδομάδες ,καθώς το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την μόλυνση έως την εμφάνιση συμπτωμάτων είναι 12,5 ημέρες (95% CI, 9,2 έως 18)(Li et al., 2020). Τα παραπάνω δεδομένα έδειξαν επίσης τα κρούσματα της νέας επιδημίας διπλασιάζονται κάθε επτά ημέρες, ενώ ο δείκτης μετάδοσης του ιού (R_0) είναι 2,2. Με άλλα λόγια, κατά μέσο όρο, κάθε ασθενής μεταδίδει τον ιό σε 2,2 άτομα. Να σημειωθεί , ότι οι εκτιμήσεις για το R_0 της επιδημίας SARS-CoV το 2002-2003 ήταν περίπου 3(Bauch et al., 2005).

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ



ΕΙΚΟΝΑ 2: Τα συμπτώματα του COVID-19, της ασθένειας που παρατηρείται στην έξαρση νέου κοροναϊού 2019–20 και προκαλείται από τον ιό SARS-CoV-2 (Mikael Häggström, 2020)

Οι φορείς του ιού COVID-19 μπορεί να εμφανίσουν συμπτώματα ευρείας κλίμακας τα οποία κυμαίνονται από ήπια έως πολύ σοβαρά. Χαρακτηριστικά ήπια συμπτώματα αποτελούν ο πυρετός, ο βήχας, ο πονόλαιμος, η ρινική καταρροή, οι μυαλγίες, η κόπωση, οι διάρροιες και εμετοί, η απώλεια όσφρησης και γεύσης, ενώ σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να συναντήσουμε πνευμονία, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, σήψη, σηπτικό σοκ, μέχρι και θάνατο (Huang et al., 2020)

Οι υπεύθυνοι του κινεζικού CDC διαίρεσαν τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου ανάλογα με την σοβαρότητα σε :

- Ήπια νόσος: χωρίς πνευμονία και ήπια πνευμονία , παρατηρείται στο 81% των περιπτώσεων
- Σοβαρή νόσος: δύσπνοια, αναπνοές >30 /λεπτό, κορεσμός οξυγόνου στο αίμα (SpO₂<94%), PaO₂/FiO₂<300, διήθηση πνευμόνων >50% μέσα σε 24-48 ώρες. Η σοβαρή νόσος εντοπίστηκε στο 14% των κρουσμάτων
- Πολύ σοβαρή νόσος: αναπνευστική ανεπάρκεια, σηπτικό σοκ, πολυοργανική ανεπάρκεια. Τα παραπάνω εντοπίστηκαν στο 5% των κρουσμάτων.(Wu and McGoogan, 2020)

Οι περιπτώσεις ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν σοβαρή νόσο και οδηγήθηκαν ακόμη και στο θάνατο συνδύαζαν και άλλα νοσήματα όπως τα καρδιαγγειακά, ο διαβήτης, χρόνιες πνευμονοπάθειες, ενώ κάποιοι από αυτούς ήταν ογκολογικοί ασθενείς. Τέλος αυξημένα ποσοστά σοβαρής νόσου και θανάτων παρατηρήθηκαν στις ηλικιακές ομάδες άνω των 75 ετών .(Wu and McGoogan, 2020)

ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Τα προληπτικά μέτρα είναι η τρέχουσα στρατηγική για τον περιορισμό της εξάπλωσης των κρουσμάτων. Τα μέτρα ελέγχου πρέπει να εστιάζονται στη μείωση της τιμής του R σε λιγότερο από 1. Τα προληπτικά μέτρα εστιάζονται στην απομόνωση των ασθενών και στον προσεκτικό έλεγχο αυτών . Σημαντικό ρόλο έχουν επίσης τα μέτρα που πρέπει να ληφθούν κατά τη διάγνωση και την παροχή κλινικής περίθαλψης σε έναν μολυσμένο ασθενή. Για παράδειγμα, τα σταγονίδια, η επαφή και οι αερομεταφερόμενες προφυλάξεις πρέπει να λαμβάνονται κατά τη συλλογή δειγμάτων και η πρόκληση πτυέλων πρέπει να αποφεύγεται.

Ο ΠΟΥ και άλλοι οργανισμοί έχουν εκδώσει τις ακόλουθες οδηγίες :

- Αποφύγετε τη στενή επαφή με άτομα που πάσχουν από οξεία λοίμωξη του αναπνευστικού .

- Πλύνετε τα χέρια σας συχνά, ειδικά μετά από επαφή με μολυσμένα άτομα ή το περιβάλλον τους.
- Αποφύγετε την χωρίς προστασία επαφή με οικόσιτα ή άγρια ζώα.
- Τα άτομα με συμπτώματα λοίμωξης του αναπνευστικού πρέπει να διατηρούν αποστάσεις, να καλύπτουν τους αεραγωγούς τους όταν βήχουν ή όταν φτερνίζονται με μίας χρήσης ιστούς ή τα ρούχα τους και να πλένουν τα χέρια τους τακτικά .
- Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στα νοσηλευτικά τμήματα επειγόντων περιστατικών ώστε να προληφθεί η μετάδοση και η εξάπλωση του ιού κατά την διαχείριση θετικών ασθενών .
- Αποφυγή κοινωνικών συναθροίσεων για τους ανοσοκατασταλμένους .
- Το πιο σημαντικό μέτρο αποτελεί η διατήρηση αποστάσεων, το συχνό πλύσιμο των χεριών και η χρήση αντισηπτικού υγρού, η αποφυγή επαφής των χεριών με το πρόσωπο.

Η ιχνηλάτηση των θετικών κρουσμάτων και η απομόνωση των θετικών ασθενών φάνηκε να μην έχει καλή αποτελεσματικότητα. Ωστόσο παρατηρούνται πολύ καλύτερα αποτελέσματα όταν τα παραπάνω συνδυάζονται και κοινωνική αποστασιοποίηση.(Kucharski et al., 2020)

Οι επαγγελματίες υγείας που ασχολούνται με την περίθαλψη θετικών ασθενών στον COVID-19 πρέπει να λαμβάνουν τις απαραίτητες προφυλάξεις στις οποίες περιλαμβάνονται προστατευτικές στολές, προστατευτικά γυαλιά και γάντια, ενώ η προστασία του αναπνευστικού πρέπει να γίνεται με μάσκες N95 ή FFP3.(Organisation, 2020)



Wash your
hands often



Wear a mask



Cover your coughs
and sneezes



Keep **6 feet** of space
between you and
your friends

ΕΙΚΟΝΑ 3. Πρόληψη μετάδοσης COVID-19 (Prevention, 2020)

2. ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ

Η γυναικολογική ογκολογία αποτελεί μια από τις σημαντικότερες εξειδικεύσεις της ιατρικής ειδικότητας Μαιευτικής-Γυναικολογίας καθώς ασχολείται με όλο το φάσμα των κακοηθειών του γυναικείου γεννητικού συστήματος από την διάγνωση έως την θεραπεία και την μετέπειτα παρακολούθηση. Συνεπώς η γυναικολογική ογκολογία διαπραγματεύεται την διάγνωση και αντιμετώπιση των προκαρκινικών βλαβών καθώς και των καρκίνων του αιδοίου, του κόλπου, του ενδομητρίου, των ωθηκών, των σαλπίνγων και του τραχήλου.

Προκαρκινικές βλάβες αιδοίου και κόλπου

Αιδοϊκή Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία (VIN)

Οι πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές βλάβες του αιδοίου(SIL) που παλαιότερα αναφερόταν ως ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του αιδοίου αποτελούν ένα σύνολο προκαρκινωματώδων αλλοιώσεων. Η Διεθνής Εταιρεία για τη Μελέτη των Παθήσεων Αιδοίου και Κόλπου (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease- ISSVD) το 2015 κατέθεσε την πιο πρόσφατη και ευρέως αποδεκτή τροποποίηση του συστήματος κατάταξης των πλακωδών ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων του αιδοίου. (Bornstein et al., 2016). Η ισχύουσα λοιπόν κατάταξη των πλακωδών ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων του αιδοίου είναι η εξής :

- Χαμηλού βαθμού πλακώδης ενδοεπιθηλιακή βλάβη (LSIL) του αιδοίου (LSIL αιδοίου, επίπεδο κονδύλωμα ή βλάβες από HPV). Αυτή η κατηγορία παλαιότερα αναφερόταν ως VIN 1.
- Υψηλού βαθμού πλακώδης ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση (HSIL) του αιδοίου (HSIL αιδοίου, συνήθης τύπος VIN [υVIN]). Αυτή η κατηγορία προηγουμένως αναφερόταν ως VIN 2 και VIN 3.
- Διαφοροποιημένο VIN (dVIN) - το dVIN περιλαμβάνει βλάβες που δεν σχετίζονται με τον HPV αλλά σχετίζονται κυρίως με τον σκληρυντικό λειχήνα. Αυτή η κατηγορία παλαιότερα αναφερόταν ως τύπος VIN simplex.

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αύξηση της συχνότητας εμφάνισης VIN, η συχνότητα εμφάνισης του VIN 3 στις ΗΠΑ ήταν 2,86 ανά 100.000 γυναίκες το 2000 (Judson et al., 2006). Ο επιπολασμός των SIL του αιδοίου είναι υψηλότερος στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες από ότι στις μετεμμηνοπαυσιακές. Η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση είναι 46 έτη με βάση στοιχεία από συστηματική ανασκόπηση 97 μελετών, συμπεριλαμβανομένων περισσότερων από 3300 γυναικών με VIN 3 (van Seters et al., 2005). Οι γυναίκες κάτω των 50 ετών αντιπροσωπεύουν το 75% των περιπτώσεων (Judson et al., 2006),(Joura et al., 2000).

Οι βλάβες LSIL του αιδοίου είναι καλοήθεις και δεν θεωρούνται προκαρκινοματώδεις. Αντίθετα, το dVIN και το HSIL είναι νεοπλασματικές (προκαρκινοματώδεις) βλάβες, με το dVIN να αντιπροσωπεύει το 2 έως 29 % αυτών των βλαβών και το HSIL να περιλαμβάνει το υπόλοιπο (Edward J.

Wilkinson, 2017). Αν και οι αλλοιώσεις HSIL εμφανίζεται πολύ πιο συχνά από το dVIN, το dVIN είναι πιο πιθανό να εξελιχθεί σε διηθητικό καρκίνωμα, προκαλώντας περίπου το 80% των κερατινοποιημένων καρκίνων του αιδοίου. Οι HSIL αλλοιώσεις του αιδοίου, ωστόσο, είναι η πρόδρομη βλάβη μόνο για περίπου 20% των καρκίνων εκ πλακωδών κυττάρων του αιδοίου (Edward J. Wilkinson, 2017).

Ο κυρίαρχος αιτιολογικός παράγοντας του πιο συχνού τύπου uVIN, είναι η λοίμωξη από HPV. Παράγοντες κινδύνου για έκθεση στον HPV περιλαμβάνουν τη σεξουαλική επαφή, συμπεριλαμβανομένης της επαφής των γεννητικών οργάνων, του πρωκτού ή του στόματος στον αιδοίο. Η κολπική επαφή δεν απαιτείται για τη μετάδοση του HPV. Ο έλεγχος ρουτίνας με HPV τεστ του αιδοίου δεν συνιστάται στην κλινική πράξη, παρόλο που το 90% των αλλοιώσεων VIN σχετίζονται με τον HPV (van de Nieuwenhof et al., 2008). Οι LSIL αλλοιώσεις του αιδοίου σχετίζονται με ορότυπους του HPV χαμηλού κινδύνου (6 και 11). Ωστόσο υπάρχουν και βλάβες LSIL που σχετίζονται με υψηλού κινδύνου ορότυπους (16,18,31)(Edward J. Wilkinson, 2017). Οι HSIL αλλοιώσεις του αιδοίου σχετίζονται με υψηλού κινδύνου ορότυπους του HPV (Garland et al., 2018). Η εφαρμογή εμβολιασμού με το εννιαδύναμο εμβόλιο κατά του HPV που είναι αποτελεσματικό κατά των στελεχών 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 φαίνεται να παρουσιάζει μείωση στην επίπτωση των SIL αλλοιώσεων του αιδοίου. (2017, Muñoz et al., 2010, 2011)

Επιπλέον το κάπνισμα αποτελεί σημαντικό επιβαρυντικό παράγοντα που σχετίζεται τόσο με την εμφάνιση, όσο και με την υποτροπή αιδοϊκών SIL (Edwards et al., 1996, Jones, 2001, Abell, 1973)

Επιπρόσθετα η ανοσοκαταστολή φαίνεται να επιβαρύνει την κατάσταση υπέρ της εμφάνισης SIL καθώς παρατηρούνται αυξημένα ποσοστά σε άτομα οροθετικά στον HIV (Conley et al., 2002, Wright et al., 1996)

Σχετικά με την κλινική εικόνα των ασθενών που παρουσιάζονται με SIL αιδοίου, το πιο συχνό σύμπτωμα αποτελεί ο κνησμός. Ακόμη μπορεί να εμφανιστεί πόνος στην περιοχή, καύσος, δυσουρία (van Esch et al., 2013). Ακόμη κάποια ορατή ή ψηλαφητή μάζα μπορεί να εντοπιστεί στην περιοχή του αιδοίου από τον ίδιο τον ασθενή ή τυχαία κατά την κλινική εξέταση.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στις περιπτώσεις που έχουμε παθολογικά αποτελέσματα test-Pap ενώ οι βιοψίες τραχήλου είναι φυσιολογικές. Συχνά αυτές οι περιπτώσεις επιπλέκονται με SIL αλλοιώσεις του αιδοίου .

Η πορεία προς την διάγνωση περιλαμβάνει την λεπτομερή λήψη ιστορικού, την κλινική εξέταση, την κολποσκόπηση και τέλος την βιοψία εκ των βλαβών. Οι περισσότερες βλάβες είναι πολυεστιακές και εντοπίζονται κυρίως στο μη τριχωτό μέρος του αιδοίου. Συχνά πρόκειται για επηρμένες βλάβες λευκωπού χρώματος αλλά και κοκκινωπού. Ωστόσο δεν υπάρχει μια σαφής παθογνωμονική εικόνα.(Rodolakis et al., 2003)



ΕΙΚΟΝΑ 4: Ροδόχρωες αλλοιώσεις αιδοίου που αντιστοιχούν σε HSIL
(Christine Holschneider)



ΕΙΚΟΝΑ 5 :Λευκωπές επηρμμένες βλάβες αιδοίου που αντιστοιχούν σε HSIL(Christine Holschneider)

Καθοριστικό ρόλο στην διάγνωση των SIL αιδοίου έχει η κολποσκόπηση καθώς και η βιοψία των παθολογικών περιοχών που εντοπίζονται .

Σχετικά με την θεραπεία των SIL του αιδοίου, οι LSIL δεν απαιτούν καποιού είδους θεραπεία αν δεν προκαλούν συμπτώματα, καθώς συμπεριφέρονται ως κονδυλώματα και όχι σαν προκαρκινωματώδεις βλάβες. Αντιθέτως οι HSIL αλλοιώσεις του αιδοίου απαιτούν θεραπεία καθώς μπορεί να εξελιχθούν σε καρκίνο του αιδοίου. Σημαντική αποτελεί η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας η οποία πρέπει να συνδυάζει ανακούφιση από τα συμπτώματα και περιορισμό της διατάραξης της ανατομίας και της λειτουργικότητας της περιοχής(2011). Συνεπώς οι θεραπευτικές επιλογές που είναι διαθέσιμες είναι η χειρουργική εκτομή με νυστέρι, η εξάχνωση με LASER CO₂, και η τοπική θεραπεία με φαρμακευτικά σκευάσματα.

Η χειρουργική εκτομή με νυστέρι προσφέρει την δυνατότητα τόσο της τοπικής θεραπείας, όσο και της ιστολογικής εξέτασης του ιστού που έχει αφαιρεθεί(Modesitt et al., 1998, Jones et al., 1997). Ένδειξη για εκτομή με

νυστέρι αποτελούν οι βλάβες που έχουν αυξημένο μέγεθος, εξελκωμένες, με ακανόνιστα όρια ανεξαρτήτως της κολποσκοπικής εικόνας και του αποτελέσματος της βιοψίας. Επιπλέον βλάβες οι οποίες έχουν αυξημένες πιθανότητες για παρουσία διηθητικής νόσου πρέπει να αφαιρούνται με νυστέρι.

Η επιλογή της θεραπείας των βλαβών με την μέθοδο της εξαχνωσης με LASER CO2 έχει ένδειξη όταν οι βλάβες είναι πολυεστιακές, για να αποφευχθεί το ενδεχόμενο καταστροφής της ανατομίας της περιοχής. Ωστόσο τα μειονεκτήματα της επέμβασης αυτής αποτελούν το υψηλό κόστος, αδυναμία ιστολογικής εξέτασης παρασκευάσματος. Συνεπώς για να αποκλειστεί η πιθανότητα διηθητικής νόσου απαιτείται προσεκτική κολποσκόπηση με λήψη πολλαπλών βιοψιών προ της επέμβασης (Küppers et al., 1997, Buscema et al., 1980).

Η τοπική θεραπεία με φαρμακευτικά σκευάσματα έχει σαν κύριο εκπρόσωπο την ιμικουϊμόδη. Η ιμικουϊμόδη είναι ένας ανοσο-τροποποιητής με αντι-ιική και αντιμικροβιακή δράση που επάγει την ανοσία έναντι του ιού HPV. Οι παρενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν από την χρήση της ιμικουϊμόδης είναι το αίσθημα καύσους, ο πόνος και η φλεγμονή τοπικά στην περιοχή. Εάν υπάρχει καλή ανοχή στην εφαρμογή της, ιδανικά θα πρέπει να εφαρμόζεται σε δοσολογία 3 φορές την εβδομάδα (Le et al., 2007, Mathiesen et al., 2007, van Seters et al., 2008).

Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, η μακροχρόνια παρακολούθηση ολόκληρου του γεννητικού συστήματος είναι υποχρεωτική, δεδομένης της πιθανότητας καθυστερημένων υποτροπών. Σε μια μελέτη περίπου 800 ασθενών με υψηλού βαθμού VIN, παρατηρήθηκε ποσοστό υποτροπής 26%, με 8 % αυτών των υποτροπών να εξελίσσονται σε καρκίνο και 25% να υποτροπιάζουν αργά (44 έως 196 μήνες μετά την αρχική θεραπεία) (Satmary et al., 2018). Ιδανικά η παρακολούθηση με γυναικολογική εξέταση (συμπεριλαμβανομένης της επισκόπησης του αιδοίου) πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε έξι μήνες για πέντε χρόνια και στη συνέχεια ετησίως. Απαιτείται περαιτέρω αξιολόγηση με κολποσκόπηση και βιοψίες εάν ο ασθενής εμφανίσει συμπτώματα ή / και ευρήματα υποτροπής.

Κολπική Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία(VaIN)

Η διάγνωση της κολπικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (VaIN) έχει αυξηθεί σταθερά τις τελευταίες δεκαετίες ως αποτέλεσμα της αυξημένης ευαισθητοποίησης, της εκτεταμένης χρήσης της κυτταρολογίας και του ελέγχου για HPV και της καθολικής χρήσης κολποσκόπησης. Το VaIN αποτελεί προκαρκινική αλλοίωση στο επιθήλιο του κόλπου, που δημιουργείται από την ογκογόνο δράση στελεχών του HPV.

Η συχνότητα των VaIN υπολογίζεται στο 0,2 / 100.000 γυναίκες και αποτελεί μόνο το 0,4 % των ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων του κατώτερου γεννητικού συστήματος(Henson and Tarone, 1977). Η μέση ηλικία των γυναικών που εμφανίζουν κάποιο VaIN κυμαίνεται από 43 έως 60 ετών(Sugase and Matsukura, 1997, Cheng et al., 1999, Herbst et al., 1970).

Τα VaIN χαρακτηρίζονται από ατυπία των πλακωδών κυττάρων χωρίς διήθηση. Η ταξινόμηση τους γίνεται ανάλογα με το βάθος του επιθηλίου που έχει προσβληθεί. Συνεπώς έχουμε βλάβες VaIN 1 και VaIN 2 όπου προσβάλλεται το κατώτερο 1/3 και τα 2/3 του επιθηλίου αντίστοιχα, ενώ στο VaIN 3 προσβάλλεται περισσότερο από τα 2/3 του επιθηλίου. Το καρκίνωμα in situ όπου έχουμε προσβολή όλου του πάχους του επιθηλίου περιλαμβάνεται στην κατηγορία VaIN 3. Ακόμη έχουμε την κατηγοριοποίηση σε LSIL όπου περιλαμβάνονται τα VaIN 1, και σε HSIL όπου περιλαμβάνονται τα VaIN 2 και 3(Darragh et al., 2012).

Βασικός παράγοντας κινδύνου είναι φυσικά ο ιός HPV και τα ογκογόνα στελέχη του (κυρίως ο 16)(Insinga et al., 2008, Alemany et al., 2014)(ΠΙΝΑΚΑΣ 1). Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι η πρώιμη έναρξη σεξουαλικών επαφών, οι πολλαπλοί σεξουαλικοί σύντροφοι, το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο (Brinton et al., 1990). Σημαντικοί επιβαρυντικοί παράγοντες αποτελούν επίσης το κάπνισμα(Sherman et al., 2008), η ανοσοκαταστολή(Conley et al., 2002, Spitzer, 1999, Sillman et al., 1984), και η ακτινοβολία στον κόλπο με την μορφή βραχυθεραπείας για πρόληψη ανάπτυξης δευτεροπαθούς καρκίνου στον κόλπο(Boice et al., 1988, Lee et al., 1982)

	N	HPV (+)	Number of HPV types	HPV-16 (+)	Multiple HPV infections
Vaginal cancer	83	65.5 percent	2	55.4 percent	2.3 percent
VaIN 2,3	166	92.6 percent	14	65.8 percent	12.6 percent
VaIN 1	66	98.5 percent	21	17.9 percent	35 percent

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Συσχέτιση HPV και VaIN(Smith et al., 2009)

Το VaIN δεν προκαλεί σημεία και συμπτώματα, εκτός αν η ασθενής έχει και οξυτενή κονδυλώματα αιδοίου και κόλπου. Η διαγνωστική προσέγγιση απαιτεί προσεκτική κλινική εξέταση με επισκόπηση και ψηλάφηση του κόλπου για εντοπισμό πιθανών παθολογικών ευρημάτων(εξελκώσεις, πάχυνση τοιχώματος, αλλαγή χρώματος)(Boonlikit and Noinual, 2010, Kim et al., 2018). Βασικό ρόλο στην διαγνωστική προσέγγιση τέλος παίζει η κολποσκόπηση και η λήψη βιοψιών για ιστοπαθολογική εξέταση του παρασκευάσματος.

Σχετικά με την θεραπευτική αντιμετώπιση των VaIN, τα VaIN 1 δεν απαιτούν θεραπεία καθώς πρόκειται για ελαφρά δυσπλασία που συνυπάρχει με HPV λοίμωξη(Smith et al., 2009). Αντιθέτως οι βλάβες VaIN 2 και 3 απαιτούν θεραπεία. Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν την χειρουργική εκτομή με νυστέρι, την εξάχνωση με LASER CO₂, και την τοπική εφαρμογή ιμικουϊμόδης.

Η χειρουργική εκτομή, η οποία περιλαμβάνει την ευρεία τοπική εκτομή, την μερική και την ολική κολπεκτομή, αποτελεί την βασική μέθοδο αντιμετώπισης. Σημαντικό πλεονέκτημα αποτελεί το γεγονός ότι λαμβάνεται παρασκεύασμα για ιστοπαθολογική εξέταση. Επιπλοκές της μεθόδου αποτελεί η σμίκρυνση του κόλπου και η διατάραξη της σεξουαλικής λειτουργίας(Ireland and Monaghan, 1988, Sopracordevole et al., 2016b).

Η εξάχνωση με LASER CO₂ προτιμάται σε νεαρές γυναίκες ή σε περιπτώσεις που οι βλάβες είναι πολυεστιακές, και έχει αποκλειστεί η υποψία διήθησης. Το βασικό μειονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι η απουσία

ιστολογικής διάγνωσης(Hoffman et al., 1991, Piovano et al., 2015, Campagnutta et al., 1999).

Η τοπική εφαρμογή της ιμικουϊμόδης έως 3 φορές την εβδομάδα εφόσον είναι καλά ανεκτή μπορεί να έχει καλά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση των VaIN(Haidopoulos et al., 2005).

Σε περίπτωση αποτυχίας όλων των ανωτέρων μεθόδων υπάρχει η δυνατότητα της ενδοκολπικής ακτινοβολίας, ωστόσο καλό θα ήταν να αποφεύγεται λόγω των επιπλοκών που μπορεί να παρουσιάσει τόσο τοπικά(στένωση, διάβρωση, εξέλκωση) , όσο και από την ουροδόχο κύστη και το έντερο(Ogino et al., 1998).

Η παρακολούθηση κατόπιν της θεραπείας περιλαμβάνει την κλινική εξέταση ανά εξάμηνο για δύο χρόνια και κατόπιν ετησίως. Επίσης ετησίως διενεργείται συνδυασμός κυτταρολογίας και HPV DNA test. Στην περίπτωση παθολογικών ευρημάτων στο test Pap ή στο HPV DNA test γίνεται επανέλεγχος με κολποσκόπηση(Sopracordevole et al., 2016a).

Καρκίνος Αιδοίου και Κόλπου

Καρκίνος Αιδοίου

Ο καρκίνος του αιδοίου είναι λιγότερο συχνός από τον καρκίνο της μήτρας, των ωοθηκών και του τραχήλου της μήτρας και έχει παρόμοια συχνότητα με τον καρκίνο του κόλπου (Siegel et al., 2020). Το καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων είναι ο συνηθέστερος ιστολογικός τύπος καρκίνου του αιδοίου, και αντιπροσωπεύει τουλάχιστον το 75 % των περιπτώσεων (Saraiya et al., 2008, Schuurman et al., 2013). Άλλες ιστολογικές μορφές περιλαμβάνουν το μελάνωμα, το βασικοκυτταρικό, το αδενοκαρκίνωμα βαρθολίνειου αδένου, το σάρκωμα και νόσος Paget. Η μέση ηλικία κατά την διάγνωση της νόσου είναι τα 68 έτη. Οι περισσότερες γυναίκες με καρκίνο του αιδοίου διαγιγνώσκονται σε πρώιμο στάδιο. Στις ΗΠΑ, η πενταετής επιβίωση μετά τη διάγνωση είναι 72,1% και η μέση ηλικία θανάτου είναι τα 78 έτη.

Οι παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του αιδοίου είναι η ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του αιδοίου ή του τραχήλου της μήτρας, το ιστορικό καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, το κάπνισμα, ο σκληρυντικός λειχήνας του αιδοίου, τα σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας και η καταγωγή εκ της Βόρειας Ευρώπης (Madsen et al., 2008, Brinton et al., 2017).

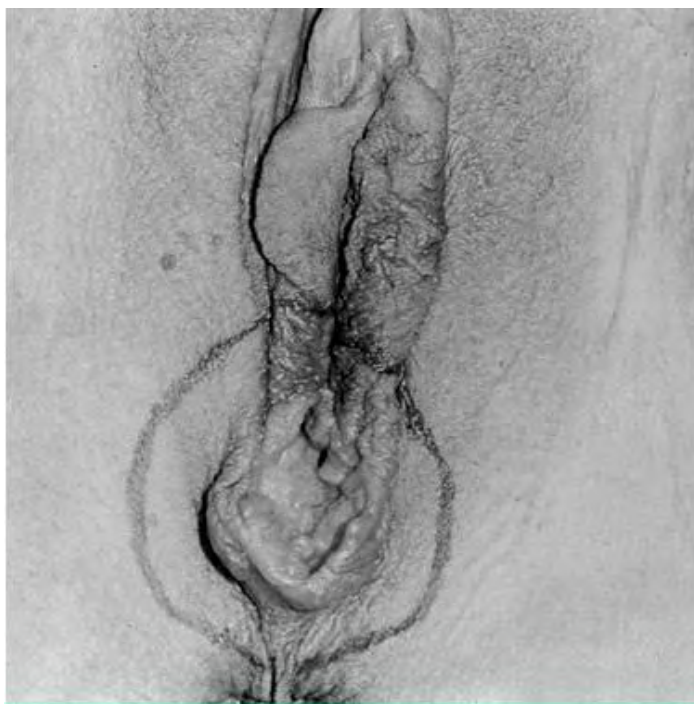
Γυναίκες με καρκίνο του αιδοίου, συνήθως εμφανίζονται με τοπική βλάβη, που εντοπίζεται από τον ασθενή ή τον ιατρό. Τα σημεία και τα συμπτώματα όλων των ιστολογικών τύπων κακοήθειας του αιδοίου είναι παρόμοια. Πολλοί ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί κατά τη στιγμή της διάγνωσης, αλλά ορισμένοι ασθενείς παρουσιάζουν κνησμό ή αιμορραγία.

Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν εστιασμένη πλακώδης αλλοίωση, εξέλκωση ή ψηλαφητό μόρφωμα στα μεγάλα χείλη του αιδοίου. Τα μικρά χείλη, το περίνεο, η κλειτορίδα εμπλέκονται λιγότερο συχνά. Στο 10% των περιπτώσεων, η βλάβη είναι πολύ εκτεταμένη για να προσδιοριστεί η πρωτογενής εστία (Zacur et al., 1980) (ΕΙΚΟΝΑ6, ΕΙΚΟΝΑ7).

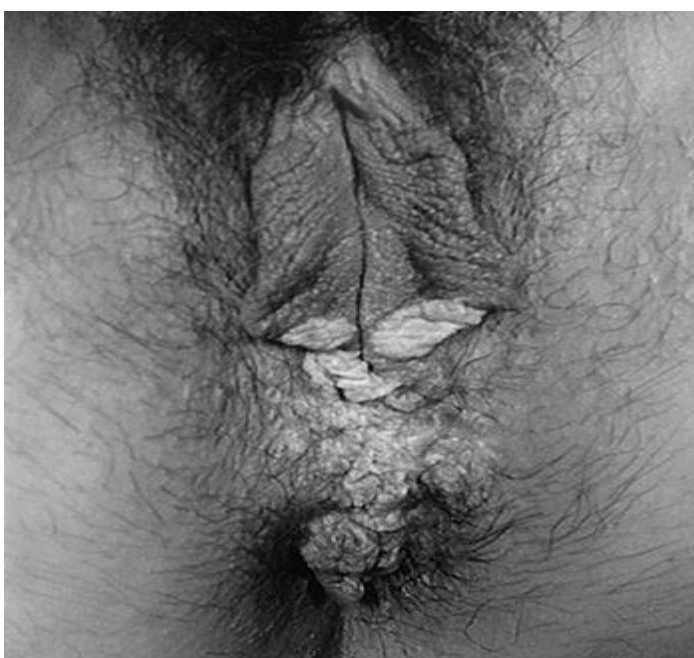
Οι βλάβες είναι πολυεστιακές στο 5% των περιπτώσεων. Έτσι, θα πρέπει να αξιολογούνται όλες οι επιφάνειες του αιδοίου και του περιπρωκτικού δέρματος, καθώς και ο τράχηλος και ο κόλπος. Μια σύγχρονη δεύτερη κακοήθεια, συνήθως νεοπλασία του τραχήλου της μήτρας, βρίσκεται σε έως και το 22% των ασθενών με κακοήθεια αιδοίου (Collins et al., 1971).

Ο κνησμός είναι ένα κοινό σύμπτωμα που σχετίζεται με πολλές διαταραχές του αιδοίου και εμφανίζεται και στον καρκίνο του αιδοίου. Είναι ιδιαίτερα διαδεδομένο όταν υπάρχει υποκείμενη δερματίτιδα του αιδοίου (π.χ. σκληρυντικός λειχήνας)

Άλλα συμπτώματα αποτελούν η αιμορραγία και ο πόνος. Η δυσουρία, η δυσχεσία, η αιμορραγία από το ορθό, ένας διογκωμένος λεμφαδένας στη βουβωνική χώρα ή το οίδημα του κάτω άκρου παρουσιάζονται λιγότερο συχνά και υποδηλώνουν προχωρημένη νόσο.



ΕΙΚΟΝΑ 6 (καρκίνος αιδοίου εντοπιζόμενος στον χαλινό)(Berek JS, 2010)



ΕΙΚΟΝΑ 7(καρκίνος in situ , που εμφανίζεται ως λευκωπή διαβρωση)(Berek JS, 2010)

Στην διάγνωση της νόσου αρχικά βοηθάει η λεπτομερής λήψη ιστορικού για τον εντοπισμό συμπτωμάτων ή παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τον καρκίνο του αιδοίου. Σημαντική θέση στην διάγνωση της νόσου κατέχει η προσεκτική κλινική εξέταση της πυέλου, με επισκόπηση και ψηλάφηση των βλαβών. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί σε διογκώσεις στην περιοχή, σε εξελκώσεις, σε αλλαγές του χρωματισμού του δέρματος. Στις περιπτώσεις που υπάρχει υποψία υποκλινικών βλαβών που δεν είναι δυνατόν να εντοπιστούν με γυμνό μάτι, τίθεται η ένδειξη κολποσκόπησης. Ωστόσο η οριστική διάγνωση της νόσου τίθεται με την βιοψία και ιστολογική εξέταση των ύποπτων περιοχών.

Σε γυναίκες που έχει τεθεί η διάγνωση της νόσου, ο έλεγχος ολοκληρώνεται με αξονική τομογραφία για τον έλεγχο απομακρυσμένων μεταστάσεων ή διογκωμένων λεμφαδένων(Lin et al., 2015). Στην περίπτωση που ο όγκος είναι μεγάλος σε μέγεθος και υπάρχει δυσκολία προσέγγισης των ορίων του, συστήνεται η διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας της πυέλου για την πλήρη αξιολόγηση του όγκου(Kataoka et al., 2010). Τέλος επί συγκεκριμένων ενδείξεων διενεργείται κυστεοσκόπηση, ορθοσκόπηση, ενδοφλέβια πυελογραφία.

Η σταδιοποίηση κατά FIGO του καρκίνου του αιδοίου είναι χειρουργική και περιλαμβάνει όλους τους μείζονες προγνωστικούς παράγοντες όπως την λεμφαδενική συμμετοχή, το μέγεθος του όγκου, το βάθος διήθησης, την εντόπιση, καθώς και την ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων. Ο κυριότερος προγνωστικός παράγοντας στον καρκίνο του αιδοίου είναι οι διηθημένοι μηροβουβωνικοί λεμφαδένες.(ΠΙΝΑΚΑΣ 2)

FIGO staging of the vulva cancer	STAGE	DESCRIPTION
	I	Tumor confined to the vulva
	IA	Lesions ≤ 2 cm in size, confined to the vulva or perineum and with stromal invasion ≤ 1 mm, no nodal metastasis
	IB	Lesions > 2 cm in size or with stromal invasion > 1 mm, confined to the vulva or perineum, with negative nodes
	II	Tumor of any size with extension to adjacent perineal structures (lower third of urethra, lower third of vagina, anus) with negative nodes
	III	Tumor of any size with or without extension to adjacent perineal structures (lower third of urethra, lower third of vagina, anus) with positive inguino-femoral nodes
	IIIA	
	IIIA1	With 1 lymph node metastasis (≥ 5 mm), or
	IIIA2	With 1–2 lymph node metastasis(es) (< 5 mm)
	IIIB	
	IIIB1	With 2 or more lymph node metastases (≥ 5 mm), or
	IIIB2	With 3 or more lymph node metastases (< 5 mm)
	IIIC	With positive nodes with extracapsular spread
IV	Tumor invades other regional (upper 2/3 urethra, upper 2/3 vagina), or distant structures	
IVA	Tumor invades any of the following:	
IVA1	Upper urethral and/or vaginal mucosa, bladder mucosa, rectal mucosa, or fixed to pelvic bone, or	
IVA2	Fixed or ulcerated inguino-femoral lymph nodes	
IVB	Any distant metastasis including pelvic lymph nodes	

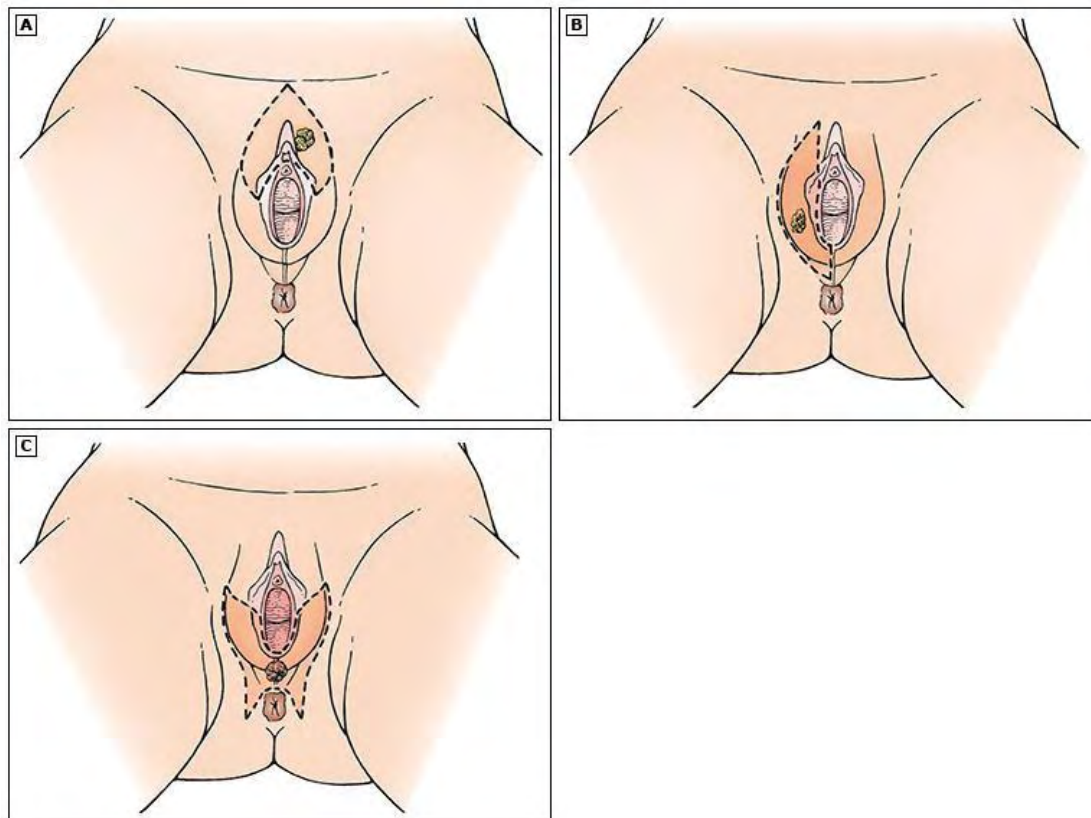
ΠΙΝΑΚΑΣ 2.Σταδιοποίηση του καρκίνου του αιδοίου κατά FIGO 2009 (Rogers and Cuello, 2018)

Η θεραπεία του καρκίνου του αιδοίου είναι χειρουργική. Η en bloc ριζική αιδοιοεκτομή με αμφοτερόπλευρη μηροβουβωνική λεμφαδενεκτομία έχει πλέον εγκαταληφθεί, δίνοντας την θέση της σε λιγότερο ριζικές επεμβάσεις στα αρχικά στάδια της νόσου προς αποφυγή μείζονων επιπλοκών, με τα ίδια καλά αποτελέσματα όσον αφορά την θεραπεία και την επιβίωση (Balat et al., 2000, Podratz et al., 1983). Σε προχωρημένα στάδια ο συνδυασμός της χειρουργικής προσέγγισης με χημειοακτινοθεραπεία αποτελεί την καλύτερη λύση.

Πιο συγκεκριμένα για όγκους σταδίου I, όγκους δηλαδή που περιορίζονται στο αιδοίο, ενδείκνυται η ευρεία τοπική εκτομή, δίνοντας ιδιαίτερη βαρύτητα στο βάθος της βλάβης και όχι στο πλάτος (Greer and Koh, 2016, Hears et al., 1990)

Για όγκους σταδίου II, όγκους δηλαδή οποιουδήποτε μεγέθους με επέκταση σε γειτονικούς ιστούς, ενδείκνυται η τροποποιημένη ριζική αιδοιοεκτομή. (ΕΙΚΟΝΑ 8)

Για όγκους σταδίου IV, χειρουργική εκτομή εφαρμόζεται αφού προηγηθεί χημειοθεραπεία.



ΕΙΚΟΝΑ 8. Τροποποιημένη ριζική αιδοιοεκτομή. (Hoffman MS, 2015)

Λεμφαδενεκτομία των μηροβουβωνικών λεμφαδένων εφαρμόζεται σε όλα τα στάδια εκτός από Ia (Rouzier et al., 2003). Σε βλάβες οι οποίες εντοπίζονται κοντά στην μέση γραμμή (κλειτορίδα, ουρήθρα, περίνεο, πρωκτό), καθώς και σε βλάβες που ξεπερνούν σε μέγεθος τα 2 εκατοστά και διηθούν πάνω από 2 χιλιοστά πάχος στρώματος διενεργείται αμφοτερόπλευρη λεμφαδενεκτομία (Greer and Koh, 2016). Τέλος σε μονοεστιακές βλάβες αιδοίου <4 εκατοστά, χωρίς να υπάρχει κλινική υποψία θετικών λεμφαδένων, μπορεί να γίνει βιοψία λεμφαδένα φρουρού (Robison et al., 2014).

Τόσο η ακτινοθεραπεία μόνη της, όσο και σε συνδυασμό με την χημειοθεραπεία παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην θεραπεία του καρκίνου του αιδοίου. Προτείνεται συμπληρωματική ακτινοθεραπεία κατόπιν της χειρουργικής εξαίρεσης για όγκους > 4 εκατοστά, για όγκους που δεν αφαιρέθηκαν σε υγιή χειρουργικά όρια, καθώς και σε διηθημένους

μηροβουβωνικούς λεμφαδένες(Ignatov et al., 2016, Chapman et al., 2017, Chan et al., 2007). Σε προχωρημένη νόσο που κρίνεται ανεγχείρητη, έχει θέση η σύγχρονη εφαρμογή της ακτινοθεραπείας με χημειοθεραπεία(Wahlen et al., 1995, Russell et al., 1992).

Οι ασθενείς με καρκίνο του αιδοίου χρειάζονται μακροχρόνια παρακολούθηση. Οι περισσότερες υποτροπές συμβαίνουν μέσα στα πέντε πρώτα χρόνια(Gonzalez Bosquet et al., 2005, Beller et al., 2001). Προτείνεται λοιπόν για ασθενείς σταδίου I και II, έλεγχος κάθε έξι μήνες για τα πρώτα δύο χρόνια και στη συνέχεια ετησίως. Ενώ για ασθενείς προχωρημένου σταδίου (III και IVa), έλεγχος κάθε τρεις μήνες για τα πρώτα δύο χρόνια, στη συνέχεια κάθε έξι μήνες για τα έτη 3 έως 5 και στη συνέχεια ετησίως. Κυτταρολογική εξέταση του τραχήλου, όπου αυτός υπάρχει, ή διαφορετικά του κόλπου προτείνεται ετησίως(Salani et al., 2011).

Καρκίνος Κόλπου

Ο πρωτοπαθής καρκίνος του κόλπου είναι ο σπανιότερος γυναικολογικός καρκίνος , αντιπροσωπεύοντας μόνο το 1-2% των κακοηθειών του γυναικείου γεννητικού συστήματος(Siegel et al., 2020). Ο πιο συχνός ιστολογικός τύπος είναι το πλακώδες καρκίνωμα, και ακολουθούν το μελάνωμα, το σάρκωμα, το αδenoκαρκίνωμα και άλλοι ιστολογικοί τύποι. Η πλειονότητα των νεοπλασιών του κόλπου είναι μεταστατικοί από νεοπλασίες του ενδομητρίου, του τραχήλου, του αιδοίου, των ωοθηκών, του μαστού, του ορθού και του νεφρού(Dunn and Napier, 1966, Way, 1951, Bergman, 1966, Nerdrum, 1966)

. Περίπου 1 στις 100.000 γυναίκες θα διαγνωστεί διηθητικό καρκίνο του κόλπου(Shah et al., 2009, Gadducci et al., 2015). Η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση είναι περίπου τα 60 χρόνια, αν και έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις σε γυναίκες στα 20 και 30 έτη τους. Το πλακώδες καρκίνωμα είναι πιο συχνό καθώς αυξάνεται η ηλικία της ασθενούς (Shah et al., 2009).

Οι περισσότερες περιπτώσεις καρκίνου του κόλπου προκαλούνται πιθανώς από μόλυνση από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων

(HPV)(Alemany et al., 2014). Άλλοι παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του κόλπου είναι οι πολλαπλοί σεξουαλικοί συντροφοί, έναρξη σεξουαλικών επαφών σε μικρή ηλικία, και το κάπνισμα (Madsen et al., 2008).

Η κλινική εικόνα της νόσου χαρακτηρίζεται κυρίως από την κολπική αιμόρροια, η οποία είναι ακανόνιστη ή μετεμμηνοπαυσιακή, την κολπική υπερέκκριση(Choo and Anderson, 1982, Herbst et al., 1971). Ενώ σε προχωρημένα στάδια παρουσιάζονται συμπτώματα από το ουροποιητικό(δυσουρία, αιματουρία, επίσχεση ούρων) ή το γαστρεντερικό(δυσκοιλιότητα, μέλαινες κενώσεις). Η ασθενής ακόμη μπορεί να αναφέρει ψηλαφητό μόνρφωμα ή έντονο πυελικό άλγος. Ένα ποσοστό της τάξης των 20% είναι ασυμπτωματικό την στιγμή της διάγνωσης, η οποία τίθεται κατόπιν ελέγχου ρουτίνας κυρίως μετά από test Pap(Herbst et al., 1971).

Η διαγνωστική προσέγγιση της νόσου ξεκινάει με την λεπτομερή λήψη του ιστορικού και την διεξοδική κλινική εξέταση. Προσεκτική επισκόπηση του κόλπου με κολποδιαστολέα απαιτείται, καθώς και αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση. Κυτταρολογική εξέταση του κόλπου μπορεί να αναδείξει την παθολογία(Di Donato et al., 2012) Απαραίτητη είναι και η διενέργεια κολποσκόπησης. Τέλος η οριστική διάγνωση της νόσου τίθεται με την λήψη βιοψιών από τις ύποπτες περιοχές και την ιστολογική εξέταση αυτών. Συμπληρωματικά στην σταδιοποίηση της νόσου βοηθάει η διενέργεια MRI για την ακριβή περιγραφή της βλάβης, και CT για έλεγχο απομακρυσμένων μεταστάσεων και διηθημένων λεμφαδένων(Lamoreaux et al., 2005). Άλλες εξετάσεις που μπορεί να ζητηθούν ειδικά σε προχωρημένη νόσο, είναι η κυστεοσκόπηση, η ορθοσιγμοειδοσκόπηση και η ενδοφλέβια πυελογραφία.

Η σταδιοποίηση κατά FIGO(ΠΙΝΑΚΑΣ 3) του καρκίνου του κόλπου είναι κλινική και βασίζεται στα αποτελέσματα των εξετάσεων που αναφέρθηκαν ανωτέρω(2009, Benedet et al., 2000).

FIGO Nomenclature	
Stage I	The carcinoma is limited to the vaginal wall.
Stage II	The carcinoma has involved the subvaginal tissue but has not extended to the pelvic wall.
Stage III	The carcinoma has extended to the pelvic wall.
Stage IV	The carcinoma has extended beyond the true pelvis or has involved the mucosa of the bladder or rectum; bullous edemas as such does not permit a case to be allotted to stage IV.
	IVa - Tumor invades bladder and/or rectal mucosa and/or direct extension beyond the true pelvis.
	IVb - Spread to distant organs.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3(Σταδιοποίηση κατά FIGO 2009 του καρκίνου του κόλπου)(2009)

Η θεραπεία του καρκίνου του κόλπου εξατομικεύεται και ποικίλει ανάλογα με το στάδιο της νόσου, την εντόπιση της και την ηλικία της ασθενούς.

Η χειρουργική αντιμετώπιση εφαρμόζεται σε καρκίνο του κόλπου σταδίου I και περιλαμβάνει ριζική υστερεκτομή και αμφοτερόπλευρη πυελική λεμφαδενεκτομή(Stock et al., 1995, Tjalma et al., 2001).

Σε ασθενείς σταδίου II έως IV δεν ενδείκνυται η χειρουργική αντιμετώπιση λόγω εξάπλωσης της νόσου, έτσι σε αυτές τις περιπτώσεις εφαρμόζεται συνδυασμός ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας(Dalrymple et al., 2004, Frank et al., 2005).

Το πλάνο παρακολούθησης που προτείνεται κατόπιν της πρώτης θεραπευτικής προσέγγισης περιλαμβάνει για νόσο χαμηλού κινδύνου (πρώιμο στάδιο, μόνο με χειρουργική επέμβαση, χωρίς επικουρική θεραπεία) επανέλεγχο κάθε έξι μήνες για τα πρώτα δύο χρόνια και στη συνέχεια ετησίως. Ενώ για νόσο υψηλού κινδύνου (προχωρημένο στάδιο, θεραπεία με χημειοθεραπεία / ακτινοθεραπεία ή χειρουργική επέμβαση και επικουρική θεραπεία) επανέλεγχος κάθε τρεις μήνες για τα πρώτα δύο χρόνια, κάθε έξι

μήνες από τον τρίτο έως τον πέμπτο χρόνο και στη συνέχεια ετησίως. Κυτταρολογία του τραχήλου ή του κόλπου εφαρμόζεται ετησίως (Salani et al., 2011).

Καρκίνος Ενδομητρίου

Ο καρκίνος του ενδομητρίου αποτελεί την πιο συχνή γυναικολογική κακοήθεια στις ανεπτυγμένες χώρες και την δεύτερη πιο συχνή στις αναπτυσσόμενες χώρες (ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι πιο συχνός). Το ενδομητριοειδές καρκίνωμα είναι ο συνηθέστερος ιστολογικός τύπος καρκίνου του ενδομητρίου. Τα ενδομητριοειδοί καρκινώματα τείνουν να έχουν ευνοϊκή πρόγνωση και συνήθως εμφανίζονται σε πρώιμο στάδιο με παθολογική αιμορραγία από την μήτρα. Άλλοι ιστολογικοί τύποι καρκίνου του ενδομητρίου (π.χ. οροί, διαυγή κύτταρα) καθώς και άλλοι τύποι καρκίνου της μήτρας σχετίζονται με κακή πρόγνωση.

Η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του ενδομητρίου στην Ευρώπη είναι 13,6 σε 100.000 γυναίκες. Μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 63 έτη, με το 90% των γυναικών να εμφανίζουν την νόσο μετά τα 50 έτη, ενώ το 40% των γυναικών που εμφανίζουν την νόσο είναι ηλικίας <40 ετών. Η πλειονότητα των περιπτώσεων διαγιγνώσκεται στο στάδιο I.

Ο καρκίνος του ενδομητρίου διαχωρίζεται σε δύο ιστολογικούς τύπους (τύπος I και II) παρουσιάζοντας σημαντικές διαφορές στην επίπτωση, στην κλινική πορεία, και στην ανταπόκριση στην ορμονοθεραπεία (Bokhman, 1983, Felix et al., 2010).

Ο τύπος I περιλαμβάνει τα ενδομητριοειδή καρκινώματα με συχνότητα 80 %. Είναι όγκοι οιστρογονοεξαρτώμενοι. Ο τύπος II με συχνότητα 10-20% περιλαμβάνει τους εξής ιστολογικούς τύπους: ορώδη, διαυγοκυτταρικά, βλενωδές, αδιαφοροποίητα νεοπλάσματα, και τα καρκινωσαρκώματα.

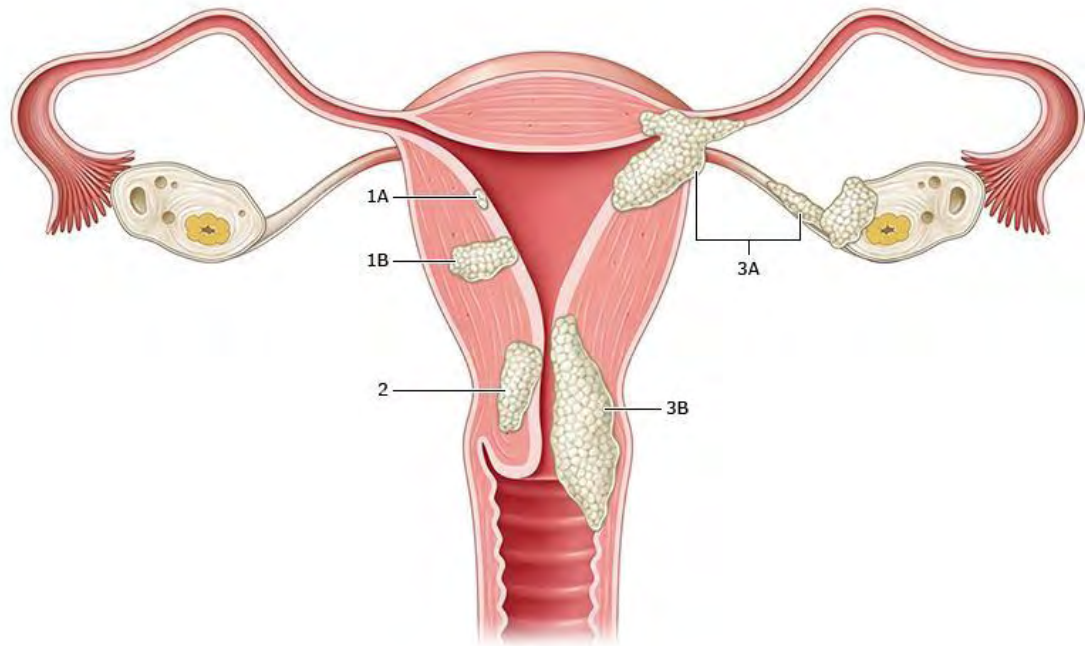
Βασικός παράγοντας κινδύνου για τον καρκίνο του ενδομητρίου είναι οι καταστάσεις υπερβολικής ενδογενούς παραγωγής οιστρογόνων όπως η παχυσαρκία. Επιβαρυντικός παράγοντας επίσης αποτελεί η εξωγενής

χορήγηση οιστρογόνων σαν ορμονική υποκατάσταση χωρίς την προφυλακτική χορήγηση προγεστερόνης. Ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η ατοκία, η θεραπεία με ταμοξιφαίνη σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού, και γενετικοί παράγοντες όπως το σύνδρομο Lynch, αποτελούν επιπλέον παράγοντες κινδύνου(Smith et al., 2001, Setiawan et al., 2013).

Η κλινική εικόνα της νόσου σαν βασικό σύμπτωμα έχει την ανώμαλη κολπική αιμόρροια(2005b, Kimura et al., 2004, Seebacher et al., 2009). Ακόμη ένδειξη της νόσου αποτελεί αποτελούν τα παθολογικά ευρήματα στο test Pap. Ευρήματα όπως ενδομητρικά κύτταρα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, άτυπα αδενικά κύτταρα ή στοιχεία αδenoκαρκινώματος μπορεί να ανευρεθούν σε κυτταρολογική εξέταση(Guidos and Selvaggi, 2000, Schorge et al., 2002, Gu et al., 2001). Ενδεικτικό στοιχείο της νόσου ακόμη είναι το παχύ ενδομήτριο που μπορεί να ανευρεθεί είτε υπερηχογραφικά σε τακτικό έλεγχο, είτε τυχαία σε απεικόνιση με CT ή MRI .

Η διαγνωστική προσέγγιση του καρκίνου του ενδομητρίου ξεκινάει με την λεπτομερή λήψη ιστορικού, την κλινική εξέταση με αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση, τον εργαστηριακό έλεγχο για έλεγχο πιθανής αναιμίας, και το διακολπικό υπερηχογράφημα για τον έλεγχο του πάχους του ενδομητρίου. Ωστόσο η οριστική διάγνωση της νόσου τίθεται με την βιοψία του ενδομητρίου(απόξεση, υστεροσκόπηση) και την ιστοπαθολογική εξέταση του δείγματος.

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του ενδομητρίου σύμφωνα με την FIGO είναι χειρουργική(ΠΙΝΑΚΑΣ 4)(ΕΙΚΟΝΑ 9) . Η χειρουργική επέμβαση που είναι απαραίτητη για την πλήρη σταδιοποίηση της νόσου περιλαμβάνει ολική υστερεκτομή με αμφοτερόπλευρη εξαρτηματεκτομή και πυελική λεμφαδενεκτομή. Η κυτταρολογική εξέταση εκπλύματος της πυέλου δεν εφαρμόζεται πλέον, ωστόσο όταν ανευρίσκονται καρκινικά κύτταρα εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας είναι αρνητικός προγνωστικός παράγοντας(Seagle et al., 2018).



ΕΙΚΟΝΑ 9. Σχηματική απεικόνιση σταδιοποίησης καρκίνου του ενδομητρίου.(Dunnick NR, 2018)

2009 FIGO Staging System for Endometrial Cancer	
Stage	Description
IA	Tumor confined to uterus, <50% myometrial invasion
IB	Tumor confined to uterus, ≥50% myometrial invasion
II	Cervical stromal invasion
III A	Tumor invasion into serosa or adnexa
III B	Vaginal or parametrial involvement
III C1	Pelvic node involvement
III C2	Paraortic node involvement
IV A	Tumor invasion into bladder or bowel mucosa
IV B	Distant metastases (including abdominal metastases) or inguinal lymph node involvement

ΠΙΝΑΚΑΣ 4 .Σταδιοποίηση καρκίνου του ενδομητρίου κατά FIGO 2009(Beddy et al., 2012)

Βασική χειρουργική επέμβαση για την αντιμετώπιση του καρκίνου του ενδομητρίου είναι η ολική υστερεκτομή με αμφοτερόπλευρη εξαρτηματεκτομή. Αυτή μπορεί να εφαρμοστεί είτε διαμέσου λαπαροτομίας, είτε με κάποια ελάχιστα επεμβατική μέθοδο(λαπαροσκόπηση, ρομποτική). Για όγκους οι οποίοι περιορίζονται στο σώμα της μήτρας, μπορεί να εφαρμοστεί κάποια

από τις ελάχιστα επεμβατικές μεθόδους, χωρίς να έχουμε κάποια επιβάρυνση στο ογκολογικό αποτέλεσμα της επέμβασης και κερδίζοντας τα πλεονεκτήματα της ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής(Walker et al., 2009, Janda et al., 2017, Walker et al., 2012). Για τις ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου που επεκτείνεται στον τράχηλο της μήτρας εφαρμόζεται ριζική υστερεκτομή(Cohn et al., 2007).

Η θεραπευτική αξία της συστηματικής πυελικής λεμφαδενεκτομής στον καρκίνο του ενδομητρίου είναι αμφιλεγόμενη. Οι κυριότερες ενδείξεις λεμφαδενεκτομής είναι : το βάθος διήθησης >50%, η διαφοροποίηση του όγκου, ο ιστοπαθολογικός τύπος(ορώδης, θηλώδης, διαυγοκυτταρικός) και το μέγεθος του όγκου >2 εκατοστά(Kitchener et al., 2009).

Η απόφαση για την διενέργεια επικουρικής θεραπείας κατόπιν της χειρουργικής, για τον καρκίνο του ενδομητρίου εξαρτάται από τους παρακάτω παράγοντες: το στάδιο της νόσου, το βαθμό διαφοροποίησης του όγκου, το μέγεθος του όγκου και η ηλικία της ασθενούς.

Για την καθοδήγηση και εφαρμογή της κατάλληλης επικουρικής θεραπείας οι ασθενείς διακρίνονται σε χαμηλού, μεσαίου και υψηλού κινδύνου. Οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου(καλός ιστολογικός τύπος, βαθμός διαφοροποίησης grade I ή II, όγκος περιορισμένος στο ενδομήτριο, που διηθεί <50% του μυομητρίου και χωρίς λεμφαγγειακή διήθηση) που έχουν ολοκληρώσει την χειρουργική αντιμετώπιση, δεν χρήζουν επικουρικής θεραπείας. Οι ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου (καλός ιστολογικός τύπος, grade I ή II, διήθηση του μυομητρίου <50%, με λεμφαγγειακή διήθηση, ή grade I ή II με διήθηση >50% του μυομητρίου, ή grade III με διήθηση<50% του μυομητρίου) έχουν αυξημένο ρίσκο υποτροπής, έτσι εφαρμόζεται μετεγχειρητικά ακτινοθεραπεία και σε κάποιες περιπτώσεις χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία. Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου (σταδίου III και μεγαλύτερο) πρέπει να προγραμματίζονται για επικουρική χημειοθεραπεία.

Η παρακολούθηση των ασθενών με καρκίνο του ενδομητρίου κατόπιν της ολοκλήρωσης της θεραπείας τους περιλαμβάνει κλινική εξέταση με επισκόπηση του κόλπου με κολποδιαστολέα και αμφίχειρη γυναικολογική

εξέταση κάθε 3 με 6 μήνες για τα πρώτα 2 χρόνια, και κατόπιν κάθε εξάμηνο ή ετησίως(Salani et al., 2011).

Καρκίνος Ωοθηκών

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι η δεύτερη πιο συχνή κακοήθεια του γυναικείου γεννητικού συστήματος και η πιο κοινή αιτία θανάτου από γυναικολογικό καρκίνο στις ΗΠΑ(Torre et al., 2015). Η πλειονότητα των κακοηθειών των ωοθηκών (95%) προέρχεται από επιθηλιακά κύτταρα, ενώ το υπόλοιπο 5% προκύπτει από άλλους τύπους κυττάρων των ωοθηκών (όγκοι εκ γεννητικών κυττάρων, όγκοι στρώματος). Στην κατηγορία του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών ανήκουν οι χαμηλής και υψηλής διαφοροποίησης ορώδεις όγκοι, το ενδομητριοειδές, το βλεννώδες και το διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα της ωοθήκης(Ben-Baruch et al., 1996, Berek et al., 2012).

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι η δεύτερη πιο συχνή κακοήθεια του γυναικείου γεννητικού συστήματος στις ανεπτυγμένες χώρες και η τρίτη πιο συχνή στις αναπτυσσόμενες χώρες (ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο πιο κοινός)(Torre et al., 2015).

Η μέση ηλικία διάγνωσης του καρκίνου των ωοθηκών είναι τα 63 έτη στις ΗΠΑ(cancer., 2017). Η ηλικία εμφάνισης της νόσου σε γυναίκες με κληρονομικό καρκίνο των ωοθηκών είναι μικρότερη από τα 63 έτη, ενώ ο κίνδυνος του να αναπτύξει μια γυναίκα καρκίνο κάποια στιγμή στην ζωή της είναι 1.3 %.

Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου αποτελούν: η προχωρημένη ηλικία, η υπογονιμότητα, η ενδομητρίωση, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, το κάπνισμα, το ενδομήτριο σπείραμα. Παράγοντες που σχετίζονται με χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης της νόσου είναι ο θηλασμός, τα αντισυλληπτικά και η απολίνωση σαλπίνγων. Περίπου το 10% των καρκίνων των ωοθηκών οφείλονται σε κληρονομικό παράγοντα, με την πλειονότητα τους να εμφανίζουν μεταλλάξεις των BRCA 1 και 2(Kauff et al., 2005, Pearce et al., 2012, Jordan et al., 2006, Tworoger et al., 2007) .

Η κλινική εικόνα της νόσου περιλαμβάνει συμπτώματα τα οποία κάνουν την εμφάνιση τους οξέως, και συμπτώματα που εγκαθίστανται σε ένα ευρύ χρονικό διάστημα. Όταν τα συμπτώματα κάνουν αιφνίδια εμφάνιση τότε συνήθως η νόσος βρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο. Στα αιφνίδια συμπτώματα περιλαμβάνονται ο ασκίτης, η πλευριτική συλλογή, ο ειλεός. Σε αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται άμεση παρέμβαση. Σε αρχόμενα στάδια της νόσου οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν κάποιον όγκο στην πύελο στον έλεγχο ρουτίνας ή να δυσανασχετούν για κοιλιακό πόνο, επιτακτικότητα στην ούρηση και ακράτεια ούρων, ανορεξία και αίσθημα υπερπλήρωσης (Goff et al., 2000, Olson et al., 2001, Goff et al., 2007, Goff et al., 2004).

Η σταδιοποίηση του καρκίνου των ωθηκών είναι χειρουργική καθώς απαιτείται βιοψία και ιστολογική εξέταση της βλάβης για να τεθεί η διάγνωση. (ΠΙΝΑΚΑΣ 5)

I	Tumor confined to ovaries or fallopian tube(s)	T1
IA	Tumor limited to one ovary (capsule intact) or fallopian tube, No tumor on ovarian or fallopian tube surface No malignant cells in the ascites or peritoneal washings	T1a
IB	Tumor limited to both ovaries (capsules intact) or fallopian tubes No tumor on ovarian or fallopian tube surface No malignant cells in the ascites or peritoneal washings	T1b
IC	Tumor limited to one or both ovaries or fallopian tubes, with any of the following: IC1 Surgical spill intraoperatively IC2 Capsule ruptured before surgery or tumor on ovarian or fallopian tube surface IC3 Malignant cells present in the ascites or peritoneal washings	T1c
II	Tumor involves one or both ovaries or fallopian tubes with pelvic extension (below pelvic brim) or peritoneal cancer (Tp)	T2
IIA	Extension and/or implants on the uterus and/or fallopian tubes/and/or ovaries	T2a
IIB	Extension to other pelvic intraperitoneal tissues	T2b
III	Tumor involves one or both ovaries, or fallopian tubes, or primary peritoneal cancer, with cytologically or histologically confirmed spread to the peritoneum outside the pelvis and/or metastasis to the retroperitoneal lymph nodes	T3
IIIA	Metastasis to the retroperitoneal lymph nodes with or without microscopic peritoneal involvement beyond the pelvis	T1,T2,T3aN1
IIIA1	Positive retroperitoneal lymph nodes only (cytologically or histologically proven)	
IIIA1(i)	Metastasis ≤ 10 mm in greatest dimension (note this is tumor dimension and not lymph node dimension)	T3a/T3aN1
IIIA1(ii)	Metastasis > 10 mm in greatest dimension	
IIIA 2	Microscopic extrapelvic (above the pelvic brim) peritoneal involvement with or without positive retroperitoneal lymph nodes	T3a/T3aN1
IIIB	Macroscopic peritoneal metastases beyond the pelvic brim ≤ 2 cm in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes	T3b/T3bN1
IIIC	Macroscopic peritoneal metastases beyond the pelvic brim > 2 cm in greatest dimension, with or without metastases to the retroperitoneal nodes (Note 1)	T3c/T3cN1
IV	Distant metastasis excluding peritoneal metastases	
Stage IV A:	Pleural effusion with positive cytology	Any T, Any N,
Stage IV B:	Metastases to extra-abdominal organs (including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside of abdominal cavity) (Note 2)	M1
	(Note 1: includes extension of tumor to capsule of liver and spleen without parenchymal involvement of either organ)	T3c/T3cN1
	(Note 2: Parenchymal metastases are Stage IV B)	

Notes:

1. Includes extension of tumor to capsule of liver and spleen without parenchymal involvement of either organ.
2. Parenchymal metastases are Stage IV B.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Σταδιοποίηση καρκίνου των ωθηκών κατά FIGO 2014 (Mutch and Prat, 2014)

Η χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου έχει σαν σκοπό την απομάκρυνση του πρωτοπαθούς όγκου σε συνδυασμό με την επαρκή περιτοναϊκή και λεμφαδενική σταδιοποίηση για πιθανή πρῶιμη νόσο, ενώ σε προχωρημένα στάδια σκοπός είναι η μέγιστη δυνατή κυτταρομείωση. Η χειρουργική αντιμετώπιση διαφοροποιείται όταν τίθεται το θέμα διατήρησης της γονιμότητας. Στις περιπτώσεις λοιπόν που δεν απαιτείται διατήρηση της γονιμότητας η επέμβαση περιλαμβάνει λήψη εκπλύματος περιτοναϊκής κοιλότητας για κυτταρολογική εξέταση, υστερεκτομή, αμφοτερόπλευρη εξαρτηματεκτομή, πολλαπλές περιτοναϊκές βιοψίες από τις παρακολικές αύλακες και τους υποδιαφραγματικούς χώρους, επιπλοεκτομή και πυελική και παραορτική λεμφαδενεκτομή μέχρι το ύψος των νεφρικών αγγείων. Σκωληκοειδεκτομή θα πρέπει να διενεργείται επί ιστολογικής εικόνας βλενωδούς καρκίνου (Heintz et al., 2006, Naz et al., 2015).

Διατήρηση της γονιμότητας μπορεί να συζητηθεί, κατόπιν αναλύτικης ενημέρωσης της ασθενούς, μόνο σε στάδιο IA με απαραίτητη προϋπόθεση να γίνει πλήρης σταδιοποίηση της νόσου με λήψη όλων των απαραίτητων βιοψιών και πυελική και παραορτική λεμφαδενεκτομή (Marpeau et al., 2008).

Η δειγματοληψία των πυελικών και παραορτικών λεμφαδένων έχει θέση εφαρμογής σε στάδιο I και II προς αποκλεισμό σταδίου III. Σε ασθενείς με βαριά, μεταστατική νόσο αφαιρούνται μόνο οι διογκωμένοι λεμφαδένες, καθώς δεν έχει αποδειχθεί η ύπαρξη πλεονεκτήματος από την συστηματική λεμφαδενεκτομή σε αυτές τις περιπτώσεις.

Επικουρική θεραπεία με χημειοθεραπεία θα λάβουν η πλειονότητα των ασθενών αρχόμενου σταδίου IC ή II, ασθενείς με διαυγοκυτταρικό ιστολογικό τύπο, και όγκο χαμηλής διαφοροποίησης. Σε ασθενείς σταδίου III και IV που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση, επίσης θα λάβουν επικουρική χημειοθεραπεία. Σε ασθενείς προχωρημένου σταδίου που δεν υπάρχει η δυνατότητα κυτταρομείωσης συστήνεται νεοεπικουρική χημειοθεραπεία.

Η παρακολούθηση μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας του καρκίνου των ωοθηκών περιλαμβάνει έλεγχο του Ca 125, και απεικονιστικό έλεγχο όπου κρίνεται απαραίτητο λόγω συμπτωμάτων (Limei et al., 2013). Κλινική εξέταση και εξέταση της πυέλου εφαρμόζεται κάθε 2 έως 4 μήνες για τα

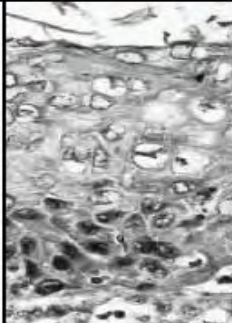
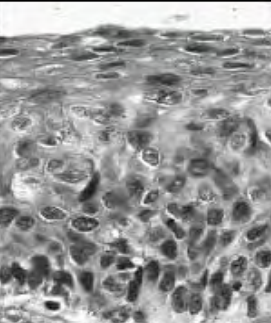
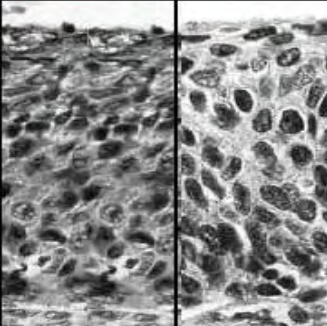
πρώτα δύο χρόνια, κατόπιν κάθε 3 έως 6 μήνες για τρία χρόνια, και μετά το πέμπτο έτος ετησίως(Salani et al., 2011).

Προκαρκινικές Βλάβες του Τραχήλου της Μήτρας-Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία του Τραχήλου της Μήτρας

Οι ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες του τραχήλου της μήτρας (CIN) αποτελούν προκαρκινωματώδη κατάσταση του τραχήλου της μήτρας(Montz, 2000). Ο εξωτράχηλος καλύπτεται από πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο, ενώ ο ενδοτράχηλος καλύπτεται από μονόστιβο αδενικό επιθήλιο. Οι CIN αναφέρονται σε αλλοιώσεις του πλακώδους επιθηλίου, ενώ οι νεοπλασίες του αδενικού επιθηλίου περιλαμβάνουν το αδενοκαρκίνωμα in situ και το αδενοκαρκίνωμα.

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος ρουτίνας για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας περιλαμβάνει το test Pap και το HPV DNA test, ενώ η διάγνωση των CIN τίθεται με την κολποσκόπηση και την βιοψία των ύποπτων περιοχών(Massad et al., 2013).

Οι CIN κατατάσσονται σε τρεις βαθμίδες ανάλογα με την σοβαρότητα τους και διαχωρίζονται σε CIN 1 ,2 και 3 (ΠΙΝΑΚΑΣ 6)

LAST System ^[1]	Cytology	LSIL	HSIL	
	Histology	LSIL	p16 staining should be performed*	HSIL
Bethesda Classification System ^[2]	Cytology	LSIL	HSIL	
	Histology	CIN 1	CIN 2	CIN 3
Previous terminology		Mild dysplasia	Moderate dysplasia	Severe dysplasia Carcinoma in-situ
Histologic images				

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Ορολογία των ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών του τραχήλου της μήτρας(Darragh et al., 2013, Solomon et al., 2002)

- CIN 1 είναι χαμηλόβαθμες αλλοιώσεις. Αναφέρονται σε ήπια κυτταρική ατυπία, και αφορούν αλλαγές στο κατώτερο 1/3 του επιθηλίου. Συχνά παρατηρούνται αλλοιώσεις σχετιζόμενες με HPV
- CIN 2 είναι υψηλόβαθμες αλλοιώσεις. Αναφέρονται σε μέτρια κυτταρική ατυπία, και οι αλλαγές εντοπίζονται στα κατώτερα 2/3 του επιθηλίου με διατήρηση της ωριμότητας του. Υπάρχει σημαντική μεταβλητότητα στην κατηγορία αυτή
- CIN 3 είναι υψηλόβαθμες αλλοιώσεις. Αναφέρονται σε σοβαρή ατύπια και σε μεταβολές που συμβαίνουν σε πάνω από τα 2/3 του επιθηλίου

Η εκτιμώμενη ετήσια συχνότητα εμφάνισης CIN στις ΗΠΑ μεταξύ των γυναικών που υποβάλλονται σε έλεγχο για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είναι 4% για CIN 1 και 5% για CIN 2,3 (Insinga et al., 2004). Οι βλάβες υψηλού βαθμού συνήθως διαγιγνώσκονται σε ασθενείς ηλικίας 25 έως 35 ετών, ενώ ο διηθητικός καρκίνος διαγιγνώσκεται συχνότερα μετά την ηλικία των 40, συνήθως 8 έως 13 χρόνια μετά τη διάγνωση βλάβης υψηλού βαθμού.

Βασικός παράγοντας της παθογένεσης των CIN είναι η λοίμωξη από HPV (Schiffman et al., 1993, Kaufman et al., 1997). Καθώς ο HPV μεταδίδεται με την σεξουαλική επαφή, οι πολλαπλοί σεξουαλικοί σύντροφοι επηρεάζουν την παθογένεση των CIN (ΠΙΝΑΚΑΣ 7). Επιβαρυντικός παράγοντας ακόμη είναι η ανοσοκαταστολή, καθώς παρατηρούνται αυξημένα ποσοστά CIN σε οροθετικούς στον HIV, και σε άτομα που λαμβάνουν χρονίως ανοσοκατασταλτικές θεραπείες για παθήσεις όπως ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος (Williams et al., 1994, Ognenovski et al., 2004, Ozsaran et al., 1999).

Human papillomavirus: High- and low-risk types for causing cervical cancer

High-risk (oncogenic or cancer-associated) types
Common types: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 82
Low-risk (non-oncogenic) types
Common types: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81

ΠΙΝΑΚΑΣ 7. Υψηλού και χαμηλού κινδύνου ορότυποι HPV για καρκίνο του τραχήλου. (Prevention, 2012)

Άλλοι παράγοντες που συμμετέχουν στην παθογένεση των CIN είναι το κάπνισμα(Deacon et al., 2000, Olsen et al., 1998, Winkelstein, 1990), σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα όπως ο έρπης και τα χλαμύδια(Anttila et al., 2001, Madeleine et al., 2007), η μακροχρόνια χρήση αντισυλληπτικών(Luhn et al., 2013).

Η πρωτογενής πρόληψη κατά των CIN έχει σαν βασικό όπλο τον εμβολιασμό κατά του HPV. Η δευτερογενής πρόληψη περιλαμβάνει την διαχείριση των ασθενών με CIN ώστε να αποφευχθεί η εξέλιξη τους σε καρκίνο του τραχήλου.

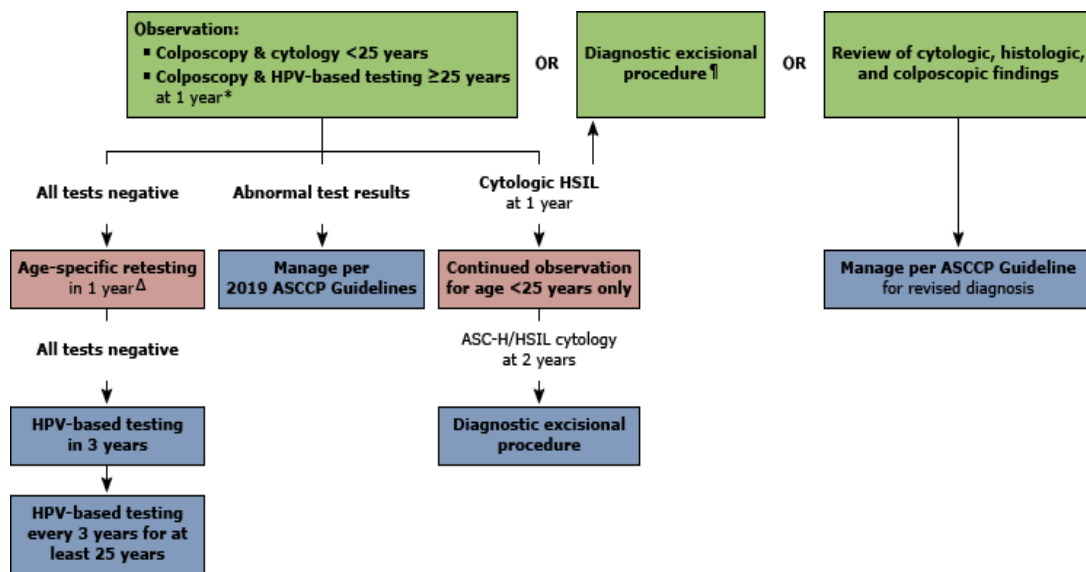
Η αρχική προσέγγιση στην διαχείριση των CIN εξαρτάται από τον κίνδυνο εξέλιξης τους σε καρκίνο του τραχήλου, ενώ συνυπολογίζει την νοσηρότητα που προκύπτει από την θεραπευτική αντιμετώπιση. Υπάρχουν δυο προσεγγίσεις στην αντιμετώπιση των CIN. Η μία περιλαμβάνει στενή παρακολούθηση με HPV DNA test, test Pap και κολποσκόπηση. Η δεύτερη περιλαμβάνει εκτομή ή καυτηριασμό της ζώνης μετάπτωσης του τραχήλου που είναι η ανατομική περιοχή που περιέχει τη μετάπτωση από το πλακώδες επιθήλιο του εξωτραχήλου στο αδενικό επιθήλιο του ενδοτραχήλου. Πολλές φορές εφαρμόζεται η υστερεκτομή ως αρχική θεραπευτική προσέγγιση, κάτι το οποίο δεν είναι αποδεκτό στα πρώτα στάδια.

Οι παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την επιλογή μεταξύ θεραπείας με εκτομή ή καυτηριασμό περιλαμβάνουν την αναγκή ιστολογικής εξέτασης, μελλοντικά σχέδια εγκυμοσύνης, επιπλοκές και παρενέργειες και αποτελεσματικότητα.

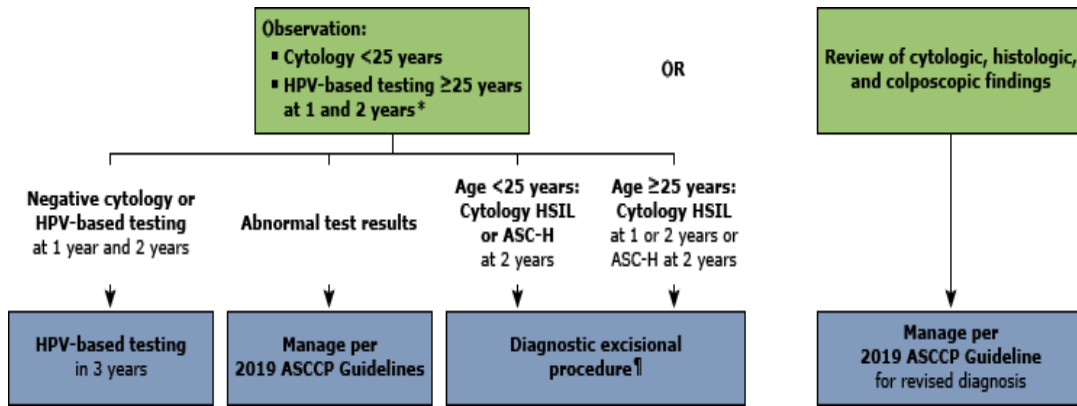
Ο κίνδυνος υποτροπής μιας βλάβης CIN σε καρκίνο του τραχήλου εξαρτάται από την ηλικία της ασθενούς, καθώς ασθενείς κάτω των 25 ετών έχουν λιγότερες πιθανότητες να αναπτύξουν καρκίνο σε σχέση με γυναίκες άνω των 25 ετών(Benard et al., 2012, Winer et al., 2003, Moscicki et al., 2001). Ακόμη σημαντικός παράγοντας είναι ο βαθμός του CIN, καθώς βλάβες CIN 1 είναι χαμηλόβαθμες και έχουν λιγότερες πιθανότητες για εξέλιξη σε καρκίνο(Bansal et al., 2008), σε σχέση με υψηλόβαθμες αλλοιώσεις CIN 2 και 3(2005a, Chan et al., 2003).

Η παρακολούθηση είναι η προτιμώμενη προσέγγιση για το CIN 1 επειδή αυτές οι βλάβες είναι πιθανό να υποχωρήσουν. Επειδή ορισμένες αλλοιώσεις CIN 2 θα υποχωρήσουν, η παρακολούθηση είναι μια επιλογή για ορισμένους ασθενείς, όπως εκείνοι που σχεδιάζουν μελλοντική τεκνοποίηση και ανησυχούν για τις πιθανές δυσμενείς μαιευτικές εκβάσεις (π.χ., πρόωρο τοκετό). Το CIN 3, ωστόσο, είναι ένας άμεσος πρόδρομος του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και συνιστάται θεραπεία και όχι παρακολούθηση.

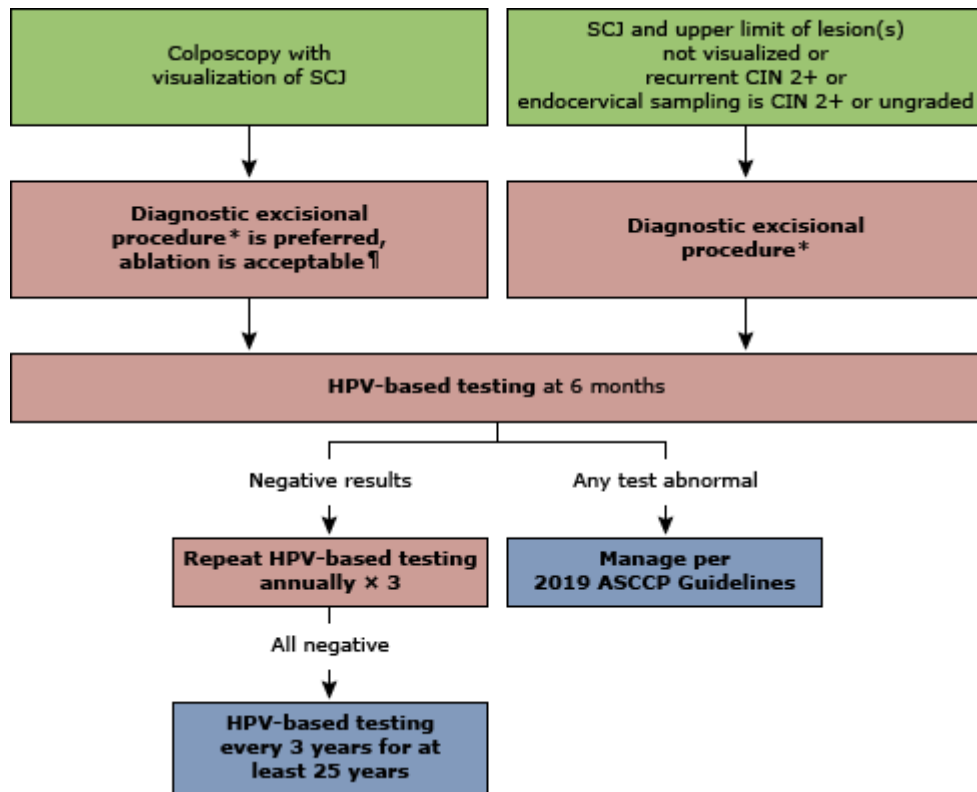
Ο κίνδυνος εξέλιξης σε κακοήθεια σε ασθενείς με CIN 1 εξαρτάται από την προηγούμενη κυτταρολογία του τραχήλου της μήτρας. Το CIN 1 που σχετίζεται με προηγούμενη κυτταρολογία με ASC-H ή HSIL σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για επακόλουθη υψηλού βαθμού νόσο σε σύγκριση με το CIN 1 που η προηγούμενη κυτταρολογία είναι ASC-US ή LSIL. Επομένως, αυτές οι ομάδες ασθενών αντιμετωπίζονται διαφορετικά με βάση τα προηγούμενα αποτελέσματα κυτταρολογίας τους και αναλόγως με την ηλικία τους (ΠΙΝΑΚΑΣ 8,9,10,11)



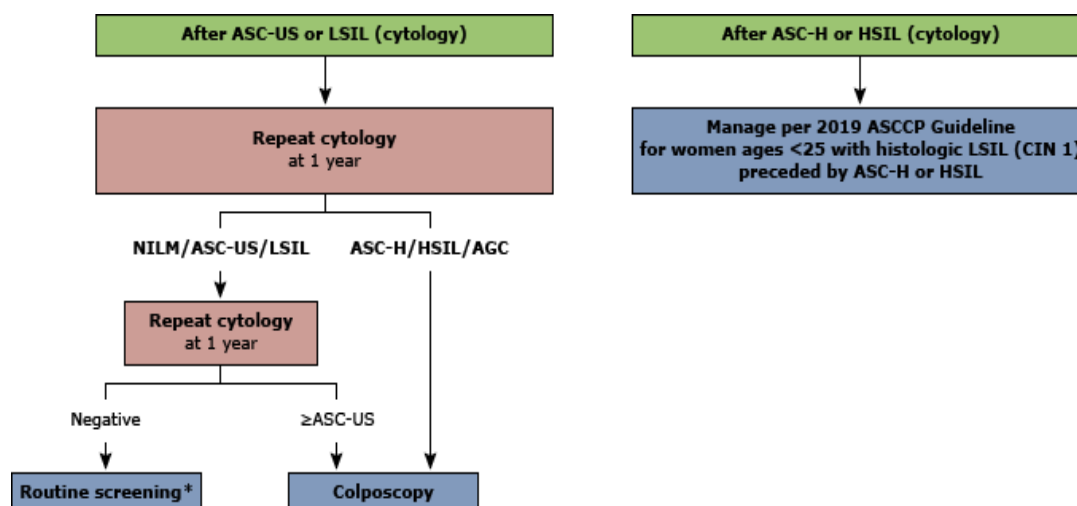
ΠΙΝΑΚΑΣ 8. Management of histologic LSIL (CIN 1) preceded by HSIL (Perkins et al., 2020)



ΠΙΝΑΚΑΣ 9. Management of histologic LSIL (CIN 1) preceded by ASC-H cytology(Perkins et al., 2020)



ΠΙΝΑΚΑΣ 10. The steps involved in clinical management of histologic HSIL(Perkins et al., 2020)



ΠΙΝΑΚΑΣ 11. Management of histologic LSIL (CIN 1) in patients younger than 25 years(Perkins et al., 2020)

Μετά τη θεραπεία με εκτομή ή καυτηριασμό, το πλάνο της παρακολούθησης προσδιορίζεται με βάση τον βαθμό CIN και τα όρια ελεύθερα νόσου, εάν υπάρχουν. Σε γενικές γραμμές, οι ασθενείς ηλικίας 25 ετών και άνω παρακολουθούνται HPV DNA test και ασθενείς ηλικίας κάτω των 25 ετών παρακολουθούνται με κυτταρολογία του τραχήλου της μήτρας έως την ηλικία των 25 ετών, οπότε και ξεκινάει ο έλεγχος με HPV DNA test. Εάν τα αποτελέσματα είναι αρνητικά, ο έλεγχος θα πρέπει να συνεχιστεί τουλάχιστον μέχρι τα 25 έτη, δεδομένου ότι υπάρχει 5 έως 10 φορές κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε αυτούς τους ασθενείς σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.(Paraskevaïdis et al., 2004, Paraskevaïdis et al., 2001, Nagai et al., 2000, Chua and Hjerpe, 1997)

Καρκίνος του Τραχήλου της Μήτρας

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι η τρίτη πιο συχνή κακοήθεια του γυναικείου γεννητικού συστήματος και η τρίτη αιτία θανάτου από γυναικολογικό καρκίνο στις ΗΠΑ (Siegel et al., 2020). Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας έχει χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης και θνησιμότητας από τον καρκίνο του ενδομητρίου και τον καρκίνο των ωοθηκών. Ωστόσο, σε χώρες που δεν έχουν πρόσβαση σε προγράμματα διαλογής και πρόληψης

της νόσου, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας παραμένει σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας από κακοήθεια.

Ο HPV έχει πρωτεύον ρόλο στην ανάπτυξη νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας και μπορεί να ανιχνευθεί στο 99,7% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας (Walboomers et al., 1999). Οι πιο συνηθισμένοι ιστολογικοί τύποι καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι τα πλακώδη καρκινώματα (70 τοις εκατό των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας) και το αδenoκαρκίνωμα (25 τοις εκατό).(ΠΙΝΑΚΑΣ 12)

A. Squamous cell carcinoma
Large cell, keratinizing squamous cell carcinoma
Large cell, non-keratinizing squamous cell carcinoma
Verrucous carcinoma
Papillary squamous and transitional cell carcinoma
Lymphoepithelioma-like carcinoma
B. Adenocarcinoma
Mucinous, endocervical variant
Mucinous, intestinal type, signet ring variant
Mucinous, adenoma malignum (minimal deviation variant)
Mucinous, villoglandular adenocarcinoma (well differentiated)
Endometrioid type
Clear cell type
Papillary serous type
Mesonephric type
C. Adenosquamous carcinoma
D. Adenoid cystic carcinoma
E. Neuroendocrine (carcinoid, small cell, large cell)
F. Undifferentiated carcinoma
G. Mixed epithelial and mesenchymal tumors

ΠΙΝΑΚΑΣ12. Histopathology of cervical cancer(Kurman RJ, 1992)

Το 2018, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας μετρούσε περίπου νέες περιπτώσεις καρκίνου και 311.000 θανάτους παγκοσμίως (Arbyn et al., 2020) και ήταν ο τέταρτος πιο κοινός καρκίνος στις γυναίκες (Bray et al., 2018). 84% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας προέρχονταν

από λιγότερο ανεπτυγμένες περιοχές (Torre et al., 2015). Στις

γυναίκες στις αναπτυσσόμενες χώρες, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας ήταν ο δεύτερος πιο κοινός τύπος καρκίνου (15,7 ανά 100.000 γυναίκες) και η τρίτη πιο συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο (8,3 ανά 100.000). Στην Αφρική και την Κεντρική Αμερική, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι η κύρια αιτία θανάτου στις γυναίκες από κακοήθεια (Torre et al., 2015).

Τα παγκόσμια ποσοστά εμφάνισης και θνησιμότητας εξαρτώνται από την παρουσία προγραμμάτων διαλογής για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και από τον εμβολιασμό κατά του HPV, τα οποία είναι πιθανότατα διαθέσιμα στις ανεπτυγμένες χώρες. Λόγω αυτών των παρεμβάσεων, σημειώθηκε μείωση κατά 75% στη συχνότητα και τη θνησιμότητα του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας τα τελευταία 50 χρόνια στις ανεπτυγμένες χώρες (Quinn et al., 1999, Willoughby et al., 2006).

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 της νόσου. Σε αυτό το ποσοστό το πενταετές προσδόκιμο επιβίωσης ανέρχεται στο 92% με κατάλληλη αντιμετώπιση και θεραπεία. Εάν ο καρκίνος του τραχήλου έχει διηθήσει παρακείμενα όργανα ή λεμφαδένες, τότε το πενταετές προσδόκιμο επιβίωσης μειώνεται στο 56%. Σε περίπτωση απομακρυσμένων μεταστάσεων μόνο το 17% θα καταφέρει να φτάσει στην πενταετή επιβίωση.

Οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι αρκετοί. Ένας από τους μείζονες παράγοντες κινδύνου είναι ο HPV. Άλλοι παράγοντες κινδύνου αποτελούν η πρώιμη έναρξη σεξουαλικών επαφών, οι πολλαπλοί σεξουαλικοί σύντροφοι, τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, η πολυτοκία και η μικρή ηλικία κατά τον πρώτο τοκετό, οι πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις του κόλπου και του αιδοίου, και οι καταστάσεις ανοσοκαταστολής (2007, Castellsagué et al., 2002, Anttila et al., 2001).

Άλλοι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου είναι το κάπνισμα(Appleby et al., 2006), το χαμηλό κοινωνικό-οικονομικό προφίλ(Yu et al., 2019), η μη λευκή φυλή(Saraiya et al., 2007), η μακροχρόνια χρήση αντισυλληπτικών δισκίων(Appleby et al., 2007), και γενετικοί παράγοντες.

Ο αρχόμενος καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι συχνά ασυμπτωματικός, υπογραμμίζοντας τη σημασία του προσυμπτωματικού ελέγχου. Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας μπορεί να ανακαλυφθεί ως αποτέλεσμα τακτικού ελέγχου. Για τα άτομα με συμπτώματα, τα πιο συνηθισμένα είναι η ανώμαλη ή βαριά κολπική αιμόρροια, ή αιμόρροια μετά την σεξουαλική επαφή.

Μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν κολπική υπερέκκριση που μπορεί να είναι υδαρής, βλενώδης ή πυώδης με κακοσμία. Αυτό είναι ένα μη ειδικό εύρημα και μπορεί συγχυστεί με κολπίτιδα ή τραχηλίτιδα.

Προχωρημένη νόσος μπορεί να παρουσιαστεί με πνευλικό άλγος ή άλγος στην κατώτερη οσφύ. Συμπτώματα από το γαστρεντερικό ή το ουροποιητικό σύστημα όπως τεινεσμός, αιματουρία, αιματοχεσία ή εμφάνιση από τον κόλπο ούρων ή κοπράνων, είναι ασυνήθιστα και υποδηλώνουν προχωρημένη νόσο.(DiSaia PJ, 2007)

Η διαγνωστική προσέγγιση της νόσου γίνεται με αρχικά με την κλινική εξέταση μέσω της επισκόπησης του γεννητικού σωλήνα και της αμφίχειρης γυναικολογικής εξέτασης.(Partridge et al., 2010). Η διάγνωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ολοκληρώνεται με το test Pap, την κολποσκόπηση και την βιοψία ύποπτης βλάβης και ιστολογική εξέταση αυτής.

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας παραδοσιακά έχει κλινική σταδιοποίηση, αλλά η χειρουργική και ακτινολογική σταδιοποίηση παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες για την επιλογή της θεραπείας(Bhatla et al., 2018, Benedet et al., 2000, Pecorelli, 2009). Ωστόσο, η Διεθνής Ομοσπονδία Γυναικολογίας και Μαιευτικής (FIGO) συνεχίζει να χρησιμοποιεί την κλινική σταδιοποίηση ως βασική επιλογή για διάφορους λόγους: είναι πιο προσιτή για χαμηλά οικονομικά στρώματα, στα οποία ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

παραμένει η πιο κοινή κακοήθεια μεταξύ των γυναικών. Μπορεί να είναι καλύτερη για την εκτίμηση της τοπικά προχωρημένης νόσου (π.χ. μέγεθος όγκου, επέκταση στον κόλπο και παραμήτρια) και αποφεύγει τη χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για χειρουργική αντιμετώπιση (Jemal et al., 2011).

Καθώς η πλειονότητα του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας εμφανίζεται σε χώρες με χαμηλούς οικονομικούς πόρους, η FIGO είχε δημιουργήσει ένα σύστημα κλινικής σταδιοποίησης που θα μπορούσε να εκτελεστεί από επαγγελματίες τόσο στον αναπτυσσόμενο όσο και στον αναπτυγμένο κόσμο. Αυτές περιελάμβαναν φυσική εξέταση, φθηνές ακτινολογικές εξετάσεις (ακτινογραφία θώρακος και ενδοφλέβια πυελογραφία [IVP]) και βασικές διαγνωστικές διαδικασίες (εξέταση υπό αναισθησία, πρωκτοσκόπηση, κυστεοσκόπηση, υστεροσκόπηση). Ωστόσο, πολλοί ιατροί χρησιμοποιούσαν προηγμένους τρόπους ακτινολογικής απεικόνισης όπως υπολογιστική τομογραφία (CT), μαγνητική τομογραφία (MRI) και τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), για να αναπτύξουν σχέδια θεραπείας, παρόλο που αυτά δεν άλλαξαν το καθορισμένο στάδιο. Αυτό το σύστημα σταδιοποίησης εξακολουθεί να θεωρείται κλινική σταδιοποίηση καθώς δεν απαιτείται χειρουργική επέμβαση για τον καθορισμό του σταδίου.

(ΠΙΝΑΚΑΣ 13)

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

ΠΙΝΑΚΑΣ 13. International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging of cancer of the cervix uteri (2018)(Sankaranarayanan, 11 October 2018)

Στην βασική διαδικασία σταδιοποίησης η FIGO προτείνει μια σειρά εξετάσεων χωρίς να αποτελεί υποχρέωση η διενέργεια τους σε κάθε ασθενή. Η κλινική σταδιοποίηση περιλαμβάνει τα εξής:

- Κλινική εξέταση: εξέταση πυέλου – επισκόπηση με κολποδιαστολέα, αμφίχειρη και ορθοκολπική εξέταση για ψηλάφηση του πρωτοπαθούς όγκου, της μήτρας, του κόλπου και των παραμητρίων.
- Έλεγχο για απομακρυσμένες μεταστάσεις - ψηλάφηση της βουβωνικής περιοχής και των υπερκλειδίων λεμφαδένων.
- Βιοψία τραχήλου της μήτρας
- Κολποσκόπηση με κατευθυνόμενη βιοψία του τραχήλου της μήτρας ή βιοψία του τραχήλου χωρίς κολποσκόπηση εάν είναι ορατή η βλάβη
- Ενδοτραχηλική απόξεση

- Κωνοειδής εκτομή
- Ενδοσκόπηση (Υστεροσκόπηση, Κυστεοσκόπηση, Πρωκτοσκόπηση)
- Απεικονιστικές εξετάσεις :Ενδοφλέβια πνευμογραφία (IVP) - Αξιολόγηση της απόφραξης του ουροποιητικού συστήματος. Σε πολλά κέντρα, χρησιμοποιείται η υπολογιστική τομογραφία (CT) ή η μαγνητική τομογραφία (MRI).
- Απεικόνιση με απλή ακτινογραφία θώρακα και ακτινογραφία του σκελετού - Αξιολόγηση για μεταστάσεις.
- Σε περιπτώσεις στις οποίες οι απεικονιστικές εξετάσεις είναι άμεσα διαθέσιμες και προσβάσιμες:
- CT ή τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) -CT συνήθως χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της διήθησης των πνευλικών και των παραορτικών λεμφαδένων.
- MRI - Για την εκτίμηση του μεγέθους του όγκου και της τοπικής έκτασης της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης των λεμφαδένων.
- Υπέρηχος -Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του μεγέθους του όγκου και της τοπικής έκτασης της νόσου.(Benedet et al., 2000, Pecorelli et al., 2009)
- Εργαστηριακός έλεγχος: γενική εξέταση αίματος, εξετάσεις ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, ανάλυση ούρων για να προσδιορίσουν τις συστηματικές επιδράσεις και την επίδραση πιθανής μεταστατικής νόσου.
- Καρκινικοί δείκτες: Η χρήση καρκινικών δεικτών για παρακολούθηση της θεραπείας ή ανίχνευση υποτροπής στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είναι διερευνητική. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα είναι το αντιγόνο ορού καρκινώματος πλακωδών κυττάρων (SCC), αντιγόνο πολυπεπτιδίου ιστού, καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA), αντιγόνο καρκίνου 125 (CA 125) και CYFRA 21-2.(Esajas et al., 2001, Chan et al., 2002, Gaarenstroom et al., 2000, Massuger et al., 1997)

Η θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι είτε χειρουργική είτε ακτινική. Η χειρουργική θεραπεία εφαρμόζεται συνήθως στα αρχικά στάδια IA, IB1 και επιλεγμένα IIA. Θεωρείται ότι πλεονεκτεί έναντι της ακτινικής διότι είναι δυνατή η διατήρηση της ωθηκικής λειτουργίας, δεν επηρεάζει τον κόλπο, οι επιπλοκές της δύναται συνήθως να αποκατασταθούν ενώ της ακτινοβολίας όχι, και διότι ο σχεδιασμός είναι ακριβέστερος επειδή βασίζεται στα εγχειρητικά ευρήματα.

Για τα στάδια IB2 έως IVA οι περισσότεροι θεωρούν ότι η θεραπεία πρέπει να είναι συνδυασμένη ταυτόχρονη χημειο-ακτινοθεραπεία. Η ίδια θεραπεία μπορεί επίσης να χορηγηθεί σε ασθενείς που δεν μπορούν να χειρουργηθούν. Η ακτινική θεραπεία καταστρέφει μόνιμα την ωθηκική λειτουργία, γι' αυτό σε γυναίκες μικρότερες των 45 ετών, με πλακώδες καρκίνωμα, δύναται να γίνει χειρουργικά μετάθεση των ωθηκών πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η θεραπεία του αδενοκαρκινώματος είναι ίδια με το πλακώδες καρκίνωμα. (ΛΟΥΤΡΑΔΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, Δεκέμβριος 2017)

3. Γυναικολογικός Καρκίνος και COVID19 -Διεθνείς Συστάσεις

Οι καρκινοπαθείς είναι πιο επιρρεπείς στην ανάπτυξη οποιασδήποτε λοίμωξης σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, λόγω της ανοσοκαταστολής που προκαλείται από την νόσο τους και την θεραπευτική αντιμετώπιση, όπως είναι η χημειοθεραπεία και η χειρουργική επέμβαση. Επομένως, αυτοί οι ασθενείς ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου για νόσηση από COVID-19, και εμφάνιση σοβαρών επιπλοκών (Ismaili and Elmajjaoui, 2020).

Για την προστασία ασθενών και υγειονομικού προσωπικού από το COVID-19, πρέπει να συστήνεται προληπτικός έλεγχος για την ανίχνευση του ιού πριν την έναρξη της θεραπευτικής προσέγγισης. Ο έλεγχος αυτός πρέπει να περιλαμβάνει αξιολόγηση της κλινικής εικόνας για συμπτώματα του COVID-19, και διενέργεια PCR για την ανίχνευση του ιού (Fader et al., 2020, Dursun et al., 2020)

- Οι περισσότερες παρεμβάσεις που σχετίζονται με τον καρκίνο, συμπεριλαμβανομένων εκείνων για γυναικολογικούς καρκίνους, έχουν υψηλό επίπεδο προτεραιότητας. Η χειρουργική προτεραιότητα καθορίζεται σύμφωνα με:
- Τους τοπικούς πόρους
- Την εξάπλωση της νόσου COVID-19
- Την διαθεσιμότητα μάσκας
- Συννοσηρότητες του ασθενούς και τα χαρακτηριστικά του όγκου
- Διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και ανάγκη για μονάδα εντατικής θεραπείας
- Η ανάγκη του ασθενούς για προϊόντα αίματος
- Αναμενόμενες συνέπειες της καθυστέρησης της χειρουργικής επέμβασης

Άμεση προτεραιότητα πρέπει να δοθεί στη χειρουργική αντιμετώπιση καρκίνων υψηλού κινδύνου, ειδικά των ασθενών που είναι υποψήφιοι για ελάχιστα επεμβατική χειρουργική επέμβαση (όπως ρομποτική χειρουργική) και σύντομη παραμονή στο νοσοκομείο. Επιπλέον, γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών και της μήτρας, που απαιτούν ογκομείωση μετά από νεοεπικουρική χημειοθεραπεία η χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να έχει προτεραιότητα όταν είναι δυνατόν. Ωστόσο, στις περιοχές υψηλού επιπολασμού COVID-19, η ογκομείωση πρέπει να αναβληθεί και να ξεκινήσει η χημειοθεραπεία (ή να συνεχίσει έως τους 6 κύκλους) για την πρόληψη της έκθεσης των ανοσοκατεσταλμένων ασθενών στον ιό(Fader et al., 2020).

Σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Κολοσκόπησης και Παθολογίας του τραχήλου της μήτρας (ASCCP), χειρουργική επέμβαση για δυσπλασία υψηλού βαθμού μπορεί να καθυστερήσει έως και 3 μήνες και δυσπλασία χαμηλότερου βαθμού η χειρουργική επέμβαση μπορεί να καθυστερήσει για 6 έως 12 μήνες. Αντίθετα, οι ασθενείς με διηθητική νόσο θα πρέπει να αντιμετωπίζεται εντός 1 μηνός(Fader et al., 2020)

Καρκίνος του τραχήλου

Για δυσπλασίες του τραχήλου της μήτρας χαμηλού βαθμού, η διαγνωστική αξιολόγηση μπορεί να αναβληθεί για 6 έως 12 μήνες. Ωστόσο, στην περίπτωση υψηλής δυσπλασίας (CIN3 ή CIS), η διαγνωστική αξιολόγηση θα πρέπει να γίνει εντός 3 μηνών (Ramirez et al., 2020).

Για ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας αρχόμενου σταδίου (κατά FIGO IA, IB1, IB2 και IIa), εάν η χειρουργική επέμβαση εξακολουθεί να επιτρέπεται στο νοσηλευτικό ίδρυμα, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο της θεραπείας με χειρουργική επέμβαση. Ωστόσο, όταν η πρόσβαση στο χειρουργείο είναι περιορισμένη, πρέπει να εξεταστούν τα παρακάτω ενδεχόμενα (Ramirez et al., 2020, Koh et al., 2019) :

- Για περιορισμένη νόσο, αξιολόγηση αναβολής της χειρουργική επέμβασης (τραχειολεκτομή ή ριζική υστερεκτομή) για ένα διάστημα 8 εβδομάδων ή έως ότου επιλυθεί η κρίση.
- Για μικροσκοπική νόσο (στάδιο IA) ή χαμηλού κινδύνου νόσο (<2 cm, χαμηλού κινδύνου ιστολογικός τύπος, εξαιρουμένου του αδενοκαρκινώματος και του μικροκυτταρικού καρκίνου), εφαρμογή κωνοειδούς εκτομής ή απλής τραχηλεκτομής και χαρτογράφηση λεμφαδένα φρουρού (εάν διατίθεται) ή πνευλική λεμφαδεδεκτομή
- Για όγκο > 2 cm (στάδιο IB2 ή IIa), χειρουργική σταδιοποίηση είναι πιο ακριβής από την κλινική και ακτινολογική σταδιοποίηση και θα πρέπει να συζητείται κατά περίπτωση. Η θεραπεία είναι είτε χειρουργική είτε ακτινοθεραπεία / βραχυθεραπεία. Ριζική υστερεκτομή με αμφοτερόπλευρο πνευλικό και παραορτικό λεμφαδενικό καθαρισμό είναι η προτιμώμενη χειρουργική αντιμετώπιση. Ακτινοθεραπεία / βραχυθεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περίπτωση περιορισμένης πρόσβασης σε χειρουργική επέμβαση ή για ασθενείς που δεν πληρούν τις προϋποθέσεις υστερεκτομής.
- Για τοπικά προχωρημένα στάδια της νόσου (στάδια FIGO IB3, IB2-IVA), συνίσταται ταυτόχρονη χημειο-ακτινοθεραπεία

ακολουθούμενη από βραχυθεραπεία και πρέπει να ξεκινά εγκαίρως χωρίς καθυστέρηση(Koh et al., 2019).

Καρκίνος του Ενδομητρίου

Για νόσο αρχικού σταδίου (IA και IB), η χειρουργική επέμβαση είναι η κύρια θεραπεία(2005b, Koh et al., 2018) . Ελάχιστα επεμβατική (λαπαροσκόπηση, ρομποτική) χειρουργική επέμβαση οδηγεί σε λιγότερες διεγχειρητικές επιπλοκές και θα πρέπει να είναι η προτιμώμενη επιλογή εάν υπάρχει η δυνατότητα. Χρήσιμοι προεγχειρητικοί προγνωστικοί παράγοντες που καθοδηγούν τη στρατηγική θεραπείας είναι η ηλικία, η λεμφαγγειακή διήθηση, το μέγεθος όγκου, βάθος διήθησης του μυομητρίου, διήθηση λεμφαδένων. Η συνολική αντιμετώπιση του καρκίνου του ενδομητρίου δεν διαφοροποιείται σε σχέση με την προ COVID-19 εποχή.

Καρκίνος των Ωοθηκών

Η αντιμετώπιση του καρκίνου των ωοθηκών εν μέσω πανδημίας COVID-19 διαφοροποιείται στα εξής σημεία(Amanda N. Fader, Aug 2020):

- Η νεοεπικουρική χημειοθεραπεία προτιμάται ακόμη και σε ασθενείς που ήταν υποψήφιοι για χειρουργείο, λόγω μη διαθέσιμων μονάδων εντατικής θεραπείας.
- Παράταση της νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας μέχρι και 6 κύκλους με την ελπίδα επίλυσης της υγειονομικής κρίσης λόγω της πανδημίας

Καρκίνος του Αιδοίου

Η αντιμετώπιση του καρκίνου του αιδοίου δεν διαφοροποιείται σε κάποιο σημείο σε σχέση με τις έως τώρα οδηγίες. Ωστόσο λόγω των ιδιαίτερων συνθηκών που προκύπτουν λόγω της πανδημίας η χημειοθεραπεία και η υποστηρικτική θεραπεία, μπορούν να βοηθήσουν σαν εναλλακτικές λύσεις σε προχωρημένα στάδια της νόσου (Akladios et al., 2020).

Καρκίνος του Κόλπου

Δεν υφίσταται κάποια διαφοροποίηση με τα έως μέχρι τώρα γνωστά δεδομένα.

Σχετικά με την διαχείριση των ασθενών που έχουν μολυνθεί με τον COVID -19, οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση πρέπει να αναβληθεί τουλάχιστον για διάστημα 3 εβδομάδων, έως ότου να είναι εντελώς ασυμπτωματικοί (Ismaili, 2020).

Το follow up των ασθενών που πάσχουν από γυναικολογικό καρκίνο, ιδανικά θα έπρεπε να αναβληθεί για ένα διάστημα τριών μηνών. Οι γυναίκες πάσχουσες από γυναικολογικό καρκίνο θα πρέπει να αποφεύγουν ταξίδια προκειμένου να ελεγχθούν από τον θεράποντα ιατρό τους, και θα πρέπει να γίνει ευρύτερη χρήση της τηλεϊατρικής όπου αυτό είναι εφικτό.

Σχετικά με την πρόσβαση των ασθενών στην χημειοθεραπεία, γίνεται κατηγοριοποίηση των ασθενών σε πολύ υψηλής, υψηλής, μεσαίας, χαμηλής και πολύ χαμηλής προτεραιότητας. Σε πολύ υψηλή προτεραιότητα βρίσκεται η θεραπευτική χημειοθεραπεία με υψηλό όφελος >50%, όπως στην περίπτωση

του καρκίνου του τραχήλου, του κόλπου και του αιδοίου που εφαρμόζεται ταυτόχρονη χημειο-ακτινοθεραπεία.

Σε υψηλή προτεραιότητα ανήκουν οι περιπτώσεις με ενδιάμεσο όφελος (15-50%) συγκριτικά με την τοπική θεραπεία. Σε αυτές τις περιπτώσεις έχουμε την χημειοθεραπεία στα υψηλής διαφοροποίησης καρκινώματα της ωοθήκης.

Σε μέτρια προτεραιότητα ανήκουν περιπτώσεις με χαμηλό όφελος(10-15%) όπως είναι η χημειοθεραπεία σε υψηλής διαφοροποίησης προχωρημένο καρκίνο του ενδομητρίου.

Σε χαμηλή προτεραιότητα ανήκουν περιπτώσεις παρηγορητικής θεραπείας με υψηλό όφελος όπως είναι η παρηγορητική χημειοθεραπεία στη θεραπεία των μεταστατικών καρκίνων του τραχήλου, του κόλπου, του αιδοίου και του ενδομητρίου.

Σε πολύ χαμηλή προτεραιότητα ανήκουν περιπτώσεις παρηγορητικής θεραπείας με χαμηλό όφελος όπως η χημειοθεραπεία σε καρκίνο των ωοθηκών ανθεκτικό στην πλατίνα.

Σχετικά με την πρόσβαση των στην ακτινοθεραπεία, γίνεται κατηγοριοποίηση των ασθενών σε υψηλής, μέτριας και χαμηλής προτεραιότητας.

Σε υψηλή προτεραιότητα ανήκουν καρκίνοι που αντιμετωπίζονται με χημειοακτινοθεραπεία και βραχυθεραπεία, και περιπτώσεις παρηγορητικής ακτινοθεραπείας για καταστάσεις έκτακτης ανάγκης. Συνεπώς σε υψηλή προτεραιότητα ανήκει η ριζική ακτινοθεραπεία συν βραχυθεραπεία για τον καρκίνο του τραχήλου. Ακτινοθεραπεία για καρκίνο του αιδοίου και του κόλπου. Αιμοστατική ακτινοθεραπεία.

Σε μεσαία προτεραιότητα ανήκουν περιπτώσεις μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας όπως είναι η επικουρική ακτινοθεραπεία για υπολειμματική νόσο, θετική χειρουργικά όρια, ή διήθηση λεμφαδένων στον καρκίνο του τραχήλου, του αιδοίου, του κόλπου, και του ενδομητρίου.

Σε χαμηλή προτεραιότητα ανήκουν περιπτώσεις παρηγορητικής ακτινοθεραπείας για έλεγχο συμπτωμάτων όπως είναι η παρηγορητική ακτινοθεραπεία για μεταστάσεις και συμπτωματικές πνευλικές μάζες.

4. Συμπεράσματα

Η παροχή φροντίδας κατά του καρκίνου κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19 είναι πρόκληση, καθώς πρέπει να αντιπαρατεθεί ο κίνδυνος θανάτου από καρκίνο έναντι στον κίνδυνο θανάτου από λοίμωξη από COVID-19. Οι κλινικοί γιατροί πρέπει να εξισορροπήσουν τους κινδύνους που προκύπτουν από την καθυστέρηση της θεραπείας του καρκίνου σε σχέση με τους κινδύνους που προκύπτουν από την πιθανή έκθεση αυτής της ευπαθούς ομάδας ασθενών στον COVID-19.

Οι συστάσεις για τον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου εξελίσσονται και πρέπει να βασίζονται στην νέα πραγματικότητα του COVID-19 καθώς και στη διαθεσιμότητα πόρων. Σε περιοχές όπου η διασπορά του ιού είναι ένα συνεχιζόμενο ζήτημα, τυχόν επισκέψεις σε κλινικές που μπορούν να αναβληθούν χωρίς κίνδυνο για τον ασθενή θα πρέπει να αναβληθούν.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η λοίμωξη από COVID-19 επηρεάζει τη διάγνωση ή τη σταδιοποίηση του καρκίνου. Σε έναν ασθενή που έχει πρόσφατα διαγνωστεί με καρκίνο, είναι λογικό οι διαδικασίες σταδιοποίησης και η θεραπευτική αξιολόγηση να περιορίζονται μόνο σε εκείνες που είναι πιο απαραίτητες για την έναρξη της θεραπείας

Η στρατηγική καθυστέρησης των εκλεκτικών χειρουργικών επεμβάσεων κατά τη διάρκεια της πανδημίας έχει σαν στόχο την εξοικονόμηση ιατρικών πόρων, ο περιορισμός της εξάπλωσης του ιού και η ελαχιστοποίηση των κινδύνων, ιδιαίτερα της μετεγχειρητικής λοίμωξης.

Μερικοί ασθενείς που λαμβάνουν ακτινοθεραπεία (RT) με στόχο την αντιμετώπιση ταχέως αυξανόμενων όγκων μπορούν να προχωρήσουν στη θεραπεία, καθώς οι κίνδυνοι καθυστέρησης μπορεί να υπερτερούν των κινδύνων έκθεσης και λοίμωξης από SARS-CoV-2.

Τέλος δεν υπάρχουν ενδείξεις αλλαγής στα χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα υπό την σκιά του COVID-19

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 2005a. ACOG Practice Bulletin number 66, September 2005. Management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet Gynecol*, 106, 645-64.
- 2005b. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol*, 106, 413-25.
2007. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer*, 120, 885-91.
2009. Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*, 105, 3-4.
2011. ACOG Committee Opinion No. 509: Management of vulvar intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*, 118, 1192-4.
2017. Committee Opinion No. 704: Human Papillomavirus Vaccination. *Obstet Gynecol*, 129, e173-e178.
2020. *Coronavirus Cases* [Online]. worldometer. Available: <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries> [Accessed 15/09/2020 2020].
- ABELL, D. A. 1973. Simple vulvectomy--a 10-year review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 13, 8-14.
- AKLADIOS, C., AZAIS, H., BALLESTER, M., BENDIFALLAH, S., BOLZE, P. A., BOURDEL, N., BRICOU, A., CANLORBE, G., CARCOPINO, X., CHAUVET, P., COLLINET, P., COUTANT, C., DABI, Y., DION, L., GAUTHIER, T., GRAESSLIN, O., HUCHON, C., KOSKAS, M., KRIDELKA, F., LAVOUE, V., LECOINTRE, L., MEZZADRI, M., MIMOUN, C., OULDAMER, L., RAIMOND, E. & TOUBOUL, C. 2020. Prise en charge chirurgicale des cancers gynécologiques en période de pandémie COVID-19 – Recommandations du Groupe FRANCOGYN pour le CNGOF. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* 48, 444-447.
- ALEMANY, L., SAUNIER, M., TINOCO, L., QUIRÓS, B., ALVARADO-CABRERO, I., ALEJO, M., JOURA, E. A., MALDONADO, P., KLAUSTERMEIER, J., SALMERÓN, J., BERGERON, C., PETRY, K. U., GUIMERÀ, N., CLAVERO, O., MURILLO, R., CLAVEL, C., WAIN, V., GERAETS, D. T., JACH, R., CROSS, P., CARRILHO, C., MOLINA, C., SHIN, H. R., MANDYS, V., NOWAKOWSKI, A. M., VIDAL, A., LOMBARDI, L., KITCHENER, H., SICA, A. R., MAGAÑA-LEÓN, C., PAWLITA, M., QUINT, W., BRAVO, I. G., MUÑOZ, N., DE SANJOSÉ, S. & BOSCH, F. X. 2014. Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples. *Eur J Cancer*, 50, 2846-54.
- AMANDA N. FADER, W. K. H., JOSHUA KESTERSON, BHAVANA POTHURI, STEPHANIE WETHINGTON, JASON D. WRIGHT, JAMIE N. BAKKUM-GAMEZ, PAMELA T. SOLIMAN, ABDULRAHMAN K. SINNO, MARIO LEITAO, MARTIN A. MARTINO, AMER KARAM,

- EMMA ROSSI, JUBILEE BROWN, STEPHANIE BLANK, WILLIAM BURKE, BARBARA GOFF, S. DIANE YAMADA, SHITANSHU UPPAL, SEAN C. DOWDY. Aug 2020. *When to Operate, Hesitate and Reintegrate: Society of Gynecologic Oncology Surgical Considerations during the COVID-19 Pandemic* [Online]. Available: <https://mdanderson.elsevierpure.com/en/publications/when-to-operate-hesitate-and-reintegrate-society-of-gynecologic-o> [Accessed 2020].
- ANTTILA, T., SAIKKU, P., KOSKELA, P., BLOIGU, A., DILLNER, J., IKÄHEIMO, I., JELLUM, E., LEHTINEN, M., LENNER, P., HAKULINEN, T., NÄRVÄNEN, A., PUKKALA, E., THORESEN, S., YOUNGMAN, L. & PAAVONEN, J. 2001. Serotypes of Chlamydia trachomatis and risk for development of cervical squamous cell carcinoma. *Jama*, 285, 47-51.
- APPLEBY, P., BERAL, V., BERRINGTON DE GONZÁLEZ, A., COLIN, D., FRANCESCHI, S., GOODHILL, A., GREEN, J., PETO, J., PLUMMER, M. & SWEETLAND, S. 2007. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*, 370, 1609-21.
- APPLEBY, P., BERAL, V., BERRINGTON DE GONZÁLEZ, 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.
- ARBYN, M., WEIDERPASS, E., BRUNI, L., DE SANJOSÉ, S., SARAIYA, M., FERLAY, J. & BRAY, F. 2020. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*, 8, e191-e203.
- AZHAR, E. I., HUI, D. S. C., MEMISH, Z. A., DROSTEN, C. & ZUMLA, A. 2019. The Middle East Respiratory Syndrome (MERS). *Infect Dis Clin North Am*, 33, 891-905.
- BALAT, O., EDWARDS, C. & DELCLOS, L. 2000. Complications following combined surgery (radical vulvectomy versus wide local excision) and radiotherapy for the treatment of carcinoma of the vulva: report of 73 patients. *Eur J Gynaecol Oncol*, 21, 501-3.
- BANSAL, N., WRIGHT, J. D., COHEN, C. J. & HERZOG, T. J. 2008. Natural history of established low grade cervical intraepithelial (CIN 1) lesions. *Anticancer Res*, 28, 1763-6.
- BAUCH, C. T., LLOYD-SMITH, J. O., COFFEE, M. P. & GALVANI, A. P. 2005. Dynamically modeling SARS and other newly emerging respiratory illnesses: past, present, and future. *Epidemiology*, 16, 791-801.
- BEDDY, P., O'NEILL, A. C., YAMAMOTO, A. K., ADDLEY, H. C., REINHOLD, C. & SALA, E. 2012. FIGO staging system for endometrial cancer: added benefits of MR imaging. *Radiographics*, 32, 241-54.
- BELLER, U., SIDERI, M., MAISONNEUVE, P., BENEDET, J. L., HEINTZ, A. P., NGAN, H. Y., PECORELLI, S., ODICINO, F. & CREASMAN, W. T. 2001. Carcinoma of the vulva. *J Epidemiol Biostat*, 6, 155-73.
- BEN-BARUCH, G., SIVAN, E., MORAN, O., RIZEL, S., MENCZER, J. & SEIDMAN, D. S. 1996. Primary peritoneal serous papillary carcinoma: a study of 25 cases and comparison with stage III-IV ovarian papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol*, 60, 393-6.
- BENARD, V. B., WATSON, M., CASTLE, P. E. & SARAIYA, M. 2012. Cervical carcinoma rates among young females in the United States. *Obstet Gynecol*, 120, 1117-23.
- 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.
- BEREK, J. S., CRUM, C. & FRIEDLANDER, M. 2012. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*, 119 Suppl 2, S118-29.

- BEREK JS, H. N. 2010. *Berek & Hacker's Gynecologic Oncology* [Online]. Available: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ONC%2F61663&topicKey=ONC%2F3237&search=vulvar%20cancer&rank=1~86&source=see_link&sp=0 [Accessed 2010].
- BERGMAN, F. 1966. Carcinoma of the ovary. A clinicopathological study of 86 autopsied cases with special reference to mode of spread. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 45, 211-31.
- BHATLA, N., AOKI, D., SHARMA, D. N. & SANKARANARAYANAN, R. 2018. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*, 143 Suppl 2, 22-36.
- BOICE, J. D., JR., ENGHOLM, G., KLEINERMAN, R. A., BLETNER, M., STOVALL, M., LISCO, H., MOLONEY, W. C., AUSTIN, D. F., BOSCH, A., COOKFAIR, D. L., KREMENTZ, E. T., LATOURETTE, H. B., MERRILL, J. A., PETERS, L. J., SCHULZ, M. D., STORM, H. H., BJORKHOLM, E., PETTERSSON, F., JANINE BELL, C. M., COLEMAN, M. P., FRASER, P., NEAL, F. E., PRIOR, P., CHOI, N. W., HISLOP, T. G., KOCH, M., KREIGER, N., ROBB, D., ROBSON, D., THOMSON, D. H., LOCHMULLER, H., VON FOURNIER, D., FRISCHKORN, R., KJØRSTAD, K. E., RIMPELA, A., PEJOVIC, M. H., KIRN, V. P., STANKUSOVA, H., BERRINO, F., SIGURDSSON, K., HUTCHISON, G. B. & MACMAHON, B. 1988. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat Res*, 116, 3-55.
- BOKHMAN, J. V. 1983. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 15, 10-7.
- BOONLIKIT, S. & NOINUAL, N. 2010. Vaginal intraepithelial neoplasia: a retrospective analysis of clinical features and colpohistology. *J Obstet Gynaecol Res*, 36, 94-100.
- BORNSTEIN, J., BOGLIATTO, F., HAEFNER, H. K., STOCKDALE, C. K., PRETI, M., BOHL, T. G. & REUTTER, J. 2016. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. *J Low Genit Tract Dis*, 20, 11-4.
- BRAY, F., FERLAY, J., SOERJOMATARAM, I., SIEGEL, R. L., TORRE, L. A. & JEMAL, A. 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 68, 394-424.
- BRINTON, L. A., NASCA, P. C., MALLIN, K., SCHAIRER, C., ROSENTHAL, J., ROTHENBERG, R., YORDAN, E., JR. & RICHART, R. M. 1990. Case-control study of in situ and invasive carcinoma of the vagina. *Gynecol Oncol*, 38, 49-54.
- BRINTON, L. A., THISTLE, J. E., LIAO, L. M. & TRABERT, B. 2017. Epidemiology of vulvar neoplasia in the NIH-AARP Study. *Gynecol Oncol*, 145, 298-304.
- BUSCEMA, J., WOODRUFF, J. D., PARMLEY, T. H. & GENADRY, R. 1980. Carcinoma in situ of the vulva. *Obstet Gynecol*, 55, 225-30.
- CAMPAGNUTTA, E., PARIN, A., DE PIERO, G., GIORDA, G., GALLO, A. & SCARABELLI, C. 1999. Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN) with the carbon dioxide laser. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 26, 127-30.
- CANCER., O. 2017. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Cancer Stat Facts: Ovarian cancer* [Online]. seer.cancer.gov. Available: . <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html> [Accessed 25/07 2017].
- CASCELLA, M., RAJNIK, M., CUOMO, A., DULEBOHN, S. C. & DI NAPOLI, R. 2020. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). *Statpearls [internet]*. StatPearls Publishing.
- CASTELLSAGUÉ, X., BOSCH, F. X., MUÑOZ, N., MEIJER, C. J., SHAH, K. V., DE SANJOSE, S., ELUF-NETO, J., NGELANGEL, C. A., CHICHAREON, S., SMITH, J. S., HERRERO, R., MORENO, V. & FRANCESCHI, S. 2002. Male circumcision, penile human

- papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med*, 346, 1105-12.
- CHAN, J. K., MONK, B. J., BREWER, C., KEEFE, K. A., OSANN, K., MCMEEKIN, S., ROSE, G. S., YOUSSEF, M., WILCZYNSKI, S. P., MEYSKENS, F. L. & BERMAN, M. L. 2003. HPV infection and number of lifetime sexual partners are strong predictors for 'natural' regression of CIN 2 and 3. *Br J Cancer*, 89, 1062-6.
- CHAN, J. K., SUGIYAMA, V., PHAM, H., GU, M., RUTGERS, J., OSANN, K., CHEUNG, M. K., BERMAN, M. L. & DISAIA, P. J. 2007. Margin distance and other clinico-pathologic prognostic factors in vulvar carcinoma: a multivariate analysis. *Gynecol Oncol*, 104, 636-41.
- CHAN, Y. M., NG, T. Y., NGAN, H. Y. & WONG, L. C. 2002. Monitoring of serum squamous cell carcinoma antigen levels in invasive cervical cancer: is it cost-effective? *Gynecol Oncol*, 84, 7-11.
- CHAPMAN, B. V., GILL, B. S., VISWANATHAN, A. N., BALASUBRAMANI, G. K., SUKUMVANICH, P. & BERIWAL, S. 2017. Adjuvant Radiation Therapy for Margin-Positive Vulvar Squamous Cell Carcinoma: Defining the Ideal Dose-Response Using the National Cancer Data Base. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 97, 107-117.
- CHENG, D., NG, T. Y., NGAN, H. Y. & WONG, L. C. 1999. Wide local excision (WLE) for vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN). *Acta Obstet Gynecol Scand*, 78, 648-52.
- CHOO, Y. C. & ANDERSON, D. G. 1982. Neoplasms of the vagina following cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*, 14, 125-32.
- CHRISTINE HOLSCHNEIDER, M. *Red macular lesion as a manifestation of HSIL of the vulva*. [Online]. 2020 UpToDate. Available: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=OBGYN%2F74997&topicKey=ONC%2F3235&search=vulvar%20intraepithelial%20neoplasia&rank=1~38&source=see_link&sp=0 [Accessed 2020].
- CHUA, K. L. & HJERPE, A. 1997. Human papillomavirus analysis as a prognostic marker following conization of the cervix uteri. *Gynecol Oncol*, 66, 108-13.
- COHN, D. E., HUH, W. K., FOWLER, J. M. & STRAUGHN, J. M., JR. 2007. Cost-effectiveness analysis of strategies for the surgical management of grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Obstet Gynecol*, 109, 1388-95.
- COLLINS, C. G., LEE, F. Y. & ROMAN-LOPEZ, J. J. 1971. Invasive carcinoma of the vulva with lymph node metastasis. *Am J Obstet Gynecol*, 109, 446-52.
- CONLEY, L. J., ELLERBROCK, T. V., BUSH, T. J., CHIASSON, M. A., SAWO, D. & WRIGHT, T. C. 2002. HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. *Lancet*, 359, 108-13.
- CONTROL, E. C. F. D. P. A. 2020. *Transmission of COVID-19* [Online]. Available: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/transmission> [Accessed 30 June 2020 2020].
- DALRYMPLE, J. L., RUSSELL, A. H., LEE, S. W., SCUDDER, S. A., LEISEROWITZ, G. S., KINNEY, W. K. & SMITH, L. H. 2004. Chemoradiation for primary invasive squamous carcinoma of the vagina. *Int J Gynecol Cancer*, 14, 110-7.
- DARRAGH, T. M., COLGAN, T. J., COX, J. T., HELLER, D. S., HENRY, M. R., LUFF, R. D., MCCALMONT, T., NAYAR, R., PALEFSKY, J. M., STOLER, M. H., WILKINSON, E. J., ZAINO, R. J. & WILBUR, D. C. 2012. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med*, 136, 1266-97.
- DARRAGH, T. M., COLGAN, T. J., THOMAS COX, J., HELLER, D. S., HENRY, M. R., LUFF, R. D., MCCALMONT, T., NAYAR, R., PALEFSKY, J. M., STOLER, M. H., WILKINSON, E. J., ZAINO, R. J. & WILBUR, D. C. 2013. The Lower Anogenital Squamous Terminology

- Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol*, 32, 76-115.
- DEACON, J. M., EVANS, C. D., YULE, R., DESAI, M., BINNS, W., TAYLOR, C. & PETO, J. 2000. Sexual behaviour and smoking as determinants of cervical HPV infection and of CIN3 among those infected: a case-control study nested within the Manchester cohort. *Br J Cancer*, 83, 1565-72.
- DI DONATO, V., BELLATI, F., FISCHETTI, M., PLOTTI, F., PERNIOLA, G. & PANICI, P. B. 2012. Vaginal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 81, 286-95.
- DISAIA PJ, C. W. 2007. *Clinical Gynecologic Oncology*, Philadelphia.
- DUNN, L. J. & NAPIER, J. G. 1966. Primary carcinoma of the vagina. *Am J Obstet Gynecol*, 96, 1112-6.
- DUNNICK NR, N. J., COHAN RH, MATUREN KE (EDS), WOLTERS KLUWER 2018. Schematic diagram illustrating endometrial cancer staging. *Genitourinary Radiology*, 6th ed.
- DURŞUN, P., DERVISOĞLU, H., DAGGEZ, M., TURAN, T., KILIÇ, F., TEKIN, Ö. M., ÜREYEN, I., TOPTAŞ, T., DEMIRAYAK, G., ÖNDER, A. B., ÇELİK, Ç., BAYRAMOĞLU, D., GUZEL, A. B., ARIÖZ, D. T., BILIR, F., ÖZDEMİR, İ. A., TASCI, T., KARALOK, A. & KARATEKE, A. 2020. Performing gynecologic cancer surgery during the COVID-19 pandemic in Turkey: A multicenter retrospective observational study. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 151, 33-38.
- EDWARD J. WILKINSON, M., FCAP, FACOG. 2017. *The histopathology of vulvar neoplasia* [Online]. Global Library of Women's Medicine. Available: https://www.glowm.com/section_view/heading/the-histopathology-of-vulvar-neoplasia/item/256 [Accessed 2017].
- EDWARDS, C. L., TORTOLERO-LUNA, G., LINARES, A. C., MALPICA, A., BAKER, V. V., COOK, E., JOHNSON, E. & FOLLEN MITCHELL, M. 1996. Vulvar intraepithelial neoplasia and vulvar cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 23, 295-324.
- ESAJAS, M. D., DUK, J. M., DE BRUIJN, H. W., AALDERS, J. G., WILLEMSE, P. H., SLUITER, W., PRAS, B., TEN HOOR, K., HOLLEMA, H. & VAN DER ZEE, A. G. 2001. Clinical value of routine serum squamous cell carcinoma antigen in follow-up of patients with early-stage cervical cancer. *J Clin Oncol*, 19, 3960-6.
- FADER, A. N., HUH, W. K., KESTERSON, J., POTHURI, B., WETHINGTON, S., WRIGHT, J. D., BAKKUM-GAMEZ, J. N., SOLIMAN, P. T., SINNO, A. K. & LEITAO, M. 2020. When to operate, hesitate and reintegrate: Society of Gynecologic Oncology Surgical Considerations during the COVID-19 pandemic. *Gynecologic oncology*, 158, 236-243.
- FELIX, A. S., WEISSFELD, J. L., STONE, R. A., BOWSER, R., CHIVUKULA, M., EDWARDS, R. P. & LINKOV, F. 2010. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control*, 21, 1851-6.
- FRANK, S. J., JHINGRAN, A., LEVENBACK, C. & EIFEL, P. J. 2005. Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vagina. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 62, 138-47.
- GAARENSTROOM, K. N., KENTER, G. G., BONFRER, J. M., KORSE, C. M., VAN DE VIJVER, M. J., FLEUREN, G. J. & TRIMBOS, J. B. 2000. Can initial serum cyfra 21-1, SCC antigen, and TPA levels in squamous cell cervical cancer predict lymph node metastases or prognosis? *Gynecol Oncol*, 77, 164-70.
- GADDUCCI, A., FABRINI, M. G., LANFREDINI, N. & SERGIAMPIETRI, C. 2015. Squamous cell carcinoma of the vagina: natural history, treatment modalities and prognostic factors. *Crit Rev Oncol Hematol*, 93, 211-24.
- GARLAND, S. M., JOURA, E. A., AULT, K. A., BOSCH, F. X., BROWN, D. R., CASTELLSAGUÉ, X., FERENCZY, A., FERRIS, D. G., GIULIANO, A. R., HERNANDEZ-AVILA, M., HUH, W. K., IVERSEN, O. E., KJAER, S. K., KURMAN, R. J., LUNA, J., MONSONEGO, J., MUÑOZ, N., PAAVONEN, J., PITISUTTIHUM, P., RONNETT, B. M., STEBEN, M., STOLER, M. H.,

- WHEELER, C. M., WILEY, D. J., PEREZ, G., SAAH, A. J., LUXEMBOURG, A., LI, S., DINUBILE, M. J., WAGNER, M. & VELICER, C. 2018. Human Papillomavirus Genotypes From Vaginal and Vulvar Intraepithelial Neoplasia in Females 15-26 Years of Age. *Obstet Gynecol*, 132, 261-270.
- GOFF, B. A., MANDEL, L., MUNTZ, H. G. & MELANCON, C. H. 2000. Ovarian carcinoma diagnosis. *Cancer*, 89, 2068-75.
- GOFF, B. A., MANDEL, L. S., DRESCHER, C. W., URBAN, N., GOUGH, S., SCHURMAN, K. M., PATRAS, J., MAHONY, B. S. & ANDERSEN, M. R. 2007. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer*, 109, 221-7.
- GOFF, B. A., MANDEL, L. S., MELANCON, C. H. & MUNTZ, H. G. 2004. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *Jama*, 291, 2705-12.
- GONZALEZ BOSQUET, J., MAGRINA, J. F., GAFFEY, T. A., HERNANDEZ, J. L., WEBB, M. J., CLIBY, W. A. & PODRATZ, K. C. 2005. Long-term survival and disease recurrence in patients with primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*, 97, 828-33.
- GREER, B. E. & KOH, W. J. 2016. New NCCN Guidelines for Vulvar Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*, 14, 656-8.
- GU, M., SHI, W., BARAKAT, R. R., THALER, H. T. & SAIGO, P. E. 2001. Pap smears in women with endometrial carcinoma. *Acta Cytol*, 45, 555-60.
- GUIDOS, B. J. & SELVAGGI, S. M. 2000. Detection of endometrial adenocarcinoma with the ThinPrep Pap test. *Diagn Cytopathol*, 23, 260-5.
- GUO, Z. D., WANG, Z. Y., ZHANG, S. F., LI, X., LI, L., LI, C., CUI, Y., FU, R. B., DONG, Y. Z., CHI, X. Y., ZHANG, M. Y., LIU, K., CAO, C., LIU, B., ZHANG, K., GAO, Y. W., LU, B. & CHEN, W. 2020. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis*, 26, 1583-1591.
- HAIDOPOULOS, D., DIAKOMANOLIS, E., RODOLAKIS, A., VOULGARIS, Z., VLACHOS, G. & INTSAKLIS, A. 2005. Can local application of imiquimod cream be an alternative mode of therapy for patients with high-grade intraepithelial lesions of the vagina? *Int J Gynecol Cancer*, 15, 898-902.
- HEAPS, J. M., FU, Y. S., MONTZ, F. J., HACKER, N. F. & BEREK, J. S. 1990. Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*, 38, 309-14.
- HEINTZ, A. P., ODICINO, F., MAISONNEUVE, P., QUINN, M. A., BENEDET, J. L., CREASMAN, W. T., NGAN, H. Y., PECORELLI, S. & BELLER, U. 2006. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*, 95 Suppl 1, S161-92.
- HENSON, D. & TARONE, R. 1977. An epidemiologic study of cancer of the cervix, vagina, and vulva based on the Third National Cancer Survey in the United States. *Am J Obstet Gynecol*, 129, 525-32.
- HERBST, A. L., GREEN, T. H., JR. & ULFELDER, H. 1970. Primary carcinoma of the vagina. An analysis of 68 cases. *Am J Obstet Gynecol*, 106, 210-8.
- HERBST, A. L., ULFELDER, H. & POSKANZER, D. C. 1971. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med*, 284, 878-81.
- HOFFMAN, M. S., ROBERTS, W. S., LAPOLLA, J. P., FIORICA, J. V. & CAVANAGH, D. 1991. Laser vaporization of grade 3 vaginal intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*, 165, 1342-4.
- HOFFMAN MS, S. X. 2015. Malignancies of the vulva. *Te Linde's Operative Gynecology*, 11th ed.

- HUANG, C., WANG, Y., LI, X., REN, L., ZHAO, J., HU, Y., ZHANG, L., FAN, G., XU, J. & GU, X. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395, 497-506.
- HUI, D. S. C. & ZUMLA, A. 2019. Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features. *Infectious disease clinics of North America*, 33, 869-889.
- IGNATOV, T., EGGEMANN, H., BURGER, E., COSTA, S. D. & IGNATOV, A. 2016. Adjuvant radiotherapy for vulvar cancer with close or positive surgical margins. *J Cancer Res Clin Oncol*, 142, 489-95.
- INSINGA, R. P., GLASS, A. G. & RUSH, B. B. 2004. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol*, 191, 105-13.
- INSINGA, R. P., LIAW, K. L., JOHNSON, L. G. & MADELEINE, M. M. 2008. A systematic review of the prevalence and attribution of human papillomavirus types among cervical, vaginal, and vulvar precancers and cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 17, 1611-22.
- IRELAND, D. & MONAGHAN, J. M. 1988. The management of the patient with abnormal vaginal cytology following hysterectomy. *Br J Obstet Gynaecol*, 95, 973-5.
- ISMAILI, N. 2020. COVID-19 Recommendations for Patients with Cancer: The post-COVID-19 Era. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2, 1290-1295.
- ISMAILI, N. & ELMAJJAOU, S. 2020. COVID-19 and Gynecological Cancers: A Summary of International Recommendations. *SN Compr Clin Med*, 1-8.
- JANDA, M., GEBSKI, V., DAVIES, L. C., FORDER, P., BRAND, A., HOGG, R., JOBLING, T. W., LAND, R., MANOLITSAS, T., NASCIMENTO, M., NEESHAM, D., NICKLIN, J. L., OEHLER, M. K., OTTON, G., PERRIN, L., SALFINGER, S., HAMMOND, I., LEUNG, Y., SYKES, P., NGAN, H., GARRETT, A., LANEY, M., NG, T. Y., TAM, K., CHAN, K., WREDE, C. D., PATHER, S., SIMCOCK, B., FARRELL, R., ROBERTSON, G., WALKER, G., ARMFIELD, N. R., GRAVES, N., MCCARTNEY, A. J. & OBERMAIR, A. 2017. Effect of Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on Disease-Free Survival Among Women With Stage I Endometrial Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Jama*, 317, 1224-1233.
- JEMAL, A., BRAY, F., CENTER, M. M., FERLAY, J., WARD, E. & FORMAN, D. 2011. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 61, 69-90.
- JONES, R. W. 2001. Vulval intraepithelial neoplasia: current perspectives. *Eur J Gynaecol Oncol*, 22, 393-402.
- JONES, R. W., BARANYAI, J. & STABLES, S. 1997. Trends in squamous cell carcinoma of the vulva: the influence of vulvar intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*, 90, 448-52.
- JORDAN, S. J., WHITEMAN, D. C., PURDIE, D. M., GREEN, A. C. & WEBB, P. M. 2006. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecol Oncol*, 103, 1122-9.
- JOURA, E. A., LÖSCH, A., HAIDER-ANGELER, M. G., BREITENECKER, G. & LEODOLTER, S. 2000. Trends in vulvar neoplasia. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women. *J Reprod Med*, 45, 613-5.
- JUDSON, P. L., HABERMANN, E. B., BAXTER, N. N., DURHAM, S. B. & VIRNIG, B. A. 2006. Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol*, 107, 1018-22.
- KÄPPERS, V., STILLER, M., SOMVILLE, T. & BENDER, H. G. 1997. Risk factors for recurrent VIN. Role of multifocality and grade of disease. *J Reprod Med*, 42, 140-4.
- KATAOKA, M. Y., SALA, E., BALDWIN, P., REINHOLD, C., FARHADI, A., HUDOLIN, T. & HRICAK, H. 2010. The accuracy of magnetic resonance imaging in staging of vulvar cancer: a retrospective multi-centre study. *Gynecol Oncol*, 117, 82-7.

- KAUFF, N. D., MITRA, N., ROBSON, M. E., HURLEY, K. E., CHUAI, S., GOLDFRANK, D., WADSWORTH, E., LEE, J., CIGLER, T., BORGAN, P. I., NORTON, L., BARAKAT, R. R. & OFFIT, K. 2005. Risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation-negative hereditary breast cancer families. *J Natl Cancer Inst*, 97, 1382-4.
- KAUFMAN, R. H., ADAM, E., ICENOGLU, J., LAWSON, H., LEE, N., REEVES, K. O., IRWIN, J., SIMON, T., PRESS, M., UHLER, R., ENTMAN, C. & REEVES, W. C. 1997. Relevance of human papillomavirus screening in management of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*, 176, 87-92.
- KIM, M. K., LEE, I. H. & LEE, K. H. 2018. Clinical outcomes and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia: a comprehensive analysis of 576 cases. *J Gynecol Oncol*, 29, e6.
- KIMURA, T., KAMIURA, S., YAMAMOTO, T., SEINO-NODA, H., OHIRA, H. & SAJI, F. 2004. Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet*, 85, 145-50.
- KITCHENER, H., SWART, A. M., QIAN, Q., AMOS, C. & PARMAR, M. K. 2009. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*, 373, 125-36.
- 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.
- KOH, W. J., ABU-RUSTUM, N. R., BEAN, S., BRADLEY, K., CAMPOS, S. M., CHO, K. R., CHON, H. S., CHU, C., COHN, D., CRISPENS, M. A., DAMAST, S., DORIGO, O., EIFEL, P. J., FISHER, C. M., FREDERICK, P., GAFFNEY, D. K., GEORGE, S., HAN, E., HIGGINS, S., HUH, W. K., LURAIN, J. R., 3RD, 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. 2018. Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 16, 170-199.
- KUCHARSKI, A. J., KLEPAC, P., CONLAN, A. J. K., KISSLER, S. M., TANG, M. L., FRY, H., GOG, J. R. & EDMUNDS, W. J. 2020. Effectiveness of isolation, testing, contact tracing, and physical distancing on reducing transmission of SARS-CoV-2 in different settings: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*.
- KURMAN, R. J., N. H., WILKINSON, E. J. 1992. *Atlas of tumor pathology*.
- LAMOREAUX, W. T., GRIGSBY, P. W., DEHDASHTI, F., ZOBARI, I., POWELL, M. A., GIBB, R. K., RADER, J. S., MUTCH, D. G. & SIEGEL, B. A. 2005. FDG-PET evaluation of vaginal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 62, 733-7.
- LAUER, S. A., GRANTZ, K. H., BI, Q., JONES, F. K., ZHENG, Q., MEREDITH, H. R., AZMAN, A. S., REICH, N. G. & LESSLER, J. 2020. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*, 172, 577-582.
- LE, T., MENARD, C., HICKS-BOUCHER, W., HOPKINS, L., WEBERPALS, J. & FUNG-KEE-FUNG, M. 2007. Final results of a phase 2 study using continuous 5% Imiquimod cream application in the primary treatment of high-grade vulva intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*, 106, 579-84.
- LEE, J. Y., PEREZ, C. A., ETTINGER, N. & FINEBERG, B. B. 1982. The risk of second primaries subsequent to irradiation for cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 8, 207-11.

- LI, Q., GUAN, X., WU, P., WANG, X., ZHOU, L., TONG, Y., REN, R., LEUNG, K. S. M., LAU, E. H. Y., WONG, J. Y., XING, X., XIANG, N., WU, Y., LI, C., CHEN, Q., LI, D., LIU, T., ZHAO, J., LIU, M., TU, W., CHEN, C., JIN, L., YANG, R., WANG, Q., ZHOU, S., WANG, R., LIU, H., LUO, Y., LIU, Y., SHAO, G., LI, H., TAO, Z., YANG, Y., DENG, Z., LIU, B., MA, Z., ZHANG, Y., SHI, G., LAM, T. T. Y., WU, J. T., GAO, G. F., COWLING, B. J., YANG, B., LEUNG, G. M. & FENG, Z. 2020. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*, 382, 1199-1207.
- LIMEI, Z., YONG, C., YAN, X., SHUAI, T., JIANGYAN, X. & ZHIQING, L. 2013. Accuracy of positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis and restaging for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*, 23, 598-607.
- LIN, G., CHEN, C. Y., LIU, F. Y., YANG, L. Y., HUANG, H. J., HUANG, Y. T., JUNG, S. M., CHOU, H. H., LAI, C. H. & NG, K. K. 2015. Computed tomography, magnetic resonance imaging and FDG positron emission tomography in the management of vulvar malignancies. *Eur Radiol*, 25, 1267-78.
- LUHN, P., WALKER, J., SCHIFFMAN, M., ZUNA, R. E., DUNN, S. T., GOLD, M. A., SMITH, K., MATHEWS, C., ALLEN, R. A., ZHANG, R., WANG, S. & WENTZENSEN, N. 2013. The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 128, 265-70.
- MADELEINE, M. M., ANTTILA, T., SCHWARTZ, S. M., SAIKKU, P., LEINONEN, M., CARTER, J. J., WURSCHE, M., JOHNSON, L. G., GALLOWAY, D. A. & DALING, J. R. 2007. Risk of cervical cancer associated with Chlamydia trachomatis antibodies by histology, HPV type and HPV cofactors. *Int J Cancer*, 120, 650-5.
- MADSEN, B. S., JENSEN, H. L., VAN DEN BRULE, A. J., WOHLFAHRT, J. & FRISCH, M. 2008. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina--population-based case-control study in Denmark. *Int J Cancer*, 122, 2827-34.
- MARPEAU, O., SCHILDER, J., ZAFRANI, Y., UZAN, C., GOUY, S., LHOMMÉ, C. & MORICE, P. 2008. Prognosis of patients who relapse after fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer. *Ann Surg Oncol*, 15, 478-83.
- MASSAD, L. S., EINSTEIN, M. H., HUH, W. K., KATKI, H. A., KINNEY, W. K., SCHIFFMAN, M., SOLOMON, D., WENTZENSEN, N. & LAWSON, H. W. 2013. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*, 17, S1-S27.
- MASSUGER, L. F., KOPER, N. P., THOMAS, C. M., DOM, K. E. & SCHIJF, C. P. 1997. Improvement of clinical staging in cervical cancer with serum squamous cell carcinoma antigen and CA 125 determinations. *Gynecol Oncol*, 64, 473-6.
- MATHIESEN, O., BUUS, S. K. & CRAMERS, M. 2007. Topical imiquimod can reverse vulvar intraepithelial neoplasia: a randomised, double-blinded study. *Gynecol Oncol*, 107, 219-22.
- MIKAEL HÄGGSTRÖM, M. D. 2020. *Symptoms of coronavirus disease 2019* [Online]. Available: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Symptoms_of_coronavirus_disease_2019_2.0.svg [Accessed 03/03/2020 2020].
- MODESITT, S. C., WATERS, A. B., WALTON, L., FOWLER, W. C., JR. & VAN LE, L. 1998. Vulvar intraepithelial neoplasia III: occult cancer and the impact of margin status on recurrence. *Obstet Gynecol*, 92, 962-6.
- MONTZ, F. J. 2000. Management of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and low-grade squamous intraepithelial lesion and potential complications. *Clin Obstet Gynecol*, 43, 394-409.
- MOSCICKI, A. B., HILLS, N., SHIBOSKI, S., POWELL, K., JAY, N., HANSON, E., MILLER, S., CLAYTON, L., FARHAT, S., BROERING, J., DARRAGH, T. & PALEFSKY, J. 2001. Risks for

- incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *Jama*, 285, 2995-3002.
- MUÑOZ, N., KJAER, S. K., SIGURDSSON, K., IVERSEN, O. E., HERNANDEZ-AVILA, M., WHEELER, C. M., PEREZ, G., BROWN, D. R., KOUTSKY, L. A., TAY, E. H., GARCIA, P. J., AULT, K. A., GARLAND, S. M., LEODOLTER, S., OLSSON, S. E., TANG, G. W., FERRIS, D. G., PAAVONEN, J., STEBEN, M., BOSCH, F. X., DILLNER, J., HUH, W. K., JOURA, E. A., KURMAN, R. J., MAJEWSKI, S., MYERS, E. R., VILLA, L. L., TADDEO, F. J., ROBERTS, C., TADESSE, A., BRYAN, J. T., LUPINACCI, L. C., GIACOLETTI, K. E., SINGS, H. L., JAMES, M. K., HESLEY, T. M., BARR, E. & HAUPT, R. M. 2010. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst*, 102, 325-39.
- MUTCH, D. G. & PRAT, J. 2014. 2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol*, 133, 401-4.
- NAGAI, Y., MAEHAMA, T., ASATO, T. & KANAZAWA, K. 2000. Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease recurrence? *Gynecol Oncol*, 79, 294-9.
- NAZ, S., HASHMI, A. A., ALI, R., FARIDI, N., HUSSIAN, S. D., EDHI, M. M. & KHAN, M. 2015. Role of peritoneal washing cytology in ovarian malignancies: correlation with histopathological parameters. *World J Surg Oncol*, 13, 315.
- NERDRUM, T. A. 1966. Vaginal metastasis of hypernephroma. Report of three cases. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 45, 515-24.
- OGINO, I., KITAMURA, T., OKAJIMA, H. & MATSUBARA, S. 1998. High-dose-rate intracavitary brachytherapy in the management of cervical and vaginal intraepithelial neoplasia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 40, 881-7.
- OGNEVSKI, V. M., MARDER, W., SOMERS, E. C., JOHNSTON, C. M., FARREHI, J. G., SELVAGGI, S. M. & MCCUNE, W. J. 2004. Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide. *J Rheumatol*, 31, 1763-7.
- OLSEN, A. O., DILLNER, J., SKRONDAL, A. & MAGNUS, P. 1998. Combined effect of smoking and human papillomavirus type 16 infection in cervical carcinogenesis. *Epidemiology*, 9, 346-9.
- OLSON, S. H., MIGNONE, L., NAKRASEIVE, C., CAPUTO, T. A., BARAKAT, R. R. & HARLAP, S. 2001. Symptoms of ovarian cancer. *Obstet Gynecol*, 98, 212-7.
- ORGANISATION, W. H. 2020. *Infection prevention and control guidance - (COVID-19)* [Online]. Available: <https://www.who.int/westernpacific/emergencies/covid-19/technical-guidance/infection-prevention-control> [Accessed 21 February 2020 2020].
- OZSARAN, A. A., ATEŞ, T., DIKMEN, Y., ZEYINOGLU, A., TEREK, C., ERHAN, Y., OZACAR, T. & BILGIÇ, A. 1999. Evaluation of the risk of cervical intraepithelial neoplasia and human papilloma virus infection in renal transplant patients receiving immunosuppressive therapy. *Eur J Gynaecol Oncol*, 20, 127-30.
- PARASKEVAIDIS, E., ARBYN, M., SOTIRIADIS, A., DIAKOMANOLIS, E., MARTIN-HIRSCH, P., KOLIOPOULOS, G., MAKRYDIMAS, G., TOFOSKI, J. & ROUKOS, D. H. 2004. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev*, 30, 205-11.
- PARASKEVAIDIS, E., KOLIOPOULOS, G., ALAMANOS, Y., MALAMOU-MITSI, V., LOLIS, E. D. & KITCHENER, H. C. 2001. Human papillomavirus testing and the outcome of treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*, 98, 833-6.
- PARTRIDGE, E. E., ABU-RUSTUM, N. R., CAMPOS, S. M., FAHEY, P. J., FARMER, M., GARCIA, R. L., GIULIANO, A., JONES, H. W., 3RD, LELE, S. M., LIEBERMAN, R. W., MASSAD, S. L., MORGAN, M. A., REYNOLDS, R. K., RHODES, H. E., SINGH, D. K., SMITH-MCCUNE, K.,

- TENG, N., TRIMBLE, C. L., VALEA, F. & WILCZYNSKI, S. 2010. Cervical cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw*, 8, 1358-86.
- PEARCE, C. L., TEMPLEMAN, C., ROSSING, M. A., LEE, A., NEAR, A. M., WEBB, P. M., NAGLE, C. M., DOHERTY, J. A., CUSHING-HAUGEN, K. L., WICKLUND, K. G., CHANG-CLAUDE, J., HEIN, R., LURIE, G., WILKENS, L. R., CARNEY, M. E., GOODMAN, M. T., MOYSICH, K., KJAER, S. K., HOGDALL, E., JENSEN, A., GOODE, E. L., FRIDLEY, B. L., LARSON, M. C., SCHILDKRAUT, J. M., PALMIERI, R. T., CRAMER, D. W., TERRY, K. L., VITONIS, A. F., TITUS, L. J., ZIOGAS, A., BREWSTER, W., ANTON-CULVER, H., GENTRY-MAHARAJ, A., RAMUS, S. J., ANDERSON, A. R., BRUEGGMANN, D., FASCHING, P. A., GAYTHER, S. A., HUNTSMAN, D. G., MENON, U., NESS, R. B., PIKE, M. C., RISCH, H., WU, A. H. & BERCHUCK, A. 2012. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol*, 13, 385-94.
- PECORELLI, S. 2009. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*, 105, 103-4.
- PECORELLI, S., ZIGLIANI, L. & ODICINO, F. 2009. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet*, 105, 107-8.
- PERKINS, R. B., GUIDO, R. S., CASTLE, P. E., CHELMOW, D., EINSTEIN, M. H., GARCIA, F., HUH, W. K., KIM, J. J., MOSCICKI, A.-B., NAYAR, R., SARAIYA, M., SAWAYA, G. F., WENTZENSEN, N., SCHIFFMAN, M. & COMMITTEE, F. T. A. R.-B. M. C. G. 2020. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 24, 102-131.
- PIOVANO, E., MACCHI, C., ATTAMANTE, L., FUSO, L., MAINA, G., PASERO, L., VOLANTE, R. & ZOLA, P. 2015. CO2 laser vaporization for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia: effectiveness and predictive factors for recurrence. *Eur J Gynaecol Oncol*, 36, 383-8.
- PODRATZ, K. C., SYMMONDS, R. E., TAYLOR, W. F. & WILLIAMS, T. J. 1983. Carcinoma of the vulva: analysis of treatment and survival. *Obstet Gynecol*, 61, 63-74.
- PREVENTION, C. F. D. C. A. 2012. *Human papillomavirus and cancer: Questions and answers* [Online]. [Accessed 2012].
- PREVENTION, C. F. D. C. A. 2020. *Stop the spread of germs that can make you and others sick!* [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/communication/print-resources.html?Sort=Date%3A%3Adesc&Page=3> [Accessed 14/07/2020 2020].
- QUINN, M., BABB, P., JONES, J. & ALLEN, E. 1999. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *Bmj*, 318, 904-8.
- RAMIREZ, P. T., CHIVA, L., ERIKSSON, A. G. Z., FRUMOVITZ, M., FAGOTTI, A., GONZALEZ MARTIN, A., JHINGRAN, A. & PAREJA, R. 2020. COVID-19 Global Pandemic: Options for Management of Gynecologic Cancers. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 30, 561-563.
- ROBISON, K., ROQUE, D., MCCOURT, C., STUCKEY, A., DISILVESTRO, P. A., SUNG, C. J., STEINHOFF, M., GRANAI, C. O. & MOORE, R. G. 2014. Long-term follow-up of vulvar cancer patients evaluated with sentinel lymph node biopsy alone. *Gynecol Oncol*, 133, 416-20.
- RODOLAKIS, A., DIAKOMANOLIS, E., VLACHOS, G., ICONOMOU, T., PROTOPAPPAS, A., STEFANIDIS, C., ELSHEIKH, H. & MICHALAS, S. 2003. Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN)--diagnostic and therapeutic challenges. *Eur J Gynaecol Oncol*, 24, 317-22.
- ROGERS, L. J. & CUELLO, M. A. 2018. Cancer of the vulva. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 143, 4-13.

- ROHAN BIR SINGH, M. 2020. *Transmission Cycle of SARS CoV 2* [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/figure/article-52171.image.f4/> [Accessed 01/2020 2020].
- ROUZIER, R., HADDAD, B., DUBERNARD, G., DUBOIS, P. & PANIEL, B. J. 2003. Inguinofemoral dissection for carcinoma of the vulva: effect of modifications of extent and technique on morbidity and survival. *J Am Coll Surg*, 196, 442-50.
- RUSSELL, A. H., MESIC, J. B., SCUDDER, S. A., ROSENBERG, P. J., SMITH, L. H., KINNEY, W. K., TOWNSEND, D. E., TRELFOED, J. D., TAYLOR, M. H., ZUKOWSKI, C. L. & ET AL. 1992. Synchronous radiation and cytotoxic chemotherapy for locally advanced or recurrent squamous cancer of the vulva. *Gynecol Oncol*, 47, 14-20.
- SALANI, R., BACKES, F. J., FUNG, M. F., HOLSCHNEIDER, C. H., PARKER, L. P., BRISTOW, R. E. & GOFF, B. A. 2011. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol*, 204, 466-78.
- SANKARANARAYANAN, N. B. D. A. D. N. S. R. 11 October 2018. *Cancer of the cervix uteri* [Online]. Available: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijgo.12611> [Accessed].
- SARAIYA, M., AHMED, F., KRISHNAN, S., RICHARDS, T. B., UNGER, E. R. & LAWSON, H. W. 2007. Cervical cancer incidence in a prevaccine era in the United States, 1998-2002. *Obstet Gynecol*, 109, 360-70.
- SARAIYA, M., WATSON, M., WU, X., KING, J. B., CHEN, V. W., SMITH, J. S. & GIULIANO, A. R. 2008. Incidence of in situ and invasive vulvar cancer in the US, 1998-2003. *Cancer*, 113, 2865-72.
- SATMARY, W., HOLSCHNEIDER, C. H., BRUNETTE, L. L. & NATARAJAN, S. 2018. Vulvar intraepithelial neoplasia: Risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol*, 148, 126-131.
- SCHIFFMAN, M. H., BAUER, H. M., HOOVER, R. N., GLASS, A. G., CADELL, D. M., RUSH, B. B., SCOTT, D. R., SHERMAN, M. E., KURMAN, R. J., WACHOLDER, S. & ET AL. 1993. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst*, 85, 958-64.
- SCHORGE, J. O., HOSSEIN SABOORIAN, M., HYNAN, L. & ASHFAQ, R. 2002. ThinPrep detection of cervical and endometrial adenocarcinoma: a retrospective cohort study. *Cancer*, 96, 338-43.
- SCHUURMAN, M. S., VAN DEN EINDEN, L. C., MASSUGER, L. F., KIEMENEY, L. A., VAN DER AA, M. A. & DE HULLU, J. A. 2013. Trends in incidence and survival of Dutch women with vulvar squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer*, 49, 3872-80.
- SEAGLE, B. L., ALEXANDER, A. L., LANTSMAN, T. & SHAHABI, S. 2018. Prognosis and treatment of positive peritoneal cytology in early endometrial cancer: matched cohort analyses from the National Cancer Database. *Am J Obstet Gynecol*, 218, 329.e1-329.e15.
- SEEBACHER, V., SCHMID, M., POLTERAUER, S., HEFLER-FRISCHMUTH, K., LEIPOLD, H., CONCIN, N., REINTHALLER, A. & HEFLER, L. 2009. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. *BMC Cancer*, 9, 460.
- SETIAWAN, V. W., YANG, H. P., PIKE, M. C., MCCANN, S. E., YU, H., XIANG, Y. B., WOLK, A., WENTZENSEN, N., WEISS, N. S., WEBB, P. M., VAN DEN BRANDT, P. A., VAN DE VIJVER, K., THOMPSON, P. J., STROM, B. L., SPURDLE, A. B., SOSLOW, R. A., SHU, X. O., SCHAIRER, C., SACERDOTE, C., ROHAN, T. E., ROBIEN, K., RISCH, H. A., RICCIERI, F., REBBECK, T. R., RASTOGI, R., PRESCOTT, J., POLIDORO, S., PARK, Y., OLSON, S. H., MOYSICH, K. B., MILLER, A. B., MCCULLOUGH, M. L., MATSUNO, R. K., MAGLIOCCO, A. M., LURIE, G., LU, L., LISSOWSKA, J., LIANG, X., LACEY, J. V., JR., KOLONEL, L. N., HENDERSON, B. E., HANKINSON, S. E., HÅKANSSON, N., GOODMAN, M. T., GAUDET,

- M. M., GARCIA-CLOSAS, M., FRIEDENREICH, C. M., FREUDENHEIM, J. L., DOHERTY, J., DE VIVO, I., COURNEYA, K. S., COOK, L. S., CHEN, C., CERHAN, J. R., CAI, H., BRINTON, L. A., BERNSTEIN, L., ANDERSON, K. E., ANTON-CULVER, H., SCHOUTEN, L. J. & HORN-ROSS, P. L. 2013. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol*, 31, 2607-18.
- SHAH, C. A., GOFF, B. A., LOWE, K., PETERS, W. A., 3RD & LI, C. I. 2009. Factors affecting risk of mortality in women with vaginal cancer. *Obstet Gynecol*, 113, 1038-45.
- SHERMAN, J. F., MOUNT, S. L., EVANS, M. F., SKELLY, J., SIMMONS-ARNOLD, L. & ELTABBAKH, G. H. 2008. Smoking increases the risk of high-grade vaginal intraepithelial neoplasia in women with oncogenic human papillomavirus. *Gynecol Oncol*, 110, 396-401.
- SIEGEL, R., WARD, E., BRAWLEY, O. & JEMAL, A. 2011. Cancer statistics, 2011. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 61, 212-236.
- SIEGEL, R. L., MILLER, K. D. & JEMAL, A. 2020. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*, 70, 7-30.
- SILLMAN, F., STANEK, A., SEDLIS, A., ROSENTHAL, J., LANKS, K. W., BUCHHAGEN, D., NICASTRI, A. & BOYCE, J. 1984. The relationship between human papillomavirus and lower genital intraepithelial neoplasia in immunosuppressed women. *Am J Obstet Gynecol*, 150, 300-8.
- SMITH, J. S., BACKES, D. M., HOOTS, B. E., KURMAN, R. J. & PIMENTA, J. M. 2009. Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. *Obstet Gynecol*, 113, 917-24.
- SMITH, R. A., VON ESCHENBACH, A. C., WENDER, R., LEVIN, B., BYERS, T., ROTHENBERGER, D., BROOKS, D., CREASMAN, W., COHEN, C., RUNOWICZ, C., SASLOW, D., COKKINIDES, V. & EYRE, H. 2001. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001--testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin*, 51, 38-75; quiz 77-80.
- SOLOMON, D., DAVEY, D., KURMAN, R., MORIARTY, A., O'CONNOR, D., PREY, M., RAAB, S., SHERMAN, M., WILBUR, D., WRIGHT, T., JR. & YOUNG, N. 2002. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *Jama*, 287, 2114-9.
- SOPRACORDEVOLE, F., BARBERO, M., CLEMENTE, N., FALLANI, M. G., CATTANI, P., AGAROSI, A., DE PIERO, G., PARIN, A., FREGA, A., BOSELLI, F., MANCIOLI, F., BUTTIGNOL, M., CURRADO, F., PIERALLI, A. & CIAVATTINI, A. 2016a. High-grade vaginal intraepithelial neoplasia and risk of progression to vaginal cancer: a multicentre study of the Italian Society of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology (SICPCV). *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 20, 818-24.
- SOPRACORDEVOLE, F., DE PIERO, G., CLEMENTE, N., BUTTIGNOL, M., MANCIOLI, F., DI GIUSEPPE, J., CANZONIERI, V., GIORDA, G. & CIAVATTINI, A. 2016b. Vaginal Intraepithelial Neoplasia: Histopathological Upgrading of Lesions and Evidence of Occult Vaginal Cancer. *J Low Genit Tract Dis*, 20, 70-4.
- SPITZER, M. 1999. Lower genital tract intraepithelial neoplasia in HIV-infected women: guidelines for evaluation and management. *Obstet Gynecol Surv*, 54, 131-7.
- STOCK, R. G., CHEN, A. S. & SESKI, J. 1995. A 30-year experience in the management of primary carcinoma of the vagina: analysis of prognostic factors and treatment modalities. *Gynecol Oncol*, 56, 45-52.
- SUGASE, M. & MATSUKURA, T. 1997. Distinct manifestations of human papillomaviruses in the vagina. *Int J Cancer*, 72, 412-5.
- TEAM, E. E. 2020. Note from the editors: World Health Organization declares novel coronavirus (2019-nCoV) sixth public health emergency of international concern. *Eurosurveillance*, 25, 200131e.

- TJALMA, W. A., MONAGHAN, J. M., DE BARROS LOPES, A., NAIK, R., NORDIN, A. J. & WEYLER, J. J. 2001. The role of surgery in invasive squamous carcinoma of the vagina. *Gynecol Oncol*, 81, 360-5.
- TORRE, L. A., BRAY, F., SIEGEL, R. L., FERLAY, J., LORTET-TIEULENT, J. & JEMAL, A. 2015. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 65, 87-108.
- TWOROGER, S. S., FAIRFIELD, K. M., COLDITZ, G. A., ROSNER, B. A. & HANKINSON, S. E. 2007. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol*, 166, 894-901.
- VAN DE NIEUWENHOF, H. P., VAN DER AVOORT, I. A. & DE HULLU, J. A. 2008. Review of squamous premalignant vulvar lesions. *Crit Rev Oncol Hematol*, 68, 131-56.
- VAN ESCH, E. M., DAM, M. C., OSSE, M. E., PUTTER, H., TRIMBOS, B. J., FLEUREN, G., VAN DER BURG, S. H. & VAN POELGEEST, M. I. 2013. Clinical characteristics associated with development of recurrence and progression in usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer*, 23, 1476-83.
- VAN SETERS, M., VAN BEURDEN, M. & DE CRAEN, A. J. 2005. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol*, 97, 645-51.
- VAN SETERS, M., VAN BEURDEN, M., TEN KATE, F. J., BECKMANN, I., EWING, P. C., EIJKEMANS, M. J., KAGIE, M. J., MEIJER, C. J., AARONSON, N. K., KLEINJAN, A., HEIJMANS-ANTONISSEN, C., ZIJLSTRA, F. J., BURGER, M. P. & HELMERHORST, T. J. 2008. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. *N Engl J Med*, 358, 1465-73.
- WAHLEN, S. A., SLATER, J. D., WAGNER, R. J., WANG, W. A., KEENEY, E. D., HOCKO, J. M., KING, A. & SLATER, J. M. 1995. Concurrent radiation therapy and chemotherapy in the treatment of primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancer*, 75, 2289-94.
- WALBOOMERS, J. M., JACOBS, M. V., MANOS, M. M., BOSCH, F. X., KUMMER, J. A., SHAH, K. V., SNIJDERS, P. J., PETO, J., MEIJER, C. J. & MUÑOZ, N. 1999. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*, 189, 12-9.
- WALKER, J. L., PIEDMONTE, M. R., SPIRTOS, N. M., EISENKOP, S. M., SCHLAERTH, J. B., MANNEL, R. S., BARAKAT, R., PEARL, M. L. & SHARMA, S. K. 2012. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol*, 30, 695-700.
- WALKER, J. L., PIEDMONTE, M. R., SPIRTOS, N. M., EISENKOP, S. M., SCHLAERTH, J. B., MANNEL, R. S., SPIEGEL, G., BARAKAT, R., PEARL, M. L. & SHARMA, S. K. 2009. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol*, 27, 5331-6.
- WAY, S. 1951. Vaginal metastases of carcinoma of the body of the uterus. *J Obstet Gynaecol Br Emp*, 58, 558-72.
- WILLIAMS, A. B., DARRAGH, T. M., VRANIZAN, K., OCHIA, C., MOSS, A. R. & PALEFSKY, J. M. 1994. Anal and cervical human papillomavirus infection and risk of anal and cervical epithelial abnormalities in human immunodeficiency virus-infected women. *Obstet Gynecol*, 83, 205-11.
- WILLOUGHBY, B. J., FAULKNER, K., STAMP, E. C. & WHITAKER, C. J. 2006. A descriptive study of the decline in cervical screening coverage rates in the North East and Yorkshire and the Humber regions of the UK from 1995 to 2005. *J Public Health (Oxf)*, 28, 355-60.
- WINER, R. L., LEE, S. K., HUGHES, J. P., ADAM, D. E., KIVIAT, N. B. & KOUTSKY, L. A. 2003. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*, 157, 218-26.

- WINKELSTEIN, W., JR. 1990. Smoking and cervical cancer--current status: a review. *Am J Epidemiol*, 131, 945-57; discussion 958-60.
- WRIGHT, T. C., KOULOS, J. P., LIU, P. & SUN, X. W. 1996. Invasive vulvar carcinoma in two women infected with human immunodeficiency virus. *Gynecol Oncol*, 60, 500-3.
- WU, Z. & MCGOOGAN, J. M. 2020. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*, 323, 1239-1242.
- YU, L., SABATINO, S. A. & WHITE, M. C. 2019. Rural-Urban and Racial/Ethnic Disparities in Invasive Cervical Cancer Incidence in the United States, 2010-2014. *Prev Chronic Dis*, 16, E70.
- ZACUR, H., GENADRY, R. & WOODRUFF, J. D. 1980. The patient-at-risk for development of vulvar cancer. *Gynecol Oncol*, 9, 199-208.
- ΛΟΥΤΡΑΔΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, Δ. Ε., ΠΑΠΑΝΤΩΝΙΟΥ ΝΙΚΟΛΑΟΣ, ΠΑΠΠΑ ΚΑΛΛΙΟΠΗ Δεκέμβριος 2017. *ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ*, BROKEN HILL PUBLISHERS LTD.