



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΛΑΣΣΟΝΟΣ ΠΥΕΛΟΥ ΚΑΙ
ΠΕΡΙΝΕΟΥ»



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Επιπλοκές αφαιρετικών θεραπειών προκαρκινικών και
καρκινικών βλαβών του τραχήλου της μήτρας**

Πολυχρόνη Δαμασκηνή

**Ειδικευόμενη Ιατρός Μαιευτικής – Γυναικολογίας
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δαπόντε Αλέξανδρος, Καθηγητής Μαιευτικής –Γυναικολογίας Τμήματος Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Γκαράς Αντώνιος, Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής –Γυναικολογίας Τμήματος
Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Μεσσήνη Χριστίνα, Λέκτορας Μαιευτικής –Γυναικολογίας Τμήματος Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2022



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΛΑΣΣΟΝΟΣ ΠΥΕΛΟΥ ΚΑΙ
ΠΕΡΙΝΕΟΥ»



MASTER THESIS

**Complications following invasive techniques of cervical
cancer and precancerous lesions**

Polychroni Damaskini

Obstetrics and Gynecology Resident Doctor
University Hospital of Larissa

EXAMINATION COMMITTEE

Daponte Alexandros, Professor of Obstetrics and Gynecology Department University of Thessaly, Supervisor Professor

Garas Antonios, Assistant Professor of Obstetrics and Gynecology Department University of Thessaly

Messini Christina, Lecturer of Obstetrics and Gynecology Department University of Thessaly

Larissa, 2022

Περιεχόμενα

1	Ευχαριστίες	9
2	Περίληψη	11
3	Abstract	13
4	Εισαγωγή	15
5	Γενικό Μέρος	17
5.1	Μορφολογική ανατομία τραχήλου μήτρας	19
5.2	Επιθήλιο τραχήλου μήτρας, κυλινδροπλακώδης συμβολή και ζώνη μετάπλασης	20
5.3	HPV λοίμωξη	22
5.4	Προκαρκινικές βλάβες τραχήλου μήτρας	25
5.5	Καρκίνος του τραχήλου μήτρας	35
6	Ειδικό Μέρος	39
6.1	Θεραπεία προκαρκινικών βλαβών τραχήλου μήτρας	41
6.2	Θεραπεία καρκίνου τραχήλου προς μήτρας	57
6.2.1	Τραχηλεκτομή	65
6.2.2	Ριζική υστερεκτομή και πυελική λεμφαδενεκτομή	81
6.2.3	Πυελική εξεντέρωση	103
7	Βιβλιογραφία	109
8	Παράρτημα	123

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος της <<Χειρουργικής Ελάσσονος Πυέλου και Περινέου>>, της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Ως την ελάχιστη δυνατή μνεία, θα ήθελα από καρδιάς να ευχαριστήσω τον επιβλέπων καθηγητή μου, κο Δαπόντε Αλέξανδρο, για την πολύτιμη υποστήριξη του και το πολύ καλό κλίμα συνεργασίας που διαμόρφωσε για την περάτωση της διπλωματικής εργασίας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την υπεύθυνο καθηγητή του μεταπτυχιακού προγράμματος, κο Τεπετέ Κωνσταντίνο, που μου πρόσφερε τη δυνατότητα να παρακολουθήσω το συγκεκριμένο πρόγραμμα σπουδών, καθώς και για τις γνώσεις που αποκόμισα.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω ξεχωριστά τον Επίκουρο Καθηγητή Μαιευτικής – Γυναικολογίας, κο Γκαρά Αντώνιο, καθώς και τη Λέκτορα Μαιευτικής – Γυναικολογίας, κα Μεσσήνη Χριστίνα, που με τίμησαν με τη συμμετοχή τους στην τριμελή εξεταστική επιτροπή της παρούσας διπλωματικής – μεταπτυχιακής εργασίας.

Τέλος, ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να αποδώσω στην οικογένειά μου για τη συνεχή στήριξή τους, αλλά και τη συμπαράσταση που μου προσφέρει ώστε να συνεχίζω να εκπληρώνω τους στόχους μου.

Περίληψη

Οι προκαρκινικές βλάβες του τραχήλου της μήτρας εμφανίζονται όταν ο HPV ιός προσβάλλει το μεταπλαστικό επιθήλιο, κατά τη διαδικασία της πλακώδους μετάπλασης του κυλινδρικού επιθηλίου. Το 15% των γυναικών με ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις θα αναπτύξει καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Η θεραπεία εξατομικεύεται και οι παράγοντες που λαμβάνονται υπόψη είναι: τα κυτταρολογικά, ιστολογικά, κολποσκοπικά και απεικονιστικά ευρήματα, το στάδιο της νόσου, η ηλικία της ασθενούς και η επιθυμία για διατήρηση της γονιμότητας.

Στις θεραπευτικές επιλογές των προκαρκινικών βλαβών ανήκουν οι καταστροφικές θεραπείες και οι αφαιρετικές μέθοδοι. Στις επιπλοκές των παραπάνω διαδικασιών συμπεριλαμβάνονται: η περιεγχειρητική αιμορραγία, το άλγος, οι δύσσομες κολπικές εκκρίσεις και η πυελική λοίμωξη. Σε ποσοστό 8% δημιουργείται στένωση του τραχηλικού στομίου, ενώ εξαιρετικά σπάνια όψιμη επιπλοκή αποτελεί η δημιουργία ψευδοανευρύσματος μητριάας αρτηρίας. Τόσο οι καταστροφικές, όσο και οι αφαιρετικές θεραπείες σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού και δυσμενών μαιευτικών και νεογνικών επιπλοκών. Ο κίνδυνος διαφέρει ανάλογα με το είδος της τεχνικής και το μέγεθος του ιστολογικού παρασκευάσματος που αφαιρείται.

Σε γυναίκες με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σταδίου έως T1b1, με μέγεθος όγκου έως 2εκ. και αρνητικούς λεμφαδένες, που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν, εφαρμόζεται θεραπεία διατήρησης γονιμότητας. Οι θεραπευτικές επιλογές είναι η κωνοειδής εκτομή και η τραχηλεκτομή (απλή ή ριζική) με πυελική λεμφαδενεκτομή. Στις επιπλοκές της τελευταίας ανήκουν: τα δυσουρικά ενοχλήματα, οι διαταραχές της λεμφικής απορροής και του εμμηνορυσιακού κύκλου. Η συχνότερη επιπλοκή είναι η στένωση του τραχήλου. Εξίσου σημαντικές είναι η μετεγχειρητική υπογονιμότητα και τα μαιευτικά συμβλήματα.

Σε γυναίκες με καρκίνο τραχήλου μήτρας σταδίου I και II, χωρίς διηθημένους λεμφαδένες, πραγματοποιείται υστερεκτομή και πυελική λεμφαδενεκτομή. Η ριζικότητα της υστερεκτομής βασίζεται σε προγνωστικούς παράγοντες. Οι διεγχειρητικές επιπλοκές ανήκουν η αιμορραγία και οι κακώσεις του ουροποιητικού, του γαστρεντερικού και των νεύρων. Οι συχνότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές είναι η δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστεως, το λεμφοίδημα, η δημιουργία συριγγίων και η σεξουαλική δυσλειτουργία. Η ριζική υστερεκτομή με διατήρηση των νεύρων φαίνεται πως μειώνει σημαντικά τη μετεγχειρητική νοσηρότητα και βελτιώνει τη ποιότητα ζωής των ασθενών.

Τέλος, σε ασθενείς σταδίου IVA (πρωτοπαθής ή υποτροπιάζων όγκος), χωρίς επέκταση της νόσου στο πυελικό τοίχωμα και τους λεμφαδένες, είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί πυελική εξεντέρωση. Πρόκειται για βαρύτατη επέμβαση, με ποσοστό επιβίωσης 50%, όταν επιτευχθούν υγιή όρια εκτομής. Η συνολική επίπτωση

των επιπλοκών αφορά το 51-81%, εκ των οποίων το 22-32% αφορά μείζονες γαστρεντερολογικές και ουρολογικές επιπλοκές.

Abstract

Precancerous lesions of uterus cervix appear when HPV virus affects metaplastic epithelium, during squamous metaplasia process of columnar epithelium. 15% of women with endoepithelial lesions will develop uterus cervix cancer. Individualized therapeutic approach is required. Key factors are cytological, histological, colposcopy and imaging findings, stage disease, patient`s age and woman`s desire to maintain fertility.

Excisional and destructive techniques can be used as therapeutic options for precancerous lesions. Described possible complications are perioperative bleeding, postoperative pain, abnormal vaginal discharge and pelvic inflammatory disease. Cervical stenosis appears in 8% of cases. Uterine artery pseudoaneurysm is an extremely rare late postoperative complication. Both therapeutic options are related with high incidence of preterm birth and poor obstetric and neonatal complications. Perioperative morbidity is associated to therapeutic technique and excisional specimen size.

Women with cervical cancer stage up to T1b1, with tumor less than 2cm, without lymph nodes metastasis, who wish to preserve the childbearing capacity, are submitted to fertility-sparing treatment. They undergo either cervix conization or trachylectomy (simple or radical) in combination with pelvic lymphadenectomy. Urinary, lymphatic drainage and menstrual disorders present usually after trachylectomy. Cervical stenosis is the most common complication. Postoperative infertility and adverse perinatal outcomes following radical trachylectomy, are usual clinical challenges.

Women with cervical cancer stage I and II, without lymph nodes metastasis, are submitted to hysterectomy with pelvic lymphadenectomy. The radicality of hysterectomy depends on prognostic factors. Bleeding, gastrointestinal, urologic and pelvic nerve damage are the major intraoperative complications. The commonest postoperative complications are urinary dysfunction, lymphedema, fistula formation and compromised sexual function. Radical hysterectomy with nerve sparing decreases the postoperative morbidity and improves the patients` quality of life.

Patients with cervical cancer stage IVA (primary or recurrent neoplasm), without tumor expansion to the pelvic wall or the lymph nodes, are possible candidates for pelvic exenteration. It is a major surgical operation, with total survival rate 50%, when free-of-disease surgical margins are achieved. The overall incidence of postoperative complications is about 51-81%. Major gastrointestinal and urological disorders represent the 22-32% of all complication.

Εισαγωγή

Η λοίμωξη από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) αποτελεί τη συνηθέστερη σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη παγκοσμίως. Κάθε χρόνο περίπου 500.000 γυναίκες διαγιγνώσκονται με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας παγκοσμίως. Εξαιτίας της έγκαιρης διάγνωσης και της αποτελεσματικής θεραπείας, η πενταετής επιβίωση φτάνει το 71% περίπου. Η συμβολή της κωνοειδούς εκτομής, με την αφαίρεση της προσβεβλημένης περιοχής από προδιηθητική νόσο, είναι καθοριστική στη επέκταση και περαιτέρω εξέλιξη της νόσου.

Η διατήρηση της γονιμότητας σε γυναίκες με πρώιμο στάδιο καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, οι οποίες επιθυμούν να τεκνοποιήσουν, αποτελεί μια σύγχρονη πρόκληση. Η συντηρητική αντιμετώπιση εφαρμόζεται εκλεκτικά, σε συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών. Η παρακολούθηση των γυναικών αυτών πραγματοποιείται από εξειδικευμένη ομάδα επιστημόνων, προκειμένου να επιτευχθεί η σύλληψη, να αποφευχθούν και να αντιμετωπιστούν τα περιγεννητικά συμβάματα.

Η κοιλιακή ριζική υστερεκτομή συνοδευόμενη από πυελική λεμφαδενεκτομή αποτελεί εδώ και δεκαετίες την επέμβαση εκλογής. Οι περιεγχειρητικές επιπλοκές ανήκουν το λεμφοίδημα, οι διαταραχές κένωσης του εντέρου και της ουροδόχου κύστης, η σεξουαλική δυσλειτουργία και η συνολική επίπτωση στη ποιότητα ζωής των γυναικών. Με την εξέλιξη των χειρουργικών τεχνικών και ιδίως της λαπαροσκοπικής, οι ελάχιστα παρεμβατικές τεχνικές φαίνεται πως επιτυγχάνουν την ίδια χειρουργική ριζικότητα, διατηρώντας παρόμοια ογκολογική ασφάλεια.

5. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

5.1 Μορφολογική ανατομία τραχήλου μήτρας

Ο τράχηλος της μήτρας είναι ένα ινομυώδες όργανο, κυλινδρικού σχήματος. Αποτελεί το κατώτερο ένα τρίτο της μήτρας και προβάλλει μέσα στον κόλπο, σχηματίζοντας του θόλους¹. Με την πρόσφυση του κόλπου, διακρίνεται στην υπερκοιλιακή και την ενδοκοιλιακή μοίρα. Ο τράχηλος έχει μήκος 4εκ και διάμετρο 3εκ περίπου¹. Οι άτοκες και οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν συνήθως μικρότερο μήκος τραχήλου σε σύγκριση με τις πολυτόκες και τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, αντίστοιχα¹.

Η υπερκοιλιακή μοίρα καλύπτεται στην πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια από περιτόναιο. Προσθίως σχετίζεται με την ουροδόχο κύστη, μέσω του κυστεοτραχηλικού κοιλώματος, οπισθίως με το ορθό, μέσω του ευθυκολοεικού κοιλώματος και στα πλάγια χείλη με τους πλατείς συνδέσμους και τα παραμήτρια. Επί τα εκτός των πλάγιων χειλέων, σε απόσταση 1,5 εκ περίπου από τη μήτρα, χιάζεται η μητριάια αρτηρία με τον σύστοιχο ουρητήρα.

Η ενδοκοιλιακή μοίρα είναι κωνοειδούς σχήματος, ορατή κατά την εξέταση με κολποδιαστολέα και ψηλαφητή κατά τη γυναικολογική εξέταση. Το έξω τραχηλικό στόμιο είναι στρογγυλό με διάμετρο 4mm περίπου στις άτοκες γυναίκες, ενώ στις πολυτόκες είναι σχισμοειδές, διαμέτρου 6mm περίπου.

Το τραχηλικό στρώμα αποτελείται από πυκνό ινομυώδη ιστό, εντός του οποίου εντοπίζεται ένα σύνθετο πλέγμα αιμοφόρων αγγειακών, λεμφαγγειακών και νευρικών σχηματισμών¹. Η αρτηριακή αιμάτωση του τραχήλου προέρχεται από τις μητριάιες αρτηρίες, κλάδοι των έσω λαγόνιων αρτηριών. Οι τραχηλικοί κλάδοι των μητριάιων αρτηριών, κατέρχονται κατά μήκος του τραχήλου στη 3^η και 9^η ώρα¹. Το φλεβικό δίκτυο πορεύεται παράλληλα προς το αρτηριακό και καταλήγει στις έσω λαγόνιες φλέβες. Τα λεμφαγγεία, τα οποία εντοπίζονται εντός του παραμητρίου παροχετεύουν προς τους κοινούς, έσω και έξω λαγόνιους λεμφαδένες καθώς και τους λεμφαδένες του θυροειδούς βόθρου¹.

Τέλος, η νεύρωση του τραχήλου προέρχεται από το υπογάστριο πλέγμα. Ο ενδοτράχηλος εμφανίζει περισσότερες αισθητικές νευρικές απολήξεις, σε σύγκριση με τον εξωτράχηλο¹. Γι' αυτό και διαδικασίες, όπως η βιοψία, ο καυτηριασμός και η κρυοθεραπεία φαίνεται να είναι καλά ανεκτές από τις περισσότερες γυναίκες. Επιπλέον, στον ενδοτράχηλο εντοπίζονται συμπαθητικές και παρασυμπαθητικές νευρικές ίνες. Αυτό εξηγεί την περιστασιακή εμφάνιση παρασυμπαθητικοτονικής αντίδρασης κατά τη μηχανική διαστολή του τραχήλου¹.

5.2 Επιθήλιο τραχήλου μήτρας, κυλινδροπλακώδης συμβολή και ζώνη μετάπλασης

Ο ενδοτραχηλικός αυλός καλύπτεται από μονόστιβο, βλεννοπαραγωγό, αδενικό επιθήλιο. Το επιθήλιο είναι κυλινδρικό και καταδύεται σε κρύπτες εντός του ενδοτραχηλικού στρώματος, καταλαμβάνοντας βάθος 0,5 – 1εκ². Κάτω από τα αδενικά κύτταρα, εντοπίζεται μία στιβάδα από εφεδρικά, αποδιαφοροποιημένα, κυλινδρικά κύτταρα, από τα οποία ξεκινά η διαδικασία της πλακώδους μετάπλασης.

Η ενδοκολπική μοίρα του τραχήλου καλύπτεται από πολύστιβο, πλακώδες, μη κερατινοποιημένο επιθήλιο, το οποίο μπορεί να είναι γνήσιο ή μεταπλαστικό^{1,2}. Η περιοχή στην οποία το γνήσιο πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο μεταπίπτει απότομα σε μονόστιβο κυλινδρικό ονομάζεται αρχική γραμμή μετάπτωσης ή κυλινδροπλακώδης συμβολή (original squamocolumnar junction SCJ). Στο όριο αυτό εντοπίζεται ένας αριθμός εφεδρικών εμβρυονικών κυττάρων, τα οποία φαίνεται ότι συμβάλλουν στη τραχηλική μεταπλασία και τη μεταγενέστερη καρκινογένεση^{1,2}.

Fig. 2.16. Epithelial components of the transformation zone.

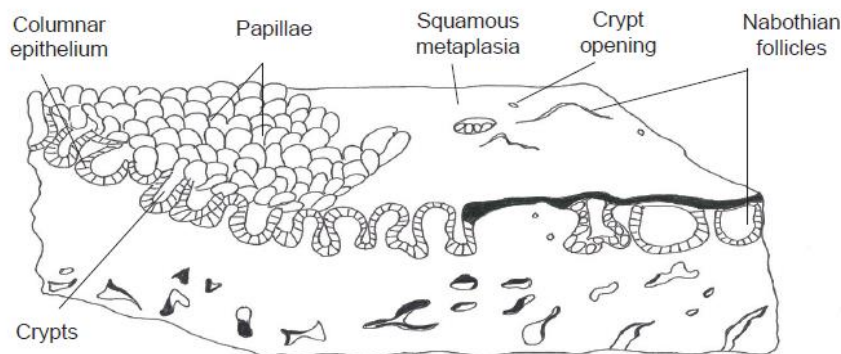
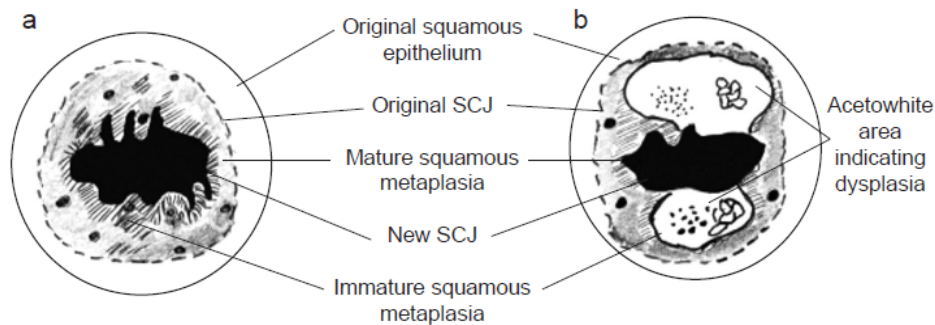


Fig. 2.17. (a) Schematic diagram of the normal transformation zone. (b) Schematic diagram of the abnormal or atypical transformation zone harbouring dysplasia. SCJ, squamocolumnar junction.

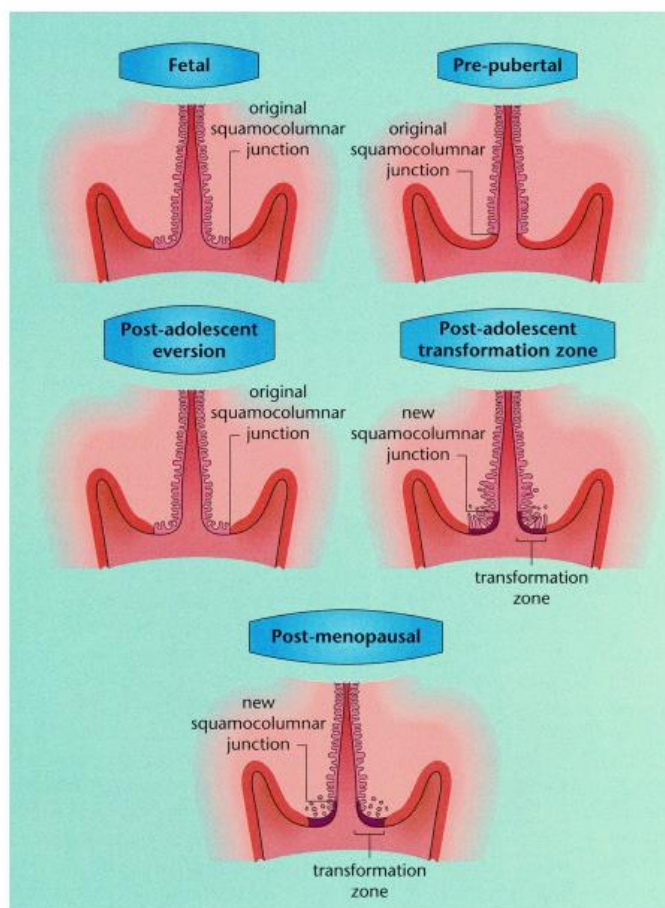


Colposcopy and treatment of cervical precancer. Water Prendiville, Rengaswamy Sankaranarayanan. Technical Publication No45, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization.

Η κυλινδροπλακώδης συμβολή εμφανίζει διαφορετική εντόπιση ανάλογα με την ηλικία της γυναίκας, το ορμονικό status, τη λήψη αντισυλληπτικών σκευασμάτων και τους μαιευτικούς τραυματισμούς. Κατά τη παιδική ηλικία και την εμμηνόπαυση εντοπίζεται μέσα στον ενδοτράχηλο. Κατά την ενήβωση και την πρώτη κύηση, το κυλινδρικό επιθήλιο επεκτείνεται προς τον εξωτράχηλο, μετακινώντας την SCJ προς τη περιφέρεια ^{1,2}.

Υπό την επίδραση των οιστρογόνων, το πλακώδες επιθήλιο παράγει περισσότερο γλυκογόνο, το οποίο μεταβολίζεται από τους λακτοβάκιλους σε γαλακτικό οξύ, δημιουργώντας έτσι ένα όξινο περιβάλλον². Το όξινο περιβάλλον αποτελεί το έναυσμα για τη μεταπλασία της SCJ. Η φυσιολογική αυτή διαδικασία έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση του κυλινδρικού επιθηλίου από ώριμο πλακώδες επιθήλιο. Η διαδικασία της μεταπλασίας έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία της SCJ, ώστε τελικά να σχηματίζεται η ζώνη μετάπλασης (transformation zone, TZ), δηλαδή η περιοχή μεταξύ της αρχικής και της νέας SCJ¹. Η ζώνη μετάπλασης διαφέρει από το γνήσιο πλακώδες επιθήλιο, καθώς εμφανίζει αδένια και κύστες Naboth².

Fig. 2.12. Development of the transformation zone from fetal life to postmenopausal life.



Colposcopy and treatment of cervical precancer. Water Prendiville, Rengaswamy Sankaranarayanan. Technical Publication No45, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization.

Κατά τη μετάβαση της γυναίκας από την αναπαραγωγική στη περιεμμηνόπαυσιακή και μετεμμηνόπαυσιακή περίοδο, ο ατροφικός τράχηλος συρρικνώνεται, με αποτέλεσμα η νέα SCJ να μετατοπίζεται προς το έξω τραχηλικό στόμιο και το ενδοτραχηλικό κανάλι^{1,2}.

5.3 HPV λοίμωξη

Η λοίμωξη από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) αποτελεί τη συνηθέστερη σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη παγκοσμίως. Μάλιστα, υπολογίστηκε πως το 2007 περίπου 291 εκατομμύρια γυναίκες παγκοσμίως ήταν θετικές στον HPV ιό, ενώ υπολογίζεται ότι μέχρι το 2025 ο αριθμός των μολυσμένων γυναικών θα αυξηθεί κατά 5% περίπου³. Επιπρόσθετα, έχει βρεθεί πως, παγκοσμίως, το 8,6% των καρκίνων σε γυναίκες και το 0,8% των καρκίνων σε άνδρες, που διαγιγνώσκονται ετησίως, οφείλεται σε HPV λοίμωξη⁴.

Όσον αφορά τα επιδημιολογικά δεδομένα στην Ελλάδα (Βλ. Παράρτημα), η συνολική επίπτωση της HPV λοίμωξης είναι 43,9%, με τους τύπους υψηλού κινδύνου να ευθύνονται για το 31,3%. Από τους πλέον καρκινογόνους τύπους, ο HPV16 είναι ο περισσότερο συχνός, ακολουθούμενος από τους HPV51 και HPV31⁵.

Οι ενεργοί σεξουαλικά άνδρες και γυναίκες θα μολυνθούν από HPV, τουλάχιστον μία φορά στη ζωή τους, χωρίς απαραίτητα να αναπτύξουν βλάβες³. Η λοίμωξη είναι περισσότερο συχνή σε έφηβους και νεαρούς άνδρες και γυναίκες κάτω των 25 ετών³. Ο επιπολασμός της λοίμωξης, ανεξάρτητα από τον τύπο του ιού, ελαττώνεται όσα αυξάνεται η ηλικία των γυναικών². Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί μια δεύτερη αύξηση της συχνότητας σε ηλικίες άνω των 45 ετών, το οποίο ίσως οφείλεται σε αναζωπύρωση παλαιών λοιμώξεων που βρίσκονταν σε λανθάνουσα κατάσταση².

Η επίπτωση της HPV μόλυνσης, σε άνδρες και γυναίκες, είναι υψηλότερη στις αναπτυσσόμενες χώρες. Οι χώρες εκείνες χαρακτηρίζονται από: έλλειψη βασικών συνθηκών υγιεινής, πτωχή θρέψη, μειωμένη πρόσβαση στις παροχές υγείας και χαμηλή εμβολιαστική κάλυψη, χαμηλό οικονομικό και εκπαιδευτικό επίπεδο και απουσία σεξουαλικής διαπαιδαγώγησης³.

Οι θηλωματοϊοί αποτελούνται από ένα μόριο DNA διπλής έλικας και προκαλούν επιθηλιακές αλλοιώσεις στο δέρμα και τους βλεννογόνους. Προσβάλλουν τον άνθρωπο και άλλα θηλαστικά, όπως επίσης ερπετά και πτηνά. Ο κάθε συγκεκριμένος τύπος εμφανίζει αποτελούνται υψηλού βαθμού εκλεκτικότητα όσον αφορά το είδος του ξενιστή που προσβάλλει. Μέχρι στιγμής έχουν αναγνωριστεί περίπου 200 τύποι ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων, 40 εκ των οποίων μεταδίδονται με τη σεξουαλική επαφή.

Σύμφωνα με τη Διεθνή Υπηρεσία για την Έρευνα του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer – IARC), οι HPV τύποι ταξινομούνται σε κατηγορίες με βάση τη καρκινογενετική τους δράση στον άνθρωπο. Στους υψηλού κινδύνου τύπους (HR-HPV) ανήκουν οι ιοί: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 και 59⁶.

Ο ιός HPV έχει συσχετιστεί με ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων. Στις καλοήθειες κλινικές εκδηλώσεις της HPV μόλυνσης ανήκουν τα οξυτενή κονδυλώματα, τα οποία σε ποσοστό 90% περίπου οφείλονται στους τύπους 6 και 11². Οι τελευταίοι είναι συνήθως η αιτία της υποτροπιάζουσας λαρυγγικής θηλωμάτωσης, που προσβάλλει κυρίως παιδιά και νεαρούς ενήλικες. Οι HPV13 και HPV32 είναι υπεύθυνοι για την ανάπτυξη της Εστιακής Επιθηλιακής Υπερπλασίας του Heck, μιας σπάνιας καλοήθους νόσου που χαρακτηρίζεται από τη παρουσία πολυάριθμων, μικρών οζιδίων ή βλατίδων, ανώμαλης επιφάνειας στο βλεννογόνο του στόματος⁷.

Οι hr-HPV ιοί μπορούν να προκαλέσουν νεοπλασίες του πρωκτογεννητικού σωλήνα: ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (τραχήλου, αιδοίου, πρωκτού) και καρκίνο (τραχήλου, αιδοίου, κόλπου και πρωκτού). Τα τελευταία χρόνια, έχει παρατηρηθεί σημαντική αύξηση των περιστατικών καρκίνου κεφαλής – τραχήλου, κ ιδιαίτερα στην ανατομική περιοχή του στοματοφάρυγγα, τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες, που σχετίζεται με κάποιον από τους hr-HPV τύπους. Μάλιστα, σε ποσοστό 80% αυτών των περιπτώσεων έχει ανιχνευθεί ο HPV16⁸.

Classification	HPV types
Group 1 Carcinogenic (high-risk)	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Group 2A Probably carcinogenic (high-risk)	68
Group 2B Possibly carcinogenic (intermediate risk)	26, 53, 66 ^a , 67, 70, 73, 82
Group 2B Unknown risk ^b	30, (34), 69, (85), 86, (97)
Group 3 Low-risk	6, 11, 40, 42, 43, (44), 54, 61, (71), (72), 81, 89, 90 ^c
Not included in IARC 2012 classification (unknown risk/ low-risk)	HPV 74, 83, 87, 91

HPV types included in the Luminex-assay, combined and grouped according to IARC 2012 risk classification. HPV types in brackets are not included in the Luminex-assay.

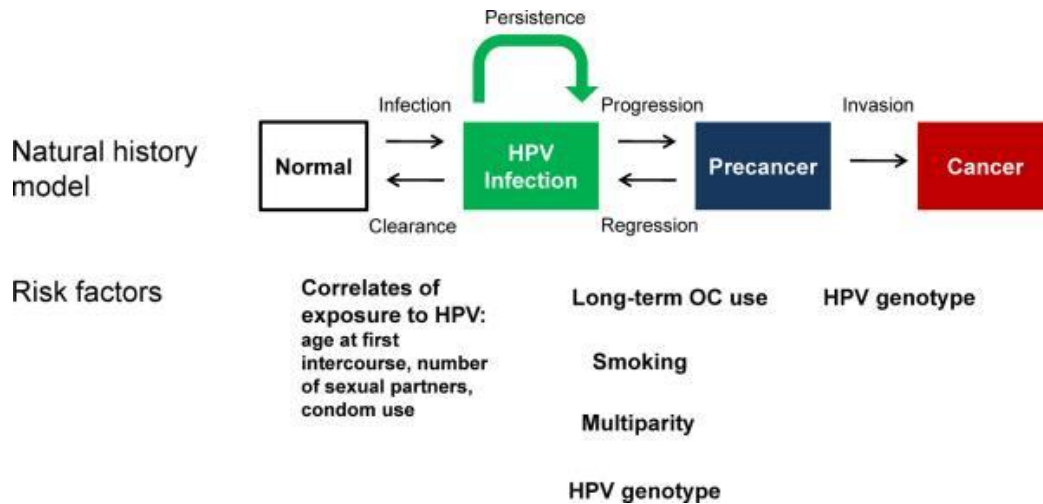
^aClassified as carcinogenic (high-risk) in IARC 2007

^bClassified in this group based on their phylogenetic analogy to HPV types with sufficient or limited evidence of carcinogenicity.

^cNot specified in IARC 2012.

Φυσική πορεία HPV λοίμωξης στον τράχηλο της μήτρας

Το πιο επικρατές μοντέλο της HPV μόλυνσης⁹, σύμφωνα με το οποίο εξηγείται η διαδικασία της καρκινογένεσης στον τράχηλο της μήτρας, περιγράφεται στη παρακάτω εικόνα:



Φυσική ιστορία της HPV λοίμωξης στο τράχηλο της μήτρας⁹

Σύμφωνα με αυτό, ισχύουν τα εξής^{1,2}:

- Μέσω της σεξουαλικής επαφής, πραγματοποιείται μετάδοση κάποιου στελέχους του ιού HPV. Σε ορισμένα άτομα, τη μόλυνση ακολουθεί εμμένουσα λοίμωξη, η οποία οδηγεί σε προκαρκινωματώδεις βλάβες. Οι αλλοιώσεις αυτές μπορεί να εξελιχθούν σε διηθητικό καρκίνο.
- Έχει υπολογιστεί, από το σύνολο των HPV λοιμώξεων, μόνο το 10% θα αποτελέσουν εμμένουσες λοιμώξεις, οι μισές εκ των οποίων θα οδηγήσουν σε προκαρκινωματώδεις και καρκινωματώδεις βλάβες στον τράχηλο της μήτρας.
- Η παρουσία HPV λοίμωξης αποτελεί απαραίτητη, αλλά όχι ικανή, προϋπόθεση για την εμφάνιση προδιηθητικών και διηθητικών βλαβών. Άλλοι παράγοντες κινδύνου, εκτός από το στέλεχος του HPV ιού, που επιδρούν στην παραπάνω διαδικασία της καρκινογένεσης είναι οι εξής: η ηλικία έναρξης σεξουαλικής δραστηριότητας, οι πολλαπλοί σύντροφοι, το κάπνισμα, η πολυτοκία, και η ορμονική αντισύλληψη.

5.4 Προκαρκινικές βλάβες τραχήλου μήτρας

Οι προκαρκινικές βλάβες του τραχήλου της μήτρας εμφανίζονται όταν ο HPV ιός προσβάλλει το μεταπλαστικό επιθήλιο, κατά τη διαδικασία της πλακώδους μετάπλασης του κυλινδρικού επιθηλίου¹. Η λοίμωξη ξεκινά από τα εφεδρικά, αδιαφοροποίητα κύτταρα της βασικής στιβάδας, στη ζώνη μετάπτωσης, και οδηγεί προοδευτικά στην εμφάνιση της τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (CIN).

Άλλοι παράγοντες κινδύνου που επιδρούν στην εμφάνιση προ-καρκινικών αλλοιώσεων είναι το κάπνισμα, η πτωχή διατροφή, η μικρή ηλικία έναρξης σεξουαλικής δραστηριότητας, οι πολλαπλοί σύντροφοι, η μακρόχρονη λήψη αντισυλληπτικών σκευασμάτων και η ανοσοανεπάρκεια¹.

Η ανίχνευση των προκαρκινικών αλλοιώσεων, και κατ' επέκταση η δευτερογενής πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, γίνεται με τη κυτταρολογική εξέταση τραχηλικού επιχρίσματος, σε συνδυασμό με το HPV testing².

5.4.1 Κυτταρολογική εξέταση τραχηλικού επιχρίσματος

Η κυτταρολογική εξέταση του τραχηλικού επιχρίσματος μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με τη συμβατική κυτταρολογία (τεστ Παπανικολάου) είτε με τη κυτταρολογία υγρής φάσης, που αποτελεί εξέλιξη της συμβατικής κυτταρολογίας. Η κυτταρολογική εξέταση, δεν αποτελεί μέθοδο διάγνωσης, αλλά εργαλείο πληθυσμιακού ελέγχου, που έχει ως στόχο να καταδείξει τις γυναίκες εκείνες που κινδυνεύουν να αναπτύξουν καρκίνο τραχήλου. Η μέθοδος εμφανίζει χαμηλή ευαισθησία (35-51%) και υψηλή ειδικότητα (90-98%)².

Η κυτταρολογία υγρής φάσης φαίνεται να υπερτερεί σε σχέση με τη συμβατική κυτταρολογία όσον αφορά: α. το ποσοστό μη ικανοποιητικών δειγμάτων β. τη μείωση του χρόνου διάγνωσης κατά 30% και γ. τη διατήρηση υλικού με στόχο την εκτέλεση συμπληρωματικών εξετάσεων. Ωστόσο, φαίνεται ότι δεν υπερτερεί σημαντικά όσον αφορά την ανίχνευση υψηλόβαθμων αλλοιώσεων και την ανίχνευση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας¹⁰.

Τα αποτελέσματα της κυτταρολογικής εξέτασης δίδονται με βάση το αναθεωρημένο σύστημα κατάταξης Bethesda (2014), το οποίο παρατίθεται στο Παράρτημα της Διπλωματικής Εργασίας¹¹.

Με βάση το παραπάνω σύστημα¹¹, είναι δυνατόν να προκύψουν οι εξής παθολογικές διαγνώσεις από το πλακώδες και το κυλινδρικό επιθήλιο:

1. Άτυπα πλακώδη κύτταρα (Atypical squamous cells)
 - 1α. Άτυπα πλακώδη κύτταρα απροσδιοριστου σημασίας (Atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US))
 - 1β. Άτυπα πλακώδη κύτταρα χωρίς να μπορεί να αποκλειστεί η υψηλόβαθμη

- αλλοίωση (Atypical squamous cells – cannot exclude HSIL (ASC-H))
2. Χαμηλού Βαθμού Ενδοεπιθηλιακή Βλάβη (Low grade squamous intraepithelial lesion (LGSIL or LSIL))
 3. Υψηλού Βαθμού Ενδοεπιθηλιακή Βλάβη (High grade squamous intraepithelial lesion (HGSIL or HSIL))
 4. Θετικό Για Κακοήθεια , Πλακώδες Καρκίνωμα (Squamous cell carcinoma)
 5. Άτυπα Αδενικά Κύτταρα Χωρίς Έτερο Προσδιορισμό (Atypical Glandular Cells not otherwise specified (AGC-NOS))
 6. Άτυπα Αδενικά Κύτταρα , Ύποπτα Για Αδενοκαρκίνωμα In Situ ή Καρκίνο (Atypical Glandular Cells, suspicious for AIS or cancer (AGC-neoplastic))
 7. Αδενοκαρκίνωμα In Situ (Adenocarcinoma in situ (AIS))

5.4.2 HPV DNA Test

Η χρήση του hrHPV test έχει εγκατασταθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια και στοχεύει στον εντοπισμό της παρουσίας του ιού, και όχι στον έλεγχο παρουσίας κυτταρικών αλλαγών, όπως προσφέρει η κυτταρολογία. Συγκεκριμένα, ελέγχει τη παρουσία υψηλού κινδύνου τύπων HPV (16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68)¹². Η χρήση του στηρίζεται στην άποψη ότι αν και οι περισσότερες HPV λοιμώξεις είναι παροδικές (αυτοίαση), Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις ο ιός παραμένει , με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο κίνδυνος για μελλοντική ανάπτυξη τραχηλικής δυσπλασίας⁶.

Από το 2014, με έγκριση του FDA, χρησιμοποιείται ως πρωτογενές εργαλείο screening για γυναίκες ηλικίας 25-65 ετών¹². Η χρήση του συστήνεται στις εξής τρεις περιπτώσεις:

- 1) Cotesting: λήψη κυτταρολογίας και HPV testing κατά την εξέταση
- 2) Triage: συμπληρωματικά του τεστ Παπανικολάου σε περίπτωση ASCUS. Εάν επιβεβαιωθεί λοίμωξη από hrHPV, ακολουθεί περαιτέρω έλεγχος με κολποσκόπηση
- 3) Primary HPV screening: για έλεγχο ρουτίνας σε γυναίκες ηλικίας 30 ετών και άνω. Σε hrHPV θετικό αποτέλεσμα, πραγματοποιείται κυτταρολογία τραχηλικού επιχρίσματος.
- 4) Post-treatment follow up: σε συνδυασμό με κολποσκοπικό έλεγχο σε γυναίκες που έχουν λάβει θεραπεία, με στόχο τον εντοπισμό υπολειπόμενης νόσου

5.4.3 Screening Καρκίνου Τραχήλου της Μήτρας

Με βάση τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας (ΕΜΓΕ) για τον πληθυσμιακό έλεγχο έναντι του καρκίνου του τραχήλου, εφαρμόζονται τα εξής⁶:

- Ο έλεγχος θα πρέπει να ξεκινάει με τη συμπλήρωση του 21ου έτους της ηλικίας μιας γυναίκας.
- **21-30 ετών**: κυτταρολογική εξέταση κάθε 3 χρόνια
- **30-65 ετών**: κυτταρολογική εξέταση + HPV DNA κάθε 3 χρόνια
- Ο έλεγχος διακόπτεται σε ηλικία **65 ετών** εφόσον: υπάρχουν τουλάχιστον 3 αρνητικές εξετάσεις τη τελευταία δεκαετία, η τελευταία εκ των οποίων τη τελευταία 5τία
- Γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε ολική υστερεκτομή:
 - αν δεν έχουν εμφανίσει ποτέ CIN2+ αλλοίωση, ο έλεγχος σταματά
 - αν έχουν εμφανίσει CIN2+ αλλοίωση → έλεγχος (κυτταρολογική εξέταση) συνεχίζεται έως και 20 χρόνια μετά τη πάροδο της αλλοίωσης ή τη υστερεκτομή

5.4.4 Κολποσκόπηση

Ο παραπάνω πληθυσμιακός έλεγχος έχει ως στόχο να αναδείξει τις γυναίκες εκείνες που χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης και πρέπει να παραπεμφθούν για κολποσκόπηση, ώστε να εξετασθεί η ύπαρξη ή όχι διηθητικής νόσου². Η κολποσκοπική παρατήρηση δίνει τη δυνατότητα διάκρισης μεταξύ του φυσιολογικού και παθολογικού επιθηλίου, καθώς και τη δυνατότητα λήψης άμεσης βιοψίας.

Σύμφωνα με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας (ΕΜΓΕ), κολποσκόπηση πρέπει να διενεργείται στις ακόλουθες περιπτώσεις¹³:

1. Μη ικανοποιητική κυτταρολογία (π.χ. λόγω αίματος ή φλεγμονής)
 - Επανάληψη κυτταρολογίας σε 3 μήνες → αν πάλι μη ικανοποιητική → κολποσκόπηση
 - Αν μαζί με την κυτταρολογία έχει πραγματοποιηθεί HPV testing (co-testing),
 - Αν το HPV (-) → επανάληψη της κυτταρολογίας σε 3 μήνες
 - Αν το HPV (+) → κολποσκόπηση
2. Ανεπαρκής κυτταρολογία (επίχρισμα που δεν περιέχει ενδοτραχηλικά ή μεταπλαστικά κύτταρα)

- Αν <25 ετών ή >25 ετών με HPV (-) → καμία περαιτέρω ενέργεια
 - Αν >25 ετών με HPV (+) → (βλ. Περίπτωση 3)
3. Κυτταρολογία (-) + HPV (+)
 - Επανάληψη Cotesting σε 1 έτος ή
 - Γονοτύπηση για υπότυπους HPV 16/18 → αν (+) για HPV 16/18 → κολποσκόπηση
 4. Χαμηλόβαθμη κυτταρολογία (LSIL)
 - Αν HPV (-) → επανάληψη cotesting σε 1 έτος → αν κάποιο από αυτά (+) → κολποσκόπηση
 - Αν HPV (+) → κολποσκόπηση
 5. ASC-US κυτταρολογία
 - Αν HPV (+) → κολποσκόπηση
 - Αν HPV (-) → καμία περαιτέρω ενέργεια
 6. Υψηλόβαθμη κυτταρολογία (HSIL ή ASC-H)
 7. Άτυπα αδενικά κύτταρα (AGC) ή αδενοκαρκίνωμα in situ (AIS) (+κλασματική απόξεση μήτρας)

Το κολποσκόπιο είναι ένα διοπτρικό μικροσκόπιο, το οποίο μέσω των πολλαπλών μεγεθύνσεων και τη χρήση ειδικών φίλτρων και διαλυμάτων (διάλυμα οξικού οξέος, διάλυμα Lugol's), μας επιτρέπει να εξετάζουμε λεπτομερώς το δέρμα και τους βλεννογόνους. Κατά τη διάρκεια της κολποσκόπησης, εξετάζονται η αρχιτεκτονική και η αγγείωση του τραχηλικού επιθηλίου, καθώς και η σύνθεση του υποκείμενου στρώματος. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στη παρατήρηση της γραμμής μετάπτωσης και της ζώνης μετάπλασης.

Τα αποτελέσματα της κολποσκοπικής εξέτασης δίδονται με βάση το αναθεωρημένη ορολογία που προτάθηκε από την IFCPC (The International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy, 2011)¹⁴ (βλ. Παράρτημα).

Ο κολποσκοπικός έλεγχος αποτελεί μια ποιοτική και υποκειμενική εξέταση, που εξαρτάται από την οπτική οξύτητα και την εξειδίκευση του εξεταστή.

Χαρακτηρίζεται από χαμηλή ευαισθησία, με μεγάλο ποσοστό σφάλματος από δειγματοληπτικές βιοψίες και υψηλό βαθμό διαφωνίας μεταξύ των κολποσκοπών (~35-65%) στην εκτίμηση της περιοχής ύπαρξης της αλλοίωσης, άρα και της περιοχής που πρέπει να ληφθεί βιοψία².

Συστήνεται η λήψη πολλαπλών στοχευμένων βιοψιών (2-4) από κάθε περιοχή με λευκό επιθήλιο μετά την εφαρμογή του διαλύματος οξικού οξέος. Σε περίπτωση που

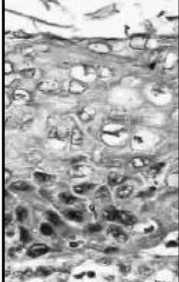
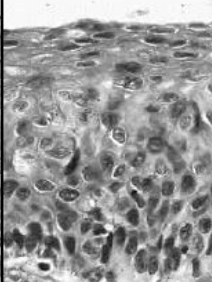
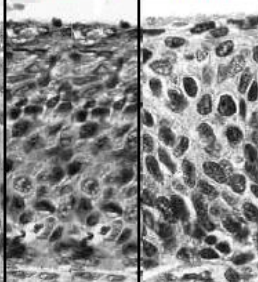
δεν υπάρχουν τέτοιες αλλοιώσεις ή άτυπη αγγείωση, δεν συστήνεται η λήψη βιοψιών¹³.

5.4.5 Λήψη τραχηλικών βιοψιών υπό κολποσκοπικό έλεγχο

Η ορολογία που χρησιμοποιείται από τους παθολογοανατόμους για την ιστολογική εκτίμηση των τραχηλικών βλαβών είναι τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (cervical intraepithelial neoplasia, CIN). Χαρακτηρίζεται από κυτταρική ατυπία και παρουσία μιτώσεων. Ανάλογα με την έκταση που καταλαμβάνει, από τη βάση προς την επιφάνεια του επιθηλίου, διακρίνεται σε:

1. CIN1: χαμηλού βαθμού βλάβη, με αλλοιώσεις στο τριτημόριο του επιθηλίου προς τη βασική στιβάδα.
2. CIN2: σοβαρότερου βαθμού βλάβη, με αλλοιώσεις στα δύο τρίτα του επιθηλίου
3. CIN3: σοβαρού βαθμού βλάβη, με αλλοιώσεις σε όλο το πάχος του επιθηλίου

Σύμφωνα με το σύστημα κατάταξης κατά LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology), το οποίο δημοσιεύτηκε το ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) και το CAP (College of American Pathologists), τα ευρήματα της κυτταρολογικής εξέτασης, αντιστοιχούνται με εκείνα της ιστολογικής εξέτασης¹⁵. Με βάση αυτό, βλάβες CIN1 χαρακτηρίζονται ως LSIL και βλάβες CIN2 ως εξής: αν η ανοσοϊστοχημική χρώση για το p16 είναι θετική, τότε χαρακτηρίζεται ως HSIL, στην αντίθετη περίπτωση ως LSIL.

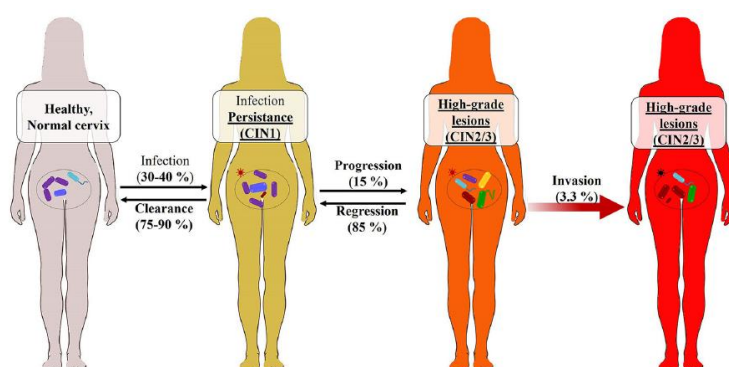
LAST System ^[1]	Cytology	LSIL	HSIL	
	Histology	LSIL	p16 staining should be performed*	HSIL
Bethesda Classification System ^[2]	Cytology	LSIL	HSIL	
	Histology	CIN 1	CIN 2	CIN 3
Previous terminology		Mild dysplasia	Moderate dysplasia	Severe dysplasia Carcinoma in-situ
Histologic images				

Ταξινόμηση τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας κατά LAST¹⁶

Οι CIN αλλοιώσεις είναι δυναμικές καταστάσεις, οι οποίες είναι δυνατόν να υποστραφούν ή να εξελιχθούν σε σοβαρότερες βλάβες και σε διηθητικό καρκίνο. Η

εμμένουσα hr-HPV λοίμωξη, τα παθολογικά κυτταρολογικά ευρήματα, η σεξουαλική επαφή και η πτωχή ανοσιακή απάντηση, είναι κάποιιοι από τους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης διηθητικής τραχηλικής βλάβης.

Όπως φαίνεται στην εικόνα που ακολουθεί, από το σύνολο των γυναικών (90%) που θα εκτεθούν σε κάποιο HVP στέλεχος, το 30-40% θα αναπτύξουν κάποια ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία CIN1³. Από εκείνες, περίπου το 15% θα εξελιχθεί σε CIN2/3, και στη συνέχεια σε διηθητική βλάβη. Στην ίδια μελέτη (Kombe et al), υπήρξε θετική συσχέτιση ανάμεσα στην αφθονία της κολπικής χλωρίδας σε λακτοβάκιλους και την υποστροφή της HPV λοίμωξης³. Αντίθετα, η παρουσία μικροβίων όπως η Gardnerella vaginalis, έχει συσχετιστεί με εξέλιξη της λοίμωξης σε (προ)καρκινωμάτωσης αλλοιώσεις³.



Φυσική πορεία CIN αλλοιώσεων – επίδραση του κολποτραχηλικού μικροβιώματος.

Όπως προκύπτει από επιστημονικές μελέτες, οι CIN1 αλλοιώσεις είναι παροδικές. Οι πλειοψηφία αυτών είτε θα υποστραφεί είτε δε θα εξελιχθεί σε σοβαρότερη βλάβη. Αντίθετα, οι CIN2/3 αλλοιώσεις εξελίσσονται συχνότερα σε καρκινωμάτωσης βλάβες¹. Υπολογίζεται πως ο μέσος χρόνος που χρειάζεται για να εξελιχθούν οι προκαρκινωμάτωσης αλλοιώσεις σε καρκίνο είναι περίπου 10-20 χρόνια.

Στον πίνακα 2.3 φαίνεται ο κίνδυνος για κάθε ιστολογική CIN κατηγορία να υποστραφεί, να παραμείνει ή να εξελιχθεί σε διηθητικό καρκίνο¹. Αντίστοιχα, στον πίνακα 2.4 καταγράφεται ο κίνδυνος για κάθε κυτταρολογική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία να υποστραφεί ή να εξελιχθεί σε διηθητικό καρκίνο¹.

Table 2.3: Regression, persistence and progression probabilities of CIN

CIN category	Regression	Persistence	Progression to CIN 3	Progression to invasive cancer
CIN 1	57%	32%	11%	1%
CIN 2	43%	35%	22%	1.5%
CIN 3	32%	56%	-	12%

Table 2.4: Natural history of SIL

Baseline cytological abnormality	Regression to normal at 24 months	Progression to HSIL at 24 months	Progression to invasive cancer at 24 months
ASCUS	68.2%	7.1%	0.3%
LSIL	47.4%	20.8%	0.2%
HSIL	35.0%	23.4% (persistence)	1.4%

Prendiville W, Sankaranarayanan R. Colposcopy and Treatment of Cervical Precancer. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2017

5.4.6 Κατευθυντήριες Οδηγίες αντιμετώπισης προκαρκινικών βλαβών τραχήλου μήτρας

Για το σχεδιασμό της αντιμετώπισης των προδιηθητικών βλαβών λαμβάνονται υπόψιν τα εξής:

- Ιστολογική και κυτταρολογική διάγνωση – βαθμός διήθησης
Οι CIN1 αλλοιώσεις έχουν υψηλά ποσοστά υποστροφής, σε αντίθεση με τις CIN2/3, οι οποίες έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εξέλιξης σε διηθητικές βλάβες³. Επίσης, πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν το γεγονός ότι CIN1 βλάβες με φυσιολογική κυτταρολογία και είτε HPV16/18 +, είτε εμμένονσα HPV λοίμωξη, έχουν κίνδυνο εξέλιξης σε CIN2 έως 16% και σε CIN3 έως 7,4% στη πενταετία².
- Κολποσκοπικά ευρήματα (ζώνη μετάπλασης, έκταση βλάβης)
- Ηλικία ασθενούς
Αν και ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης είναι αυξημένος στις νεαρές ηλικιακές ομάδες, επιδημιολογικά δεδομένα καταδεικνύουν πως η ετήσια επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στις ηλικίες 20-24 ετών και 25-39 ετών είναι 1,4/100.000 και 14,2/100.000 αντιστοίχως¹⁷.
- Επιθυμία για τεκνοποίηση

Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας (ΕΜΓΕ), θεραπεία ενδείκνυται σε περιπτώσεις CIN2+, ή επίμονου CIN1 για τουλάχιστον 2 χρόνια¹³. Οι παρακάτω συστάσεις στηρίζονται στις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής (ASCCP) και της Βρετανικής (BSCCP) Εταιρείας Κολποσκόπησης και παθολογίας τραχήλου.

1. Αλλοιώσεις \leq CIN1 (μετά από NILM/ASC-US/LSIL κυτταρολογία):
 - Σε γυναίκες ηλικίας κάτω των 25 ετών, συστήνεται επανάληψη της κυτταρολογίας σε ένα έτος.
Σε περίπτωση ASCH/HSIL σε 1 χρόνο, συστήνεται η άμεση διενέργεια κολποσκόπησης.
 - Σε γυναίκες ηλικίας άνω των 25 ετών, συστήνεται η επανάληψη του κυτταρολογικού ελέγχου κ του HPV testing σε ένα έτος.
Σε περίπτωση ASC-US+ ή θετικού HPV test, συστήνεται κολποσκόπηση και περαιτέρω αντιμετώπιση, ανάλογα με τα ευρήματα. Αν το co-testing είναι αρνητικό, η ασθενής επιστρέφει στο testing του γενικού πληθυσμού.
2. Αλλοιώσεις \leq CIN1 (μετά από ASC-H/HSIL κυτταρολογία):
Συστήνεται κυτταρολογία, HPV testing και κολποσκόπηση στους 12 και 24 μήνες. Περαιτέρω αντιμετώπιση σύμφωνα με τα ευρήματα.
Είναι επίσης αποδεκτή και η άμεση διαγνωστική εκτομή της αλλοίωσης σε

περίπτωση ιστολογικής διάγνωσης \leq CIN1 μετά από HSIL κυτταρολογία, σε γυναίκες ηλικίας άνω των 25 ετών.

3. CIN2: Συστήνεται θεραπεία.

- Σε γυναίκες ηλικίας κάτω των 25 ετών συστήνεται θεραπεία ή συντηρητική παρακολούθηση με κυτταρολογικό έλεγχο και κολποσκόπηση στους 6 και 12 μήνες. Αν η κυτταρολογία είναι \geq ASC-H και η ιστολογία CIN2, συστήνεται κυτταρολογία και κολποσκόπηση στους 18 και 24 μήνες.

- Σε γυναίκες ηλικίας άνω των 25 ετών, με επιθυμία τεκνοποίησης στο μέλλον, συστήνεται παρακολούθηση ανά εξάμηνο, για δύο έτη, με κυτταρολογικό έλεγχο, HPV DNA test και κολποσκόπηση.

Σε κάθε περίπτωση που προκύψουν αλλοιώσεις CIN3 συστήνεται θεραπεία.

4. CIN3/AIS: Συστήνεται θεραπεία

5.5 Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

Επιδημιολογία

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί τον 4^ο συχνότερο καρκίνο των γυναικών παγκοσμίως και τον 2^ο συχνότερο καρκίνο των γυναικών στις αναπτυσσόμενες χώρες¹⁸.

Σύμφωνα με τη Διεθνή Υπηρεσία για την Έρευνα του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer – IRCA), υπολογίζεται πως περίπου 530.000 νέα περιστατικά καρκίνου του τραχήλου καταγράφονται ετησίως, η πλειοψηφία των οποίων είναι αποτέλεσμα HPV λοίμωξης⁴. Οι ιοί HPV 16 και 18 ενοχοποιούνται για το 71% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου ετησίως⁴. (Βλ. Παράρτημα) Πάνω από το 85% των νέων περιστατικών που καταγράφονται ετησίως, αφορά τις αναπτυσσόμενες χώρες.

Στην Ελλάδα, υπολογίζεται ότι περίπου 697 νέα περιστατικά καρκίνου του τραχήλου τη μήτρας διαγιγνώσκονται ετησίως¹⁹.

Η μέση ηλικία διάγνωσης της νόσου είναι τα 52 έτη, με τα μισά περίπου περιστατικά να αφορούν γυναίκες ηλικίας κάτω των 35 ετών¹⁸. Με βάση πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα, περίπου το 20,9% των γυναικών στην Ευρώπη, που διαγιγνώσκονται με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, είναι κάτω των 40 ετών. Έτσι, δημιουργείται έντονη ανησυχία ως προς την αντιμετώπιση αυτών των περιστατικών, κυρίως των γυναικών εκείνων που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν. Αξίζει να αναφερθεί πως η μέση ηλικία που τεκνοποιούν οι Ευρωπαϊκές γυναίκες είναι τα 30,1 έτη.

Διάγνωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας μπορεί να γίνει και κατά τη διάρκεια της κύησης. Η επίπτωση της νόσου στις έγκυες γυναίκες υπολογίζεται πως είναι 1 στις 1.200 – 10.000 κυήσεις. Σύμφωνα με επιδημιολογικά δεδομένα, το 1% με 3% των γυναικών που διαγιγνώσκονται με καρκίνο τραχήλου είναι έγκυες ή διανύουν τη περίοδο της λοχείας²⁰.

Κλινική εικόνα

Συχνά τα αρχόμενα στάδια της νόσου είναι ασυμπτωματικά και η διάγνωση πραγματοποιείται σε τυχαίο έλεγχο¹⁸. Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα, που σχετίζονται κυρίως με πιο προχωρημένα στάδια, είναι τα εξής:

- Παθολογικές κολπικές εκκρίσεις
- Ακανόνιστη κολπική αιμόρροια
- Αιμόρροια μετά τη σεξουαλική επαφή
- Οσφυο-ισχιαλγία
- Αιματουρία
- Αιματοχεσία

- Έξοδος ούρων ή κοπράνων από τον κόλπο

Παράγοντες Κινδύνου

Η χρόνια λοίμωξη από hrHPV ιούς σχετίζεται σχεδόν με όλα τα περιστατικά καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Οι παράγοντες κινδύνου είναι οι εξής:

- νεαρή ηλικία έναρξης σεξουαλικής δραστηριότητας
- πολλαπλοί σύντροφοι
- ανοσοκαταστολή (μετά από μεταμόσχευση οργάνων, HIV λοίμωξη)
- σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα
- κάπνισμα
- μακρόχρονη λήψη αντισυλληπτικών

Διάγνωση

Η διάγνωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, πραγματοποιείται λαμβάνοντας υπόψιν τα εξής:

- επισκόπηση, αμφίχειρη γυναικολογική και ορθοκολπική εξέταση
- κυτταρολογική εξέταση κολποτραχηλικού επιχρίσματος
- κολποσκοπική εξέταση
- ιστολογική εξέταση κατευθυνόμενης βιοψίας
- κωνοειδής εκτομή
- βιοψία ενδοτραχήλου

Ιστοπαθολογία

Οι ιστολογικοί τύποι του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας παρουσιάζονται στον πίνακα που ακολουθεί. Ο καρκίνος εκ πλακωδών κυττάρων αντιπροσωπεύει το 70% του συνόλου των καρκίνων, ενώ το αδενοκαρκίνωμα το 25% ¹⁸.

Τα πλακώδη καρκινώματα διακρίνονται σε κερατινοποιούμενα και μη κερατινοποιούμενα. Τα κερατινοποιούμενα είναι υψηλής ή μέτριας διαφοροποίησης και αποτελούνται από μεγάλα καρκινικά κύτταρα. Τα μη κερατινοποιούμενα είναι χαμηλής διαφοροποίησης και αποτελούνται από μικρά ή μεγάλα καρκινικά κύτταρα.

Ο πιο συχνός τύπος αδενοκαρκινώματος είναι το βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα. Αναγνωρίζονται τρεις βαθμοί ενδοτραχηλικού καρκινώματος – υψηλής, μέτριας και χαμηλής διαφοροποίησης

Squamous cell carcinoma

- Microinvasive squamous cell carcinoma
- Invasive squamous cell carcinoma
 - Keratinising*
 - Non-keratinising*
- Verrucous carcinoma
- Warty (condylomatous) carcinoma
- Papillary squamous cell (transitional) carcinoma
- Lymphoepithelioma-like carcinoma

Adenocarcinoma

- Mucinous adenocarcinoma
 - Endocervical type*
 - Intestinal type*
 - Signet ring type*
- Endometrioid adenocarcinoma
 - Endometrioid adenocarcinoma with squamous metaplasia*
- Clear cell adenocarcinoma
- Minimal deviation adenocarcinoma
 - Endocervical type (adenoma malignum)*
 - Endometrioid type*
- Serous adenocarcinoma
- Mesonephric carcinoma
- Well-differentiated villoglandular adenocarcinoma

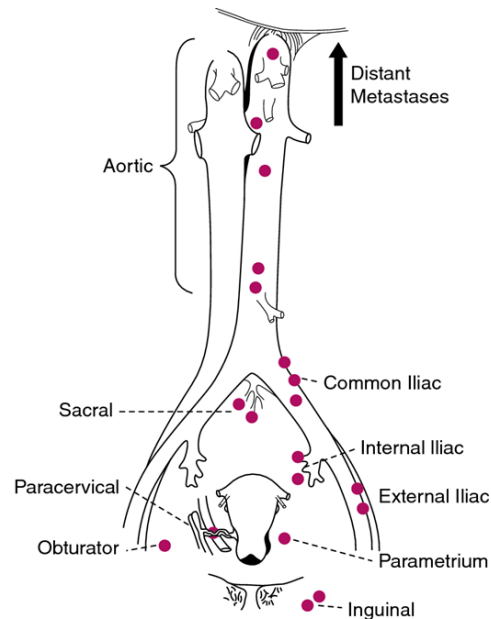
Other epithelial tumours

- Adenosquamous carcinoma
- Glassy cell carcinoma*
- Mucoepidermoid carcinoma*
- Adenoid cystic carcinoma
- Adenoid basal carcinoma
- Neuroendocrine carcinoma
 - Carcinoid-like tumour*
 - Small cell carcinoma*
- Undifferentiated carcinoma

Cheah PL, Looi LM. Carcinoma of the uterine cervix: a review of its pathology and commentary on the problem in Malaysians. *Malays J Pathol.* 1999 Jun;21(1):1-15.

Τρόποι μετάστασης

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας μεθίσταται αιματογενώς, λεμφογενώς και κατά συνέχεια ιστών. Οι πιο συχνές αιματογενείς μεταστάσεις είναι στους πνεύμονες, το ήπαρ και τα οστά. Η λεμφογενής επέκταση της νόσου γίνεται από τους πυελικούς λεμφαδένες, στους κοινούς λαγόνιους και στη συνέχεια στους παρααορτικούς. Κατά συνέχεια ιστών, είναι δυνατόν να προσβάλει το σώμα της μήτρας, τα παραμήτρια, την ουροδόχο κύστη, το ορθό και τη περιτοναϊκή κοιλότητα.



Source: Barbara L. Hoffman, John G. Schorge, Karen D. Bradshaw, Lisa M. Halvorsen, Joseph I. Schaffer, Marlene M. Cantor: *Williams Gynecology*, 3rd Edition: www.accessmedicine.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Σταδιοποίηση

Ασθενής με καρκίνο τραχήλου της μήτρας πρέπει να σταδιοποιούνται σύμφωνα με το σύστημα TNM²¹. Η κλινική σταδιοποίηση της νόσου, η οποία πρέπει επίσης να καταγράφεται, πραγματοποιείται κατά FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics)²². Τα παραπάνω συστήματα σταδιοποίησης παρουσιάζονται στο Παράρτημα.

Η TNM σταδιοποίηση είναι αποτέλεσμα²³:

- λήψης λεπτομερούς ιστορικού ασθενούς
- κλινικής εξέτασης (συμπεριλαμβανομένου της εξέτασης της πυέλου και του ορθού)
- πλήρους εργαστηριακού ελέγχου
- απεικονιστικού ελέγχου : διακολπικό ή διορθικό υπερηχογράφημα, μαγνητική τομογραφία, αξονική τομογραφία, ορθοσκόπηση, κυστεοσκόπηση, PET SCAN
 - * Η μαγνητική τομογραφία παρουσιάζει τη καλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα και αποτελεί εξέταση εκλογής για την αξιολόγηση της έκτασης της βλάβης.
- κυτταρολογικών και παθολογοανατομικών ευρημάτων: κολποτραχηλικό επίχρισμα, απόξεση ενδομητρίου-ενδοτραχήλου, κατευθυνόμενη κολποσκοπικά τραχηλική βιοψία, κωνοειδής εκτομή

Η μαγνητική τομογραφία πυέλου είναι η βασική απεικονιστική εξέταση για την εκτίμηση της επέκτασης της νόσου και για τον καθορισμό της περαιτέρω θεραπείας²¹.

Σε πρώιμα στάδια (T1a,T1b1,T2a1) η σταδιοποίηση των πυελικών λεμφαδένων αποτελεί το χρυσό κανόνα για τον υπολογισμό της πρόγνωσης και τον καθορισμό της θεραπείας [εξαιρουμένων T1a1,LVSI(-)]²¹.

		(+) πυελικοί λεμφαδένες	(+) παραορτικοί λεμφαδένες
IA ₁	Μικροσκοπική διήθηση στρώματος, μέγιστο βάθος 3 mm και μέγιστο πλάτος 7 mm	0.5%	0%
IA ₂	Μικροσκοπική διήθηση στρώματος, μέγιστο βάθος 3-5 mm και μέγιστο πλάτος 7 mm	5%	0%
IB ₁	Ορατές βλάβες με μέγιστο διάμετρο όχι μεγαλύτερη από 4 cm	16%	2%
IB ₂	Ορατές βλάβες με μέγιστη διάμετρο μεγαλύτερη από 4 cm		
IIa	Επέκταση στα όνω 2/3 του κόλπου	25%	11%
IIb	Επέκταση στο παραμήτριο	31%	19%

Με βάση τη σταδιοποίηση κατά FIGO (2018), κάθε ασθενής σταδίου I ή II με θετικούς λεμφαδένες, μεταπίπτει στο στάδιο IIIc.

Η παρουσία ή απουσία λεμφαγγειακής συμμετοχής (Lymphovascular Space Invasion – LVSI), θεωρείται σημαντικός παράγοντας κινδύνου και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μεταστατικής νόσου σε γυναίκες με αρχόμενα στάδια καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. LVSI εντοπίζεται στο 3-22% των περιστατικών σταδίου IA1 και στο 11-43% των περιστατικών σταδίου IA2²⁴.

6. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

6.1 Θεραπεία προκαρκινικών βλαβών τραχήλου μήτρας

Η θεραπευτική μέθοδος που ακολουθείται εξατομικεύεται στην κάθε ασθενή. Καθοριστικό ρόλο στο θεραπευτικό σχεδιασμό αποτελούν τα κυτταρολογικά, ιστολογικά και κολποσκοπικά ευρήματα¹. Ωστόσο, οι παράγοντες εκείνοι που λαμβάνονται υπόψιν είναι: η ηλικία της ασθενούς, η επιθυμία για διατήρηση γονιμότητας, η συμμόρφωση στην τακτική παρακολούθηση και follow-up και οι πιθανές θεραπευτικές παρεμβάσεις που έχουν πραγματοποιηθεί¹.

Στις θεραπευτικές επιλογές ανήκουν οι καταστροφικές και αφαιρετικές μέθοδοι.

Καταστροφικές θεραπείες (Ablation)

Οι καταστροφικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται είναι²⁵:

1. Εξάχνωση με laser CO₂:

Εφαρμόζεται laser CO₂ υψηλής ισχύος, του οποίου η δέσμη στοχεύει, υπό κολποσκοπικό έλεγχο, απευθείας στον προς εξάχνωση ιστό. Το υγρό που εμπεριέχεται στους ιστούς, έχει την ικανότητα να απορροφά τη laser ενέργεια και τελικά να πραγματοποιείται ιστική καταστροφή μέσω εξάχνωσης. Το βάθος καταστροφής ελέγχεται με βάση τη διάρκεια έκθεσης στη δέσμη του Laser ενώ με αποεστίαση αυτής επιτυγχάνεται αιμόσταση. Για να είναι αποτελεσματική η τεχνική, συστήνεται καταστροφή της βλάβης σε βάθος 5mm και διάμετρο 8-9mm πάνω στον εξωτράχηλο.

Η Laser εξάχνωση μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για την αντιμετώπιση τραχηλικής στένωσης μετά από κωνοειδή εκτομή²⁶.



2. Κρυοπηξία:

Με τη βοήθεια ειδικής συσκευής, ο τράχηλος καταψύχεται στους -65 με -85°C για περίπου τρία λεπτά. Στη συνέχεια αφήνεται να ξεπαγώσει για πέντε λεπτά και έπειτα η κρυοπηξία επαναλαμβάνεται για άλλα τρία λεπτά. Η πραγματοποίηση της μεθόδου σε δύο χρόνους (double freeze-thaw-freeze technique), συμβάλλει στον ακριβή έλεγχο και την ομοιόμορφη κατανομή της

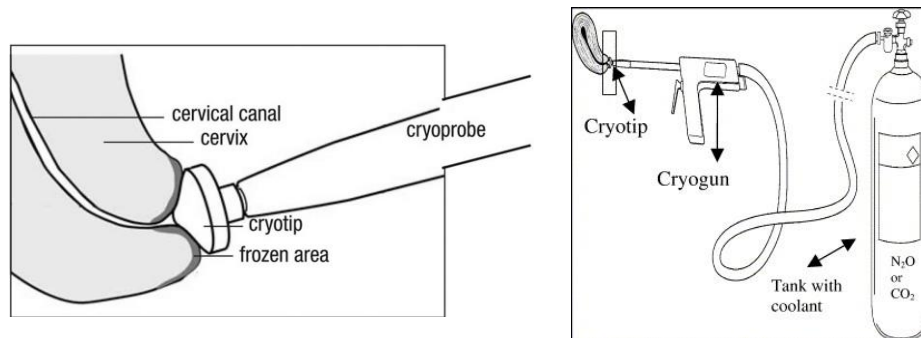
προκαλούμενης βλάβης.

Τα ψυκτικά αέρια που χρησιμοποιούνται είναι το διοξείδιο του άνθρακα (CO₂) και το μονοξείδιο του αζώτου (N₂O). Τα κρυόδια της συσκευής είναι επίπεδα ή έχουν τη μορφή κώνου και ποικίλουν σε διάμετρο (19-25mm).

Έτσι, επιλέγεται εκείνο που ταιριάζει στην εκάστοτε ζώνη μετάπλασης.

Επιθυμητός βάθος καταστροφής 6-7mm.

Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται κυρίως σε γυναίκες με μεγάλη ζώνη μετάπλασης (εκτρόπιο)



3. Ηλεκτροπηξία (diathermocoagulation)

Με τη χρήση ευθείας βελόνας διαθερμίας, εφαρμόζεται θερμότητα, ηλεκτρικά παραγόμενη από ηλεκτροχειρουργική γεννήτρια ισχύος 30-35watts. Με τη τεχνική αυτή εφαρμόζονται θερμοκρασίες έως 300°C. Υπό αυτές τις προϋποθέσεις, η βελόνα εισάγεται πολλές, επαναλαμβανόμενες φορές εντός του τραχηλικού καναλιού, με στόχο τη καταστροφή της ζώνης μετάπλασης. Έτσι, επιτυγχάνεται βάθος ιστικής καταστροφής έως και 1 εκ.

4. Θερμικός καυτηριασμός (cold coagulation, thermal ablation)

Πρόκειται για μέθοδο παρόμοια με την ηλεκτροπηξία, με τη διαφορά ότι στην τελευταία χρησιμοποιούνται υψηλότερες θερμοκρασίες (έως 300°C)²⁵.

Με τη χρήση ειδικής κεφαλής, η οποία θερμαίνεται ηλεκτρικά, εφαρμόζονται θερμοκρασίες 100-120°C πάνω στο τραχηλικό στρώμα¹. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το ενδοκυττάριο υγρό να φτάνει το σημείο βρασμού και τελικά να επέρχεται η κυτταρική καταστροφή. Επιτυγχάνεται ιστική καταστροφή έως 4-7mm σε βάθος.

Η μέθοδος παρουσιάζει παρόμοια ποσοστά επιτυχίας με την κρυοπηξία, και μάλιστα σε μικρότερο χρόνο (εντός δύο λεπτών), με λιγότερα ποσοστά επιπλοκών και χωρίς τη χρήση ψυκτικού αερίου¹.

Fig. 11.4. The Liger thermal coagulator.



Fig. 11.5. The WISAP "cold" coagulator.



Για τις παραπάνω θεραπείες ισχύουν τα εξής

- Η κρυοπηξία και η εξάχνωση με Laser CO₂, είναι οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες μέθοδοι.
- Αποσκοπούν στη καταστροφή της ζώνης μετάπλασης και των βλαβών που εντοπίζονται εντός αυτής, τουλάχιστον σε βάθος 4mm (ιδανικά 7mm). Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι CIN αλλοιώσεις εντοπίζονται σε βάθος 4mm εντός των κρυπών του αδενικού επιθηλίου¹.
- Έχουν υψηλά ποσοστά ίασης >90% σε βλάβες έως CIN1^{1,2}.
- Η επούλωση του τραχήλου είναι ταχεία, διαρκεί 3-4 εβδ
- Η κρυοπηξία και ο θερμικός καυτηριασμός πραγματοποιούνται σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου. Η εξάχνωση με Laser CO₂ και η ηλεκτροπηξία απαιτούν γενική αναισθησία.
- Σε όλες τις καταστροφικές τεχνικές εφαρμόζεται διάλυμα Lugol ή οξικού οξέος 5%, προκειμένου να είναι ορατή η ζώνη μετάπλασης και η προδιηθητική βλάβη

Αντενδείξεις εφαρμογής καταστροφικών θεραπειών^{1,2,27}

- μη πλήρως ορατή TZ
- υπόνοια βλάβης αδενικού επιθηλίου
- μικροδιηθητικός ή διηθητικός καρκίνος
- θετική ενδοτραχηλική απόξεση
- βλάβη που εκτείνεται μέσα στο ενδοτραχηλικό κανάλι
- δυσαρμονία μεταξύ αποτελεσμάτων κυτταρολογίας κ βιοψίας
- εφαρμογή προηγούμενης θεραπείας στον τράχηλο, λόγω αλλαγής ανατομίας του τραχηλικού ιστού

- κύηση
- λοίμωξη γυναικείου γεννητικού συστήματος (σχετική αντένδειξη)

Επιπρόσθετες αντενδείξεις για την εφαρμογή της κρυοπηξίας, έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες^{1,25}:

- βλάβες >2,5εκ ή βλάβες που καλύπτουν >75% της επιφάνειας του τραχήλου
- βλάβες που επεκτείνονται στους κολπικούς θόλους
- εγκυμοσύνη
- βλάβες που επεκτείνονται 2mm έξω από τα όρια του κρυοδίου

Μειονεκτήματα – Επιπλοκές καταστροφικών θεραπειών^{1,2,25}

1. Δεν αφήνουν παρασκεύασμα για ιστολογική διάγνωση, ο τραχηλικός ιστός καταστρέφεται
2. Έχουν θεραπευτική αξία, όχι διαγνωστική
3. Δεν είναι δυνατόν να υπολογιστεί με ακρίβεια το βάθος της ιστικής καταστροφής, καθώς και η παρουσία διήθησης ή όχι των ορίων.
4. Αυξημένο κόστος εξοπλισμού Laser CO₂
5. Πιθανή ανάγκη για γενική αναισθησία ασθενούς κατά την εξάχνωση με laser. Αντίθετα, η κρυοπηξία πραγματοποιείται σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου.
6. Παραμονή υπολειπόμενης νόσου : έχει συσχετιστεί κυρίως μετά την εφαρμογή εξάχνωσης με laser , σε σύγκριση με τη κρυοπηξία²⁸. Ωστόσο, σε αναδρομική μελέτη σε 37.000 γυναίκες εξέτασε την επανεμφάνιση CIN μετά από εφαρμογή διαφόρων θεραπευτικών μεθόδων, η εμφάνιση διηθητικού καρκίνου συσχετίστηκε ισχυρότερα με την κρυοθεραπεία²⁹.
7. Περιεγχειρητική αιμορραγία – λιγότερο συχνά μετά τη κρυοπηξία, συνήθως μετά από laser με CO₂. Πρόκειται για μη σημαντική ποσότητα αιμόρροιας, που αντιμετωπίζεται με συντηρητικά μέτρα (νιτρικός άργυρος ή διάλυμα Monsel). Σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί να τοποθετηθούν αιμοστατικές ραφές ή packing κόλλου.
8. Δύσσοσμες, υδαρείς κολπικές εκκρίσεις – κυρίως μετά τη κρυοπηξία – μπορεί να επιμένουν κάποιες εβδομάδες. Αν αποβαίνουν ενοχλητικές για την ασθενή, είναι δυνατή η αφαίρεση του νεκρωτικού ιστού πάνω από τη τραυματική επιφάνεια του τραχήλου.

9. Αγγειοκινητικά συμπτώματα, κυρίως ζάλη
10. Μετεγχειρητική φλεγμονή – σπάνια, και κυρίως σε γυναίκες που έχουν ήδη προδιαθεσικούς παράγοντες για πυελική φλεγμονή
11. Στένωση τραχήλου: κίνδυνος λιγότερο από 1% μετά τη κρυοπηξία ή το Laser με CO₂³⁰

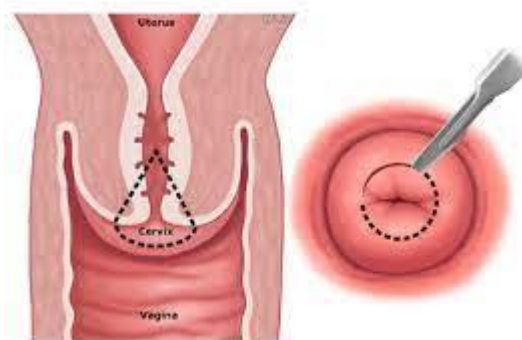
Αφαιρετικές Θεραπείες (Excision)

Οι αφαιρετικές θεραπείες της τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας αφορούν την κωνοειδή εκτομή του τραχήλου, που περιλαμβάνει τη ζώνη μετάπλασης και τμήμα του ενδοτραχηλικού σωλήνα².

Η κωνοειδής εκτομή μπορεί να γίνει με τις εξής τεχνικές²:

1. με νυστέρι (cold-knife conization, CNC)

Αρχικά εγχέεται αγγειοσυσπαστικό διάλυμα (συνδυασμός ξυλοκαΐνης – επινεφρίνης) ή τοποθετούνται αιμοστατικά ράμματα στη 3^η κ 9^η ώρα, ώστε να απολινωθούν οι κατιόντες κλάδοι των μητριαίων αρτηριών και να αποφευχθεί η αιμορραγία. Στη συνέχεια, ο τράχηλος χρωματίζεται με διάλυμα Lugol ή διάλυμα οξικού οξέος, ώστε να αναγνωριστεί με σαφήνεια η βλάβη. Πραγματοποιείται εκτομή ενός κωνικού παρασκευάσματος, με όρια 2-3mm περιφερικά της βλάβης. Σε περίπτωση που η βλάβη δεν είναι ορατή εντός του ενδοτραχήλου, η κορυφή του εκτέμνοντος κώνου πρέπει να απέχει 1εκ ουραία του έσω τραχηλικού στομίου. Για τον έλεγχο της αιμορραγίας από τη τραυματική επιφάνεια, χρησιμοποιείται διάλυμα Monsel's.

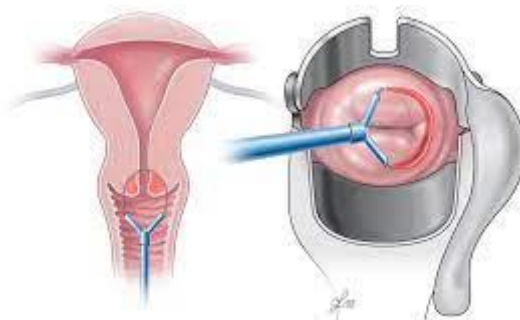


2. με laser CO₂

Η κωνοειδής εκτομή πραγματοποιείται χρησιμοποιώντας ακτίνα Laser CO₂, ισχύος 20-50W. Μετά από έγχυση διαλύματος τοπικής αναισθησίας, εφαρμόζεται διάλυμα Lugol, για την οριοθέτηση της βλάβης και το σχεδιασμό της εκτομής. Η μέθοδος αυτή επιλέγεται σε περιπτώσεις που η βλάβη επεκτείνεται εντός του τραχηλικού αυλού ή προς τους κολπικούς θόλους.

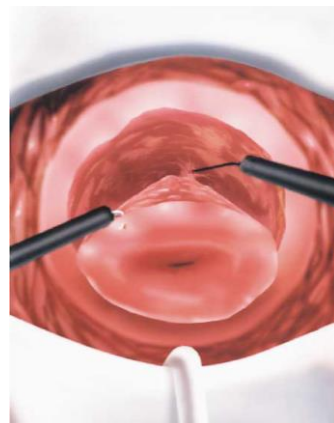
3. με βρόγχο διαθερμίας (loop electrosurgical excision procedure – LEEP ή large loop excision of the transformation zone – LLETZ)

Η κωνοειδής εκτομή πραγματοποιείται με τη χρήση βρόγχου μονοπολικής διαθερμίας συνδεδεμένη σε ηλεκτρογεννήτρια. Υπό τοπική αναισθησία, πραγματοποιείται χρώση του εξωτραχήλου με διάλυμα Lugol ή οξικού οξέος. Ανάλογα με τη ζώνη μετάπλασης που πρόκειται να



αφαιρεθεί, επιλέγεται ο κατάλληλος βρόγχος, με στόχο να αφαιρεθεί πλήρως με περιθώριο 3mm περιφερικά της βλάβης. Μετά την εκτομή πραγματοποιείται αιμόσταση, είτε καυτηριασμό με σφαιρίδιο διαθερμίας ή με διάλυμα Monsel's.

4. με βελόνη διαθερμίας (needle excision of the transformation zone – NETZ)
Η μέθοδος αυτή συνδυάζει την εκτομή με διαθερμία με τη cold-knife τεχνική. Με τη βοήθεια μιας αγκύλης hook, ασκείται έλξη στον τράχηλο και διευκολύνεται η μετακίνηση και ακινητοποίησή του. Στον στειλεό της μονοπολικής διαθερμίας, εφαρμόζεται βελόνα 15mm μήκους και 0,5mm διαμέτρου, με γωνία 45° από τον άξονα του στειλεού. Υπό τοπική αναισθησία πραγματοποιείται η κωνοειδής εκτομή με την ενέργεια διαθερμίας.



Η επιλογή της τεχνικής που θα χρησιμοποιηθεί εξαρτάται από έκταση και τη βαρύτητα της βλάβης. Συνήθως, σε εντοπισμένες βλάβες χρησιμοποιούνται αγκύλες διαθερμίας, ενώ σε μεγαλύτερες βλάβες προτιμάται το Laser CO₂. Η κωνοειδής εκτομή με νυστέρι είναι προτιμότερη όταν η τραχηλική βλάβη πλησιάζει τους κολπικούς θόλους ή όταν είναι κρίσιμη η εκτίμηση των χειρουργικών ορίων, κυρίως σε υποψία βλάβης από το αδενικό επιθήλιο². Η κωνοειδής εκτομή πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς έχει αναφερθεί πως το 30% των εγκύων ασθενών εμφανίζουν μετεγχειρητική κολπική αιμόρροια και το 10% οδηγούνται σε αποβολή. Μόνο σε περίπτωση πιθανού διηθητικού καρκινώματος, επιτρέπεται η εκτέλεση αφαιρετικής θεραπείας, κατά το 1^ο ή 2^ο τρίμηνο της κύησης.

Επιπλοκές αφαιρετικών θεραπειών

1. Αιμορραγία ,άλγος, κολπικές εκκρίσεις

Αποτελούν τις συνηθέστερες επιπλοκές των μεθόδων αυτών. Η συχνότητα εμφάνισης τους εξαρτάται από τη μέθοδο που ακολουθείται και την έκταση της τραυματικής επιφάνειας. Η αιμόρροια είναι δυνατόν να εμφανιστεί διεγχειρητικά και άμεσα ή όψιμα μετεγχειρητικά. Μάλιστα αιμορραγία έως και 14 ημέρες μετά από CNC, συμβαίνει σε ποσοστό 2% των ασθενών, ενώ σπανιότερα συμβαίνει μετά από LEEP.

Σύμφωνα με τον Sadek, η κωνοειδής εκτομή με αγκύλη διαθερμία εμφανίζει 3,4% κίνδυνο για μετεγχειρητική αιμορραγία, παρόμοια με τη NETZ μέθοδο (1-8%). Ο αντίστοιχος κίνδυνος κατά την εκτομή με laser είναι 6%, ενώ με CNC 5-15%³¹.

Για την αντιμετώπιση της διεγχειρητικής και της άμεσης μετεγχειρητικής αιμορραγία είναι δυνατόν να χορηγηθεί βαζοπρεσσίνη, τρανεξαμικό οξύ ή/και να τοποθετηθεί διάλυμα Monsel's στη τραυματική επιφάνεια³². Σε σπάνιες περιπτώσεις τοποθετούνται αιμοστατικές ραφές. Αναχαίτιση της αιμόρροιας επιτυγχάνεται επίσης και με τη χρήση ηλεκτροδιαθερμίας (spray και forced ρύθμιση), με εξίσου ικανοποιητικά αποτελέσματα με το διάλυμα Monsel's, αλλά περισσότερο αποτελεσματικά σε σχέση με τις αιμοστατικές ραφές³².

Σύμφωνα με τους Williams et al, μία στις τρεις γυναίκες παρουσίασε παθολογικές κολπικές εκκρίσεις, διάρκεια πάνω από επτά ημέρες³³. Στην ίδια δημοσίευση επισημαίνεται επίσης, πως μία στις τέσσερις γυναίκες που υπεβλήθησαν σε LLETZ, ανέφεραν την εμφάνιση μετεγχειρητικού άλγους υπογαστρίου, διάρκειας πάνω από 4 ώρες, για τον οποίο χρειάστηκε να λάβουν αναλγητική αγωγή³³.

Με βάση τα δημοσιευμένα αποτελέσματα της μελέτης TOMBOLA, γυναίκες που υπεβλήθησαν σε LLETZ ενώ προηγουμένως είχαν υποβληθεί σε κολποσκοπικά κατευθυνόμενες βιοψίες, παρουσίαζαν περισσότερο συχνά μετεγχειρητικό περινεϊκό άλγος σε σύγκριση με τις γυναίκες εκείνες από τις οποίες δεν είχαν ληφθεί προηγουμένως βιοψίες (81% έναντι 65%)³⁴.

Σύμφωνα με τους Williams et al, το 9% των γυναικών που υπεβλήθησαν σε LLETZ, ανέφεραν μετεγχειρητική δυσμηνόρροια³³.

2. Λοίμωξη

Η μετεγχειρητική λοίμωξη μπορεί να είναι εντοπισμένη ή να εξελιχθεί σε πυελική φλεγμονή. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η cold-knife κωνοειδής εκτομή σχετίζεται με την εμφάνιση λοίμωξης σε ποσοστό έως 36%, σε αντίθεση με τη LLETZ εκτομή η οποία εμφανίζει κίνδυνο 0,8- 14,4%³⁵.

Ο κίνδυνος εμφάνισης λοίμωξης μετά από εκτομή του τραχήλου, φαίνεται να είναι μεγαλύτερος όταν μετά τη θεραπεία εμφανίζεται κολπική αιμόρροια (έναρξη 24 ώρες μετά) ή εμμένουσες παθολογικές κολπικές εκκρίσεις³⁶.

Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι σε περιπτώσεις που έχει διαγνωσθεί προεγχειρητικά οποιασδήποτε μορφής κολπίτιδα, τραχηλίτιδα ή πυελική φλεγμονή, συστήνεται η αναβολή της χειρουργικής επέμβαση, μέχρις ότου επιτευχθεί ίαση της φλεγμονώδους αντίδρασης².

Το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων συστήνει τη προφυλακτική χορήγηση μιας δόσης αντιβιοτικού προεγχειρητικά. Μεταξύ των αντιβιοτικών που έχουν συστηθεί είναι: κεφαλοσπορίνη, αμπικιλίνη, γενταμυκίνη, μετρονιδαζόλη, κινολόνη³⁵.

3. Στένωση τραχηλικού στομίου

Παρουσιάζεται σε ποσοστό 8% περίπου και αφορά γυναίκες που διανύουν τη περι- και μετ-εμμηνοπαυσιακή περίοδο ή εκείνες που έφεραν εκτεταμένες βλάβες εντός του τραχηλικού καναλιού ή εκείνες τις περιπτώσεις που χρειάστηκε να τοποθετηθούν αιμοστατικές ραφές στον τράχηλο³⁷. Μάλιστα, ο κύριος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση στένωσης είναι ο μεγάλο μέγεθος του αφαιρεθέντος κώνου, όταν το βάθος της εκτομής ξεπερνά τα 20mm. Αυτό εξηγεί και τον ιδιαίτερο αυξημένο κίνδυνο τραχηλικής στένωσης μετά από CNC³⁸.

Η στένωση του τραχήλου στις περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, μπορεί να οδηγήσει ακόμα και σε αιματόμητρα. Επίσης, μπορεί να αποτελέσει ανασταλτικό παράγοντα για τη διαστολή του τραχήλου κατά το τοκετό (κίνδυνος για ρήξη μήτρας ή δυστοκία ώμων) ή καταστήσει τους εμβρυικούς υμένες πιο ευάλωτους στις ισχυρές ιστικές δυνάμεις, με αποτέλεσμα τη πρόωρη ρήξη τους³⁷.

Επιπρόσθετα, η μετεγχειρητική στένωση του τραχήλου μπορεί να καταστήσει δυσχερή την κολποσκοπική και κυτταρολογική παρακολούθηση του ενδοτραχήλου². Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να αμφισβητείται το κατά πόσο η κολποσκόπηση είναι ασφαλής για την επαρκή αξιολόγηση της κυλινδροπλακώδους συμβολής, καθώς και για τη διάγνωση CIN έπειτα από LLETZ³⁹. Το πρόβλημα εντείνεται όταν η ασθενής έχει υποβληθεί σε πάνω από μία κωνοειδείς εκτομές.

4. Υποτροπή προδιηθητικής βλάβης ή εμμένουσα λοίμωξη

Ωστόσο, στη τυχαιοποιημένη μελέτη των Mathevet et al, όπου συνέκριναν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα τριών τεχνικών κωνοειδούς εκτομής (LEEP, CNC, laser), η ύπαρξη διηθημένων ορίων εκτομής δε φαίνεται να επηρεάζει τον κίνδυνο υποτροπής³⁸. Ο κίνδυνος επανεμφάνισης της νόσου υπολογίζεται 8-14%, ανεξαρτήτως ορίων εκτομής. Αυτό οφείλεται στον καυτηριασμό της τραχηλικής

τραυματικής επιφάνειας εκτομής και στη εξάλειψη της υπολειπόμενης νόσου κατά τη διαδικασία της επούλωσης.

5. Ψευδοανεύρυσμα μητριαίας αρτηρίας

Πρόκειται για μία εξαιρετικά σπάνια, όψιμη επιπλοκή της κωνοειδούς εκτομής, η οποία περιγράφεται κυρίως έπειτα από καισαρική τομή, φυσιολογικό τοκετό και απόξεση ενδομητρίου^{40,41}. Εκδηλώνεται ως καθυστερημένη, αιφνίδια έναρξη κολπικής αιμόρροιας ή αιματόμητρας ή αιμοπεριτοναίου, η οποία μπορεί να αποβεί μοιραία για τη ζωή της ασθενούς^{40,42}.

Από τη βιβλιογραφία, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ψευδοανευρύσματος μητριαίας αρτηρίας, κυρίως μετά cold-knife κωνοειδή εκτομή⁴⁰, ή μετά από συνδυασμό cold-knife εκτομής και τοποθέτησης αιμοστατικών ραμμάτων στο τραχηλικό κολόβωμα⁴². Οι παρεμβάσεις αυτές είναι δυνατόν να τραυματίσουν αγγειακούς κλάδους, και κυρίως τους κατιόντες κλάδους των μητριαίων αγγείων που αιματώνουν τον τράχηλο, στην 3^η κ 9^η ώρα⁴¹. Σε μη ικανοποιητική επούλωση της προσβεβλημένης αρτηρίας, αίμα διεισδύει εντός του τοιχώματος του αγγείου και δημιουργεί ψευδοανεύρυσμα^{41,42}.

Γι' αυτό και ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται τόσο κατά τη διήθηση του εξωτραχήλου με διάλυμα βαζοπρεσσίνης, όσο και κατά την εκτομή του τραχηλικού παρασκευάσματος. Το βάθος της εκτομής της βλάβης πρέπει να είναι το πολύ 8mm, με ιδιαίτερη φροντίδα στα όρια, δεξιά κ αριστερά, του εξω τραχηλικού στομίου. Αυξάνοντας το βάθος χειρουργικής εκτομής, αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών, ποικίλης βαρύτητας⁴¹.

Η διάγνωση στηρίζεται στο υπερηχογράφημα και κυρίως στη CT αγγειογραφία, όπου εντοπίζεται ο ανευρυσματικός σάκος⁴¹. Ο άμεσος εμβολισμός του πάσχοντος κλάδου της μητριαίας αρτηρίας είναι καθοριστικής σημασίας για τον άμεσο έλεγχο της αιμορραγίας⁴². Η επιτυχία του εμβολισμού μπορεί να φτάσει και το 97%⁴². Υπερέχει της χειρουργικής αντιμετώπισης, καθώς δεν απαιτεί γενική αναισθησία και εξασφαλίζει τη διατήρηση γονιμότητας της ασθενούς⁴².

6. Ανεπάρκεια τραχήλου, αποβολές 2^{ου} τριμήνου, πρόωρος τοκετός, γέννηση χαμηλού βάρους νεογνών

Οι μηχανισμοί που εξηγούν την εμφάνιση αυτών των όψιμων μετεγχειρητικών επιπλοκών είναι οι εξής:

α. Κατά τη κωνοειδή εκτομή αφαιρείται σημαντικό μέρος του συνδετικού ιστού, με αποτέλεσμα την ευθραυστότητα του τραχήλου και την απώλεια της πλαστικότητάς του κατά τη διάρκεια της κύησης.

β. Ταυτόχρονα, με την απομάκρυνση των ενδοτραχηλικών αδενίων, μειώνεται η τραχηλική βλέννη (που περιέχει αντιμικροβιακούς παράγοντες), με αποτέλεσμα τον κίνδυνο υποκλινικής τραχηλικής λοίμωξης άρα και την εμφάνιση πρόωρης ρήξης εμβρυικών υμένων.

Τα παραπάνω φαίνεται να συμβαίνουν ότι η εκτομή του τραχήλου ξεπερνά τα 10mm³⁸.

Ο κίνδυνος πρόωρου τοκετού είναι άμεσα εξαρτημένος από τον όγκο τραχηλικού ιστού που αφαιρείται, λόγω της αυξημένης βαρύτητας της λειτουργικής και μορφολογικής βλάβης που υφίσταται ο τράχηλος⁴³. Υψηλότερου κινδύνου εκτομές θεωρούνται εκείνες πάχους >12mm ή όγκου >6cm³⁴³. Όπως φαίνεται από τη μετανάλυση των Kyrgiou et al, ο κίνδυνος είναι διπλάσιος σε εκτομή >10mm, τριπλάσιος σε εκτομή 15-17mm και σχεδόν πενταπλάσιος όταν ξεπερνά τα 20mm σε βάθος, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό⁴⁴. Γι' αυτό και τα τελευταία χρόνια, υπάρχει η τάση από τους επιστήμονες να πραγματοποιείται loop εκτομή μικρότερου τραχηλικού ιστοτεμαχίου, τέτοιου που έχει βάθος 8-10mm. Το βάθος αυτό φαίνεται ασφαλές, μιας και οι κρύπτες του αδενικού επιθηλίου φτάνουν σε βάθος 2mm⁴⁵.

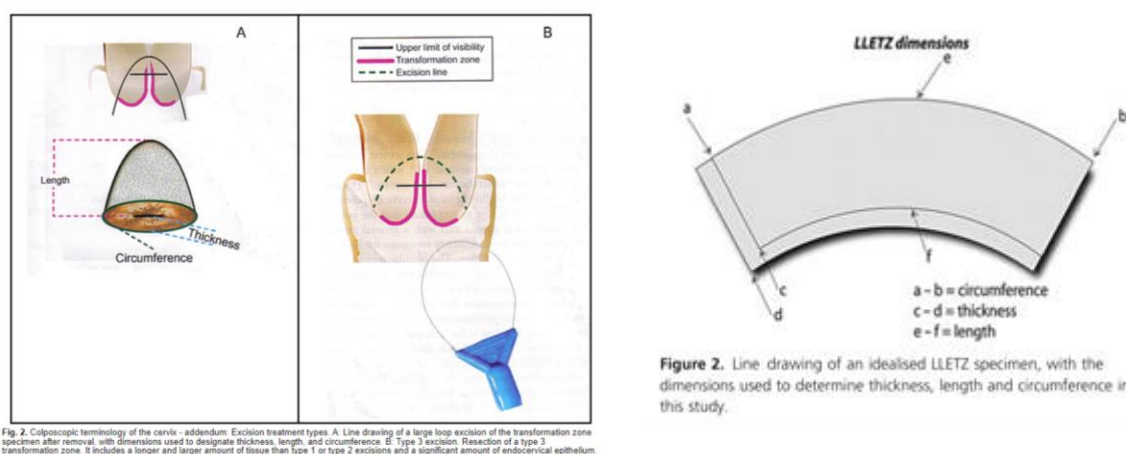


Fig. 2. Colposcopic terminology of the cervix - addendum. Excision treatment types. A. Line drawing of a large loop excision of the transformation zone specimen after removal, with dimensions used to designate thickness, length, and circumference. B. Type 3 excision. Resection of a type 3 transformation zone. It includes a longer and larger amount of tissue than type 1 or type 2 excisions and a significant amount of endocervical epithelium.

Στην Εικόνα που ακολουθεί παρουσιάζονται οι διαφορετικές εντοπίσεις της ζώνης μετάπλασης και οι αντίστοιχοι τύποι loop εκτομής. Αφαιρώντας τη ζώνη μετάπλασης τύπου 1, η λειτουργική βλάβη που προκαλείται είναι σημαντικά μικρότερη από εκείνη που προκαλείται σε εκτομή τύπου 3. Ο βαθμός της λειτουργικής βλάβης εξαρτάται από το μέγεθος του ιστού που αφαιρείται, το βαθμό της θερμικής βλάβης που προκαλείται και την έκταση του ενδοτραχηλικού αυλού που προσβάλλεται⁴³.

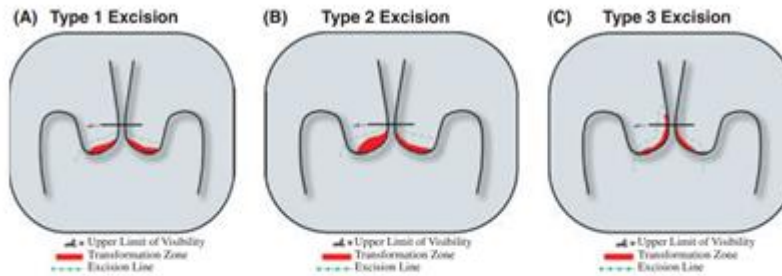


Figure 4. Line drawing of the three types of excision. (A) Excision of a completely ectocervical or type-1 TZ; the LLETZ procedure needs not encroach on the endocervical canal, nor does it need to be greater than 8-mm thick throughout the resection. (B) The type-2 excision has an endocervical component, but is fully visible. (C) The type-3 excision resects a longer and larger volume of tissue; the excision margin is depicted by an interrupted green line.

Όσον αφορά το είδος της κωνοειδούς εκτομής, γυναίκες που υπεβλήθησαν σε LLETZ έχουν 1,56 σχετικό κίνδυνο για ανεπάρκεια τραχήλου, ενώ γυναίκες που υπεβλήθησαν σε cold-knife εκτομή 2,70 σχετικό κίνδυνο⁴⁴.

Αξίζει επίσης να σημειωθεί, πως γυναίκες που υπεβλήθησαν σε πάνω από μία κωνοειδείς εκτομές εμφανίζουν πάνω από τέσσερις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο πρόωρου τοκετού, σε σχέση με εκείνες που δεν έχουν λάβει κάποια θεραπεία^{37,44,45}. Αυτό συνεπάγεται, γέννηση νεογμών με χαμηλό βάρος, μακρόχρονη νοσηλεία σε Μονάδα Νεογμών και αυξημένη νεογνική νοσηρότητα και θνητότητα⁴⁵.

Ωστόσο, παρουσιάζονται και βιβλιογραφικά δεδομένα με αντικρουόμενα ευρήματα. Σύμφωνα με αυτά, φάνηκε πως η LLETZ εκτομή δεν είχε κανένα αρνητικό μαιευτικό και νεογνικό αντίκτυπο, ακόμα και σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε πάνω από μία εκτομή⁴⁶.

Αναπόφευκτα λοιπόν, με βάση τα παραπάνω δεδομένα, εκτενής είναι και επιστημονική συζήτηση σχετικά με τον αποδεκτό χρόνο σύλληψης και τεκνοποίησης μετά τη κωνοειδή εκτομή. Από τη βιβλιογραφία προκύπτει πως γυναίκες που συλλαμβάνουν 2-3 μήνες μετά τη θεραπεία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού. Επιπλέον, υποστηρίζεται πως γυναίκες που τεκνοποιούν εντός ενός έτους από την εκτομή, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μαιευτικών συμβαμάτων, σε σχέση με εκείνες που τεκνοποιούν μετά τη πάροδο τουλάχιστον 12 μηνών από την εκτομή³⁷.

7. Υποτροπή βλάβης, εμμένουσα λοίμωξη → επαναλαμβανόμενες εκτομές

Είναι πλέον αποδεκτό, πως η εμμένουσα λοίμωξη και η υποτροπή της τραχηλικής νεοπλασίας μετά την αρχική αντιμετώπιση, είναι άρρηκτα συνδεδεμένες με τα όρια εκτομής της βλάβης^{2,47}. Μόλις το 1,9% των ασθενών με αρνητικά όρια εκτομής εμφάνιση υποτροπή, σε αντίθεση με το 16,5% των ασθενών με θετικά όρια που επανεμφάνισαν τη νόσο².

Η κωνοειδής εκτομή με διαθερμία σχετίζεται με διπλάσιο κίνδυνο υποτροπής των

αλλοιώσεων σε σχέση με τη cold-knife μέθοδο⁴⁸. Ασθενείς με αρνητικά όρια εκτομής μετά από cold-knife εκτομή, εμφανίζουν λιγότερο από 1% κίνδυνο εμφάνισης μετεγχειρητικού παθολογικού κυτταρολογικού επιχρίσματος⁴⁹.

Όσον αφορά τη NETZ μέθοδο, στο 70% των περιστατικών η εκτομή του τραχηλικού παρασκευάσματος γίνεται τμηματικά. Αυτό δυσχεραίνει το έργο των παθολογοανατόμων σχετικά με το σαφή προσδιορισμό της εντόπισης της βλάβης. Ταυτόχρονα, έχει παρατηρηθεί πως θετικά όρια εντοπίζονται στο 40% των περιπτώσεων, με αποτέλεσμα να αυξάνεται σημαντικά η πιθανότητα για υποτροπή της νόσου³¹.

Σύγκριση αφαιρετικών και καταστρεπτικών θεραπειών

Στον Πίνακα που ακολουθεί, συνοψίζονται οι θεραπευτικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών καθώς και οι ενδείξεις χρήσης τους, ανάλογα με το βάθος διήθησης της νόσου.

Table 11.1. Treatment choices for CIN

Technique	Recommendation
Excision	
LLETZ/LEEP	Universal application
Laser excision	Universal application
SWETZ or NETZ	Some type 2 or type 3 transformation zones Glandular disease Suspicion of microinvasion
Hysterectomy	Rarely appropriate
Cold-knife conization	Suspicion of glandular disease or microinvasion
Destruction	
Thermal coagulation	CIN1 and CIN2 All type 1 transformation zones Some type 2 transformation zones No suspicion of cancer, glandular disease, previous treatment, or uncertainty about the grade of abnormality
Laser ablation	As above
Cryocautery	As above

CIN, cervical intraepithelial neoplasia; LEEP, loop electrosurgical excision procedure; LLETZ, large loop excision of the transformation zone; NETZ, needle excision of the transformation zone; SWETZ, straight wire excision of the transformation zone.

Όπως εξηγήθηκε και στην ενότητα 5.4.6, ασθενείς με CIN1 βλάβες μπορούν να ενταχθούν σε παρακολούθηση ή να ακολουθηθεί θεραπεία. Σε καμία περίπτωση, δεν συστήνεται άμεση θεραπεία με βάση μόνο τα κολποσκοπικά ευρήματα, καθώς έτσι αυξάνεται ο αριθμός των μη αναγκαίων θεραπειών, και των επακόλουθων επιπλοκών τους.

Τα τελευταία χρόνια, οι αφαιρετικές διαδικασίες έχουν παρεκτοπίσει κατά πολύ τις καταστροφικές, για την αντιμετώπιση της τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας, καθώς προσφέρουν το πλεονέκτημα λήψης παθολογοανατομικού παρασκευάσματος. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συστήνει τη πραγματοποίηση κωνοειδούς εκτομής με διαθερμία, όταν είναι διαθέσιμη, έναντι της κρυοπηξίας. Επιπλέον, η Αμερικανική Εταιρεία Κολποσκόπησης και Παθολογίας Τραχήλου (ASCCP), αποδέχεται και τις δυο κατηγορίες θεραπευτικών διαδικασιών για την αντιμετώπιση CIN1 βλαβών, ενώ συστήνει τη χρήση των αφαιρετικών για τις CI2/3 βλάβες⁵⁰. Μετανάλυση 29 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμασιών από την Cochrane Collaboration κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει ξεκάθαρα ανώτερη χειρουργική τεχνική εκρίζωσης της τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής δυσπλασίας⁵¹.

Λήψη βιοψίας τραχήλου, άρα πραγματοποίηση κωνοειδούς εκτομής, κρίνεται αναγκαία στις παρακάτω περιπτώσεις⁵⁰:

- Όταν η βλάβη δεν είναι πλήρως ορατή, γιατί εκτείνεται εκτός του ενδοτραχήλου
- Όταν η βλάβη καλύπτει πάνω από το 75% του εξωτραχήλου
- Όταν η ενδοτραχηλική βιοψία καταδεικνύει CIN2+ βλάβες
- Όταν υπάρχει υπόνοια αλλοίωσης του αδενικού επιθηλίου
- Όταν ο ασθενής έχει ιστορικό αφαίρεσης CIN2+ αλλοίωσης

Ο συνδυασμός των τεχνικών LLETZ και κρυοπηξία (Large Loop Excision and Cold Coagulation – LLECC), ξεκίνησε να εφαρμόζεται με στόχο να ελαττώσει τον κίνδυνο εμφάνισης περι-εγχειρητικής αιμορραγίας⁴⁷. Κατά το follow-up ένα έτος μετά τη θεραπεία με LLECC, μόλις το 0,6% των ασθενών παρουσίαζε CIN2/3 τραχηλικές βλάβες.

Όσον αφορά την ασφάλεια των μεθόδων στην εμφάνιση μαιευτικών συμβαμάτων, η συστηματική ανασκόπηση των Kyrgiyy et al, ανέδειξε πως τόσο οι καταστροφικές όσο και οι αφαιρετικές θεραπείες σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού και δυσμενών μαιευτικών και νεογνικών επιπλοκών⁴⁴.

Βέβαια, θα πρέπει να αναφέρουμε πως οι γυναίκες με τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία κινδυνεύουν περισσότερο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, ήδη πριν από την εφαρμογή κάποιας θεραπείας. Υπό την επίδραση και πρόσθετων παραμέτρων που μπορεί να εμφανίζουν γυναίκες με CIN βλάβες, όπως το κάπνισμα, η βακτηριακή κολπίτιδα, το χαμηλό κοινωνικό-οικονομικό στάτους, πολλαπλασιάζουν κατά πολύ τον κίνδυνο^{37,45,49}.

Σύμφωνα με τη παραπάνω δημοσίευση, ο κίνδυνος διαφέρει ανάλογα το είδος της τεχνικής που ακολουθείται, το μέγεθος του ιστολογικού παρασκευάσματος που αφαιρείται και τη ριζικότητα της παρέμβασης⁴⁴. Έτσι, πιο επιθετικές αφαιρετικές θεραπευτικές παρεμβάσεις, με εκτομή ευμεγέθους τραχηλικού όγκου, αυξάνουν σημαντικά τη πιθανότητα πρόωρου τοκετού, και κατ' επέκταση το άγχος της

μέλλουσας μητέρας, η οποία λαμβάνει μια πιο λεπτομερή, τακτική και δαπανηρή προγεννητική παρακολούθηση⁴⁴.

Οι γυναίκες που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν με το πέρας της θεραπευτικής παρέμβασης, πρέπει να ενημερώνονται για τις θεραπευτικές επιλογές και τις επιπλοκές τους, προσαρμοσμένες στη κλινική τους κατάσταση³⁴. Κατά τον προγεννητικό έλεγχο, πραγματοποιείται τακτικός έλεγχος του τραχηλικού μήκους. Η ανεπάρκεια τραχήλου, είτε είναι αποτέλεσμα θεραπευτικής παρέμβασης είτε όχι, σχετίζεται με επαπειλούμενο πρόωρο τοκετό. Η τοποθέτηση προφυλακτικής περιόδου τραχήλου όπως και η συστηματική χορήγηση προγεστερόνης, με ένδειξη μόνο το ιστορικό εκτομής, δεν συστήνονται. Η περίδεση του τραχήλου συστήνεται όταν το μήκος του τραχήλου είναι λιγότερο από 15mm πριν τις 24 εβδομάδες της κύησης³⁷. Συζήτηση για πιθανή περίδεση όταν το μήκος είναι 15-25mm πριν τις 24 εβδομάδες. Στη τελευταία περίπτωση, εναλλακτική προσέγγιση αποτελεί η χορήγηση προγεστερόνης³⁷.

Αν και η χειρουργική αντιμετώπιση της τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας έχει εξαιρετικά αποτελέσματα στη πλειοψηφία των περιστατικών, ένα 5-16% των γυναικών με CIN2/3 θα εμφανίσουν υποτροπή της νόσου μέσα στα επόμενα 5 χρόνια, μετά τη θεραπευτική αντιμετώπιση⁵². Η υποτροπή εκδηλώνεται, ως επί το πλείστον, εντός των πρώτων δύο ετών. Μάλιστα, γυναίκες με HIV ή εκείνες που ζουν σε αναπτυσσόμενες χώρες, εμφανίζουν 19-37% κίνδυνο για επανεμφάνιση της νεοπλασίας.

Κλινικές μελέτες και ανασκοπήσεις αποκαλύπτουν πως η LEEP κωνοειδής εκτομή έχει υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας και μικρότερα ποσοστά υποτροπής της νόσου εντός ενός έτους, σε σχέση με τη κρυοπηξία^{48,49,53,54}. Το 25% των γυναικών με CIN2+ αλλοιώσεις που υποβάλλονται σε κρυοπηξία, δεν θεραπεύονται πλήρως, κυρίως όταν η βλάβη καταλαμβάνει πάνω από το 75% του εξωτραχήλου ή εκτείνεται εντός του τραχηλικού αυλού⁵⁴. Ωστόσο, μελέτες συστήνουν τη κρυοπηξία ως αποδεκτή θεραπευτική μέθοδο των προκαρκινικών βλαβών του τραχήλου σε αναπτυσσόμενες χώρες, λόγω του χαμηλού κόστους χρήσης της και της ανάγκης επαρκούς screening γυναικών που ζουν σε αγροτικές και υποβαθμισμένες περιοχές⁵³.

Για την έγκαιρη διάγνωση επανεμφάνισης της νόσου, κρίνεται απαραίτητη η τακτική παρακολούθηση των γυναικών που έλαβαν θεραπεία. Οι παράγοντες εκείνοι που επηρεάζουν την επιτυχία της θεραπείας είναι οι εξής^{2,50}:

- Ηλικία: γυναίκες 40 ετών κα άνω διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για υποτροπή
- Έκταση νόσου: βλάβες που καταλαμβάνουν πάνω από τα 2/3 του εξωτραχήλου ή εκτείνονται εντός του τραχηλικού καναλιού, έχουν συνήθως δυσμενή πρόγνωση
- Τύπος της βλάβης: γυναίκες με αλλοιώσεις στο αδενικό επιθήλιο ή CIN3 απαιτούν συστηματικότερη παρακολούθηση
- Όρια εκτομής: θετικά όρια εκτομής, συνδέονται με υψηλότερο κίνδυνο επανεμφάνισης της νόσου

6.2 Θεραπεία καρκίνου τραχήλου της μήτρας

Για το σχεδιασμό της θεραπευτικής αντιμετώπισης και την επιλογή της θεραπευτικής μεθόδου που θα ακολουθηθεί, λαμβάνονται υπόψιν οι εξής παράμετροι:

- Ηλικία ασθενούς
- Φυσική κατάσταση , συνοσηρότητα
- Στάδιο της νόσου
- Ιστολογικοί παράμετροι
- Επιθυμία διατήρησης αναπαραγωγικής δραστηριότητας

Η χειρουργική θεραπεία αφορά τους πρώιμους διηθητικούς καρκίνους μέχρι σταδίου T1b1 (σε κάποια κέντρα ίσως και μέχρι σταδίου T2a1), έχει τη δυνατότητα να διατηρηθεί η ωοθηκική λειτουργία μέσω της μετάθεσης των ωοθηκών. Επιπλέον διατηρείται η ακεραιότητα του κολπικού επιθηλίου. Αυτό επιτρέπει τη διατήρηση της μετέπειτα σεξουαλικής δραστηριότητας της γυναίκας.

Οι οδηγίες του NCCN (National Comprehensive Cancer Network) για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, παρουσιάζεται στο Παράρτημα.

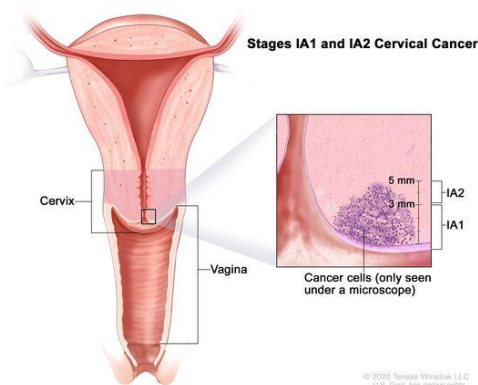
Παρακάτω, παρουσιάζονται οι αντίστοιχες οδηγίες της ESGO (European Society of Gynaecological Oncology) και τις ΕΜΓΕ (Ελληνική Μαιευτική – Γυναικολογική Εταιρεία)^{21,23}.

Θεραπεία Σταδίου T1a

Η διάγνωση του T1a καρκίνου πρέπει να γίνεται με βάση το ιστολογικό παρασκεύασμα της κωνοειδούς εκτομής. Κρίνεται απαραίτητη η αξιολόγηση του βάθους διήθησης, των ορίων εκτομής και του LVSI.

Στάδιο T1a1

- Η διαχείριση των ασθενών εξατομικεύεται ανάλογα με την ηλικία της ασθενούς, την επιθυμία για τεκνοποίηση και τη παρουσία λεμφαγγειακής διήθησης.
- Η πιθανότητα λεμφαδενικών μεταστάσεων στο στάδιο αυτό είναι 0,6%. Εάν όμως υπάρχουν έμβολα σε λεμφαγγεία του ιστολογικού παρασκευάσματος, ο κίνδυνος υποτροπής και λεμφαδενικών μεταστάσεων αυξάνεται.

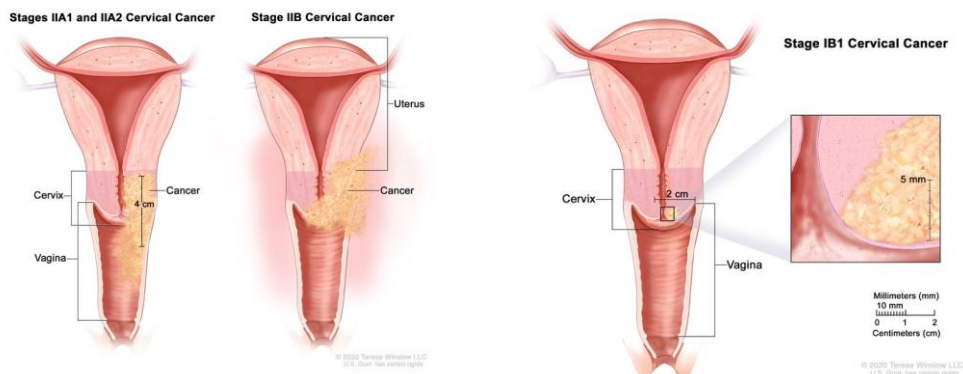


- Η κωνοειδής εκτομή θεωρείται οριστική θεραπεία.
Όταν υπάρχουν θετικά όρια, συστήνεται επανάληψη της κωνοειδούς εκτομής, ώστε να αποκλειστεί εκτεταμένη διηθητική νόσος.
Η υστερεκτομή φαίνεται πως δε βελτιώνει το τελικό αποτέλεσμα.
Επί LVSI (+) συστήνεται βιοψία του φρουρού λεμφαδένα, χωρίς πυελική λεμφαδενεκτομή.

Στάδιο T1a2

- Η ενδεδειγμένη θεραπεία είναι η κωνοειδής εκτομή ή η απλή ολική υστερεκτομή.
- Δεν κρίνεται απαραίτητη η εκτομή των παραμητρίων.
- Σε ασθενείς με LVSI+ κρίνεται απαραίτητη η λεμφαδενική σταδιοποίηση.

Θεραπεία σταδίου T1b1 και T2a1 Αρνητικοί Λεμφαδένες στον Απεικονιστικό Έλεγχο



- Προτείνεται ριζική επέμβαση από γυναικολόγο ογκολόγο με την ελάχιστη δυνατή επεμβατική προσέγγιση.
- Για τη σταδιοποίηση λεμφαδένων συστήνεται η συστηματική πυελική λεμφαδενεκτομία. Προτείνεται ανεπιφύλακτα, η βιοψία του φρουρού λεμφαδένα πριν την λεμφαδενεκτομία.
- Η συστηματική λεμφαδενεκτομία περιλαμβάνει την αφαίρεση λεμφαδένων του θυρεοειδούς βόθρου, των έξω και κοινών λαγονίων λεμφαδένων αμφοτερόπλευρα και του προϊερού χώρου. Αν μακροσκοπικά δεν είναι ύποπτοι, οι απομακρυσμένοι έξω λαγόνιοι λεμφαδένες μπορούν να μην αφαιρεθούν.

- Ο τύπος της ριζικής υστερεκτομής θα πρέπει να βασιστεί σε προγνωστικούς παράγοντες κινδύνου (μέγεθος του όγκου, μέγιστη στρωματική διήθηση και το LVSI). Η κατηγοριοποίηση της ριζικής υστερεκτομής κατά Querleu – Morrow παρατίθεται στο Παράρτημα.
- Αν προεγχειρητικά συνυπάρχει συνδυασμός παραγόντων κινδύνου, τότε θα πρέπει να προτείνεται οριστική χημειο-ακτινοθεραπεία και βραχυθεραπεία χωρίς την διενέργεια ριζικών επεμβάσεων

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.ΟΜΑΔΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΡΙΖΙΚΗ ΥΣΤΕΡΕΚΤΟΜΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

ΟΜΑΔΑ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΜΕΓΕΘΟΣ ΟΓΚΟΥ	LVSI	ΔΙΗΘΗΣΗ ΣΤΡΩΜΑΤΟΣ	ΤΥΠΟΣ ΡΙΖΙΚΗΣ ΥΣΤΕΡΕΚΤΟΜΗΣ*
ΧΑΜΗΛΟΥ	<2 εκ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	1/3	B1 (A)
ΜΕΣΑΙΟΥ	≥2 εκ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΟΠΟΙΑΔΗΠΟΤΕ	B2 (C1)
	<2 εκ	ΘΕΤΙΚΟ	ΟΠΟΙΑΔΗΠΟΤΕ	B2 (C1)
ΥΨΗΛΟΥ	≥2 εκ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΟΠΟΙΑΔΗΠΟΤΕ	C1 (C2)

* Κατά QUERLEU-MORROW

Θεραπεία σταδίου T1b1 και T2a1 Θετικοί Λεμφαδένες στον Απεικονιστικό Έλεγχο

- Σε ασθενείς όπου είναι αδιαμφισβήτητη η ύπαρξη διηθημένων πυελικών λεμφαδένων στον απεικονιστικό έλεγχο προτείνεται η οριστική χημειο-ακτινοθεραπεία.
- Σε ασθενείς με αρνητικούς παραορτικούς λεμφαδένες στον απεικονιστικό έλεγχο μπορεί να πραγματοποιηθεί παραορτική λεμφαδενεκτομία τουλάχιστον μέχρι το ύψος της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας. Επίσης μπορεί να πραγματοποιηθεί και η αφαίρεση ύποπτων λεμφαδένων διεγχειρητικά.

Επικουρική θεραπεία

- Η επικουρική θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν σε ασθενείς με παρουσία παραγόντων κινδύνου όπως το μέγεθος του όγκου, το LVSI και το βάθος της διήθησης του στρώματος.
- Όταν σε αυτές τις περιπτώσεις έχει πραγματοποιηθεί μια σωστή ριζική υστερεκτομή, η παρακολούθηση αποτελεί εναλλακτική επιλογή, ειδικά από ομάδες ιατρών έμπειρων σε αυτή την προσέγγιση.
- Μετά το πρωτεύον χειρουργείο, ενδείκνυται η διενέργεια επικουρικής χημειο-ακτινοθεραπείας με ή χωρίς βραχυθεραπεία στις παρακάτω ομάδες ασθενών:

- ασθενείς με μεταστατική διήθηση πυελικών λεμφαδένων συμπεριλαμβανομένης της παρουσίας μακρο-μικρομεταστάσεων είτε στο φρουρό λεμφαδένα, είτε σε πυελικούς λεμφαδένες που ανευρέθησαν διεγχειρητικά ή από την παθολογοανατομική εξέταση θα υποβληθούν σε χημειο-ακτινοθεραπεία.
- ασθενείς με θετικά χειρουργικά όρια στον κόλπο θα υποβληθούν σε χημειο-ακτινοθεραπεία με ή χωρίς βραχυθεραπεία.
- ασθενείς με συμμετοχή των παραμητρίων θα υποβληθούν σε χημειο - ακτινοθεραπεία με ή χωρίς βραχυθεραπεία.

Θεραπεία Διατήρησης Γονιμότητας

- Αφορά ασθενείς με πλακώδες αδenoκαρκίνωμα ή καρκίνο τραχήλου συνήθους τύπου (σχετιζόμενο με HPV) κάτω από 2εκ στη μέγιστη διάμετρο.
- Η θεραπεία εφαρμόζεται σε γυναίκες χωρίς επιβεβαιωμένη προϋπάρχουσα υπογονιμότητα.
- Οι αρνητικοί λεμφαδένες είναι προαπαιτούμενο για την εφαρμογή θεραπείας διατήρησης γονιμότητας.
- Ο βασικός στόχος του χειρουργείου διατήρησης θα πρέπει να είναι η εξαίρεση του διηθητικού καρκινώματος με ελεύθερα χειρουργικά όρια και διατήρηση του άνω τμήματος του τραχήλου. Απαραίτητη η αποστολή διεγχειρητικής ταχείας βιοψίας στο τραχηλικό παρασκεύασμα για ασφαλή υπολογισμό των άνω χειρουργικών ορίων της τραχηλεκτομής.

- Για τα στάδια **T1a1** και **T1a2** με αρνητικούς λεμφαδένες και **LVSI-** προτείνεται η κωνοειδής εκτομή ή η απλή τραχηλεκτομή.
- Για τα στάδια **T1a1** και **T1a2** με αρνητικούς λεμφαδένες και **LVSI+** προτείνεται η ριζική τραχηλεκτομή τύπου A. Εναλλακτική επιλογή αποτελεί η κωνοειδής εκτομή ή η απλή τραχηλεκτομή.
- Για τα στάδια **T1b1** με μέγεθος όγκου ≤ 2 εκ, αρνητικούς λεμφαδένες και **LVSI+/-**, ενδείκνυται ριζική τραχηλεκτομή τύπου B.

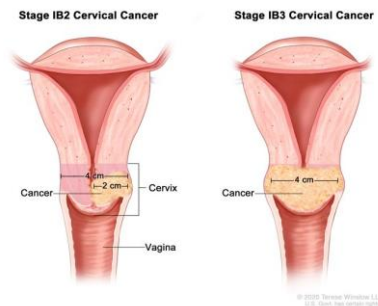
- Σε απλή ή ριζική τραχηλεκτομή προτείνεται η διεγχειρητική τοποθέτηση μόνιμης περιίδεσης τραχήλου.
- Σε ασθενείς με όγκο πάνω από 2 εκ δε συστήνεται θεραπεία διατήρησης γονιμότητας και θεωρείται πειραματική προσέγγιση.

- Σε πιο προχωρημένες περιπτώσεις και σε περιπτώσεις με θετικούς λεμφαδένες θα πρέπει να συζητούνται διαφορετικές προσεγγίσεις για διατήρηση της γονιμότητας.
- Κάθε εγκυμοσύνη μετά από θεραπεία διατήρησης γονιμότητας θεωρείται υψηλού κινδύνου και αντιμετωπίζεται σε εξειδικευμένο περιγεννητικό κέντρο. Η καισαρική τομή είναι η μόνη μέθοδος τοκετού μετά από απλή ή ριζική τραχηλεκτομή.
- Η παρακολούθηση των γυναικών μετά από θεραπεία διατήρησης γονιμότητας θα πρέπει να γίνεται κάθε 3-4 μήνες τα πρώτα 2 χρόνια και κάθε 6-12 μήνες μέχρι το τέλος της 5τίας. Η παρακολούθηση εξατομικεύεται ανάλογα με τον κίνδυνο υποτροπής και τις μετεγχειρητικές επιπλοκές. Η παρακολούθηση περιλαμβάνει κολποσκοπικό έλεγχο και HPV DNA testing.

Θεραπεία σταδίου T1b2 και T2a2

Αρνητικοί Λεμφαδένες στον Απεικονιστικό Έλεγχο

- Η ενδεδειγμένη θεραπεία είναι η οριστική (ριζική) χημειοθεραπεία βασισμένη στη πλατίνα και η βραχυθεραπεία
- Πριν την έναρξη χημειοθεραπείας και βραχυθεραπείας, συστήνεται η παραορτική λεμφαδενεκτομή τουλάχιστον μέχρι το ύψος της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας.
- Η ριζική επέμβαση αποτελεί εναλλακτική επιλογή, κυρίως σε ασθενείς με αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες. Πρέπει να πραγματοποιηθεί παραορτική λεμφαδενεκτομία. Αν οι λεμφαδένες είναι αρνητικοί, πραγματοποιείται ριζική υστερεκτομή τύπου C2 και συστηματική πνευλική λεμφαδενεκτομία.



Θεραπεία σταδίου T1b2 και T2a2

Θετικοί Λεμφαδένες στον Απεικονιστικό Έλεγχο

- Συστήνεται οριστική χημειο-ακτινοθεραπεία, βραχυθεραπεία και ακτινοβόληση των διηθημένων λεμφαδένων.

Θεραπεία σταδίων T2b, T3a/b, T4a

- Συστήνεται οριστική χημειο-ακτινοθεραπεία, βραχυθεραπεία και ακτινοβόληση των διηθημένων λεμφαδένων.

Θεραπεία καρκίνου τραχήλου μήτρας στην εγκυμοσύνη

- Κάθε ασθενής που διαγιγνώσκεται με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, πρέπει να παραπέμπεται σε εξειδικευμένο κέντρο και να αντιμετωπίζεται από διεπιστημονική ομάδα ιατρών.
- Εκτός από την κλινική εξέταση και την ιστολογική επιβεβαίωση της νόσου, κρίνεται απαραίτητη η σταδιοποίηση της νόσου με μαγνητική τομογραφία και εξειδικευμένο υπερηχογράφημα. Η εμπειρία για τη χρήση του PET SCAN κατά τη διάρκεια της κύησης είναι περιορισμένη.
- Η θεραπευτική προσέγγιση που θα ακολουθηθεί εξαρτάται από το στάδιο της νόσου, την ηλικία κύησης και τη πρόθεση για διατήρηση της κύησης.
- Οι οδηγίες που προτάθηκαν το 2019 από την ESMO (European Society of Medical Oncology), σύμφωνα με το σύστημα κατάταξης της FIGO (2018) παρατίθενται στο Παράρτημα και ισχύουν τα εξής⁵⁵:
 1. Για ασθενείς σταδίου IA1 με LVSI (-) συστήνεται κωνοειδής εκτομή
 2. Για ασθενείς σταδίου IA1 με LVSI (+) ή IA2 ή IB1 συστήνεται πυελική λεμφαδενεκτομή, με στόχο τη σταδιοποίηση της ασθενούς. Η λεμφαδενεκτομή μπορεί να πραγματοποιηθεί με ασφάλεια μέχρι τις 22 εβδομάδες κύησης. Μετά τις 22 εβδομάδες, συστήνεται αναμονή έως τον τερματισμό της κύησης ή εναλλακτικά προϋβλεπείται έναρξη νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας.
 3. Η λεμφαδενεκτομή μπορεί να πραγματοποιηθεί λαπαροσκοπικά ή με λαπαροτομία. Η λαπαροσκοπική προσέγγιση συστήνεται πριν τις 14-16 εβδομάδες κύησης, ενώ η λαπαροτομία μετά τις 16 εβδομάδες.
 4. Όσον αφορά η διενέργεια ριζικής τραχηλεκτομής κατά τη διάρκεια της κύησης, θεωρείται απαιτητική και επικίνδυνη επέμβαση με δυσμενή μαιευτικά συμβάματα, γι αυτό και δεν προτείνεται.
 4. Στη περίπτωση που δεν υπάρχει πρόθεση για διατήρηση της κύησης, η θεραπευτική προσέγγιση που ακολουθείται είναι εκείνη του γενικού πληθυσμού.
 5. Η ριζική υστερεκτομή μπορεί να πραγματοποιηθεί με το έμβρυο in utero ή μετά από υστεροτομή, κατά τη διάρκεια του 1^{ου} ή 2^{ου} τριμήνου κύησης.

Υποτροπιάζουσα νόσος

- Η θεραπεία υποτροπής με στόχο την πλήρη θεραπεία απαιτεί παρουσία και διαχείριση επιστημονικής ομάδας αποτελούμενης από γυναικολόγο ογκολόγο, ακτινολόγο ογκολόγο, ακτινοθεραπευτή, παθολόγο, παθολόγο ογκολόγο, ουρολόγο και πλαστικό χειρουργό.
- Συστήνεται η διενέργεια πλήρους απεικονιστικού ελέγχου για να τεκμηριώνεται η κατάσταση της νόσου σε όλα τα επίπεδα (τοπικά, περιοχικά, συστηματικά).

Πυελική υποτροπή κεντρικά μετά το πρωτογενές χειρουργείο

- Η θεραπεία εκλογής είναι η οριστική χημειο-ακτινοθεραπεία με απεικονιστικά κατευθυνόμενη βραχυθεραπεία.

Υποτροπή στο πυελικό τοίχωμα μετά το πρωτογενές χειρουργείο

- Η προτιμητέα επιλογή είναι η οριστική χημειο-ακτινοθεραπεία.
- Σε επιλεγμένες περιπτώσεις όπου η νόσος δε διηθεί εκτεταμένα το πυελικό τοίχωμα μπορεί να δοθεί η δυνατότητα εκτεταμένης χειρουργικής επέμβασης

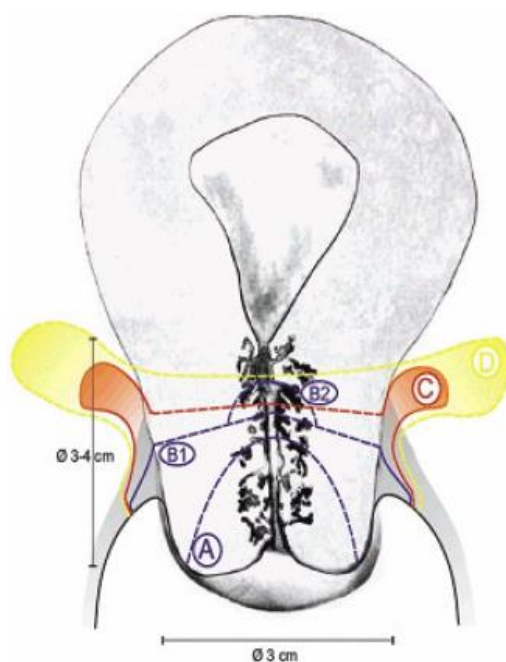
Υποτροπές στη πύελο μετά από ακτινοθεραπεία ή χημειοακτινοθεραπεία

- Για κεντρική υποτροπή στην πύελο χωρίς συμμετοχή του πυελικού τοιχώματος και εξωπυελικών λεμφαδένων συστήνεται πυελική εξεντέρωση, σε ειδικό υπερεξειδικευμένο κέντρο.
- Σε υποτροπές οι οποίες εκτείνονται κοντά ή διηθούν το πυελικό τοίχωμα συστήνεται διευρυμένη μονόπλευρη εκτομή της υποτροπής.
- Για κεντρικές υποτροπές ως εναλλακτική θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί επανακτινοβολή με απεικονιστικά καθοδηγούμενη προσαρμοσμένη βραχυθεραπεία ειδικά σε ασθενείς που δε δύναται να υποβληθούν σε εξεντέρωση.

6.2.1 Τραχηλεκτομή

Το 1^ο βήμα σε κάθε θεραπεία διατήρησης γονιμότητας είναι η σταδιοποίηση των πυελικών λεμφαδένων. Συστήνεται η αναγνώριση του φρουρού λεμφαδένα και η σταδιοποίηση του. Πραγματοποιείται πυελική λεμφαδενεκτομή (έσω, έξω και κοινοί λαγόνιοι και λεμφαδένες του θυροειδούς βόθρου). Υποπτοι ή διογκωμένοι λεμφαδένες θα πρέπει να εξετάζονται ιστολογικά.

Οι τύποι της τραχηλεκτομής και τα όρια εκτομής τους παρουσιάζονται στην Εικόνα⁵⁶:



Σύγκριση χειρουργικής εκτομής τραχήλου A:Κωνοειδής εκτομή, B1:Απλή τραχηλεκτομή, B2 C:Κολπική ριζική τραχηλεκτομή, D:Κοιλιακή ριζική τραχηλεκτομή

Απλή τραχηλεκτομή

Η απλή τραχηλεκτομή πραγματοποιείται σε δύο βήματα. Αρχικά πραγματοποιείται λαπαροσκοπική πυελική λεμφαδενεκτομή με εντοπισμό των φρουρών λεμφαδένων. Σε περίπτωση μη διηθημένων λεμφαδένων, πραγματοποιείται απλή τραχηλεκτομή μία εβδομάδα μετά. Κατά την απλή τραχηλεκτομή, πραγματοποιείται ακρωτηριασμός του τραχήλου και του εναπομείναντος ενδοτραχηλικού αυλού από τη κωνοειδή εκτομή, με διατήρηση των παραμετρίων⁵⁶. Σε περίπτωση διηθημένων λεμφαδένων, η διαδικασία διατήρησης γονιμότητας εγκαταλείπεται.

Ριζική Τραχηλεκτομή και Αμφοτερόπλευρη Πυελική Λεμφαδενεκτομή

Η ριζική τραχηλεκτομή πραγματοποιείται διακολπικά (Vaginal Radical Trachylectomy – VRT), διακοιλιακά (Abdominal Radical Trachylectomy – ART), λαπαροσκοπικά (Laparoscopic Radical Trachylectomy – LRT) ή ρομποτικά (Robotic Radical Trachylectomy).

Κατά τη ριζική τραχηλεκτομή αφαιρείται ο τράχηλος, τα παραμήτρια και μέρος από το κολπικό τοίχωμα, ενώ διατηρούνται το σώμα της μήτρας, οι σάλπιγγες και οι ωοθήκες.

Σε κάθε περίπτωση, πραγματοποιείται βιοψία του φρουρού λεμφαδένα και πυελική λεμφαδενεκτομή. Επί διηθημένων λεμφαδένων πραγματοποιείται ριζική υστερεκτομή ή επικουρική θεραπεία. Επί αρνητικών λεμφαδένων, ακολουθεί η ριζική τραχηλεκτομή. Το παρασκεύασμα αποστέλλεται προς ταχεία ιστολογική εξέταση, προς εξέταση των χειρουργικών ορίων. Επί μη υγιών ορίων (τουλάχιστον 5mm), πραγματοποιείται ριζική υστερεκτομή.

Διακολπική Ριζική Τραχηλεκτομή (Vaginal Radical Trachylectomy – VRT) και Λαπαροσκοπική Πυελική Λεμφαδενεκτομή

Η ριζική κολπική τραχηλεκτομή είναι η πιο διαδεδομένη τεχνική ριζικής τραχηλεκτομής, η οποία εδραιώθηκε από τον Dargent.

Αρχικά διενεργείται λαπαροσκοπική πυελική λεμφαδενεκτομή. Επί μη διηθημένων λεμφαδένων ακολουθεί η διακολπική ριζική τραχηλεκτομή, με εκτομή των παραμητρίων μέχρι το επίπεδο της ριζικής υστερεκτομής τύπου B. Ο τράχηλος πρέπει να εξαιρείται 1εκ πάνω από τη βλάβη, διατηρώντας τουλάχιστον 1εκ τραχηλικού στρώματος περιφερικά του έσω τραχηλικού στομίου. Η μητριάιες αρτηρίες διατηρούνται και μόνο οι κατιόντες κολπικοί κλάδοι εκτέμνονται. Μετά την τραχηλεκτομή, ο νέο-τράχηλος αναστομώνεται με τον κολπικό βλεννογόνο⁵⁶.

Διακοιλιακή Ριζική Τραχηλεκτομή (Abdominal Radical Trachylectomy - ART) και Πυελική Λεμφαδενεκτομή

Η προσέγγιση αφορά τη λεμφαδενεκτομή και την τραχηλεκτομή μέσω ανοικτής κοιλιακής προσπέλασης, η οποία περιγράφηκε πρώτη φορά το 1997 από τους Smith et al. Όπως και σε κάθε τραχηλεκτομή, αρχικά διενεργείται πυελική λεμφαδενεκτομή και μόνο επί αρνητικών λεμφαδένων ακολουθεί η ριζική τραχηλεκτομή. Διαφορετικά, πραγματοποιείται ριζική υστερεκτομή ή εγκαταλείπεται η χειρουργική αντιμετώπιση και ακολουθείται επικουρική θεραπεία⁵⁶.

Ειδικές ενδείξεις επιλογής ART:

- Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας σε ασθενείς με ανατομικές ανωμαλίες του κόλπου
- Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας σε παιδιατρικούς ασθενείς
- Καρκίνος του τραχηλικού κολοβώματος μετά από υφολική υστερεκτομή

- Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας υπό τη μορφή ευμεγέθους εξωφυτικού όγκου
- Έκταση και εντόπιση του καρκίνου του τραχήλου, οι οποίες απαιτούν ευρεία εκτομή των παραμητρίων ιστών

Στα πλεονεκτήματα της μεθόδου συγκαταλέγεται η πιο ευρεία εκτομή των παραμητρίων και η ικανότητα για πιο ακριβή προσδιορισμό της θέσης της τραχηλικής εκτομής. Πρόκειται για τεχνική που εφαρμόζεται σε κέντρα με λιγότερο ανεπτυγμένες τις λαπαροσκοπικές τεχνικές, καθώς δεν απαιτεί εξειδικευμένο και εκπαιδευμένο προσωπικό στις λαπαροσκοπικές μεθόδους⁵⁷. Η διακοιλιακή προσπέλαση αποτελεί περισσότερο οικεία τεχνική στους χειρουργούς, σε σύγκριση με τη διακολπική, γι αυτό και σχετίζεται με μικρότερα ποσοστά τραυματισμού του ουροποιητικού και αιμορραγίας.

Ωστόσο, καθώς πρόκειται για λαπαροτομία, είναι αναμενόμενο πως απαιτεί πιο μακρόχρονη νοσηλεία και συνεπάγεται πιο αργή αποκατάσταση και επιστροφή στις καθημερινές δραστηριότητες, σε σύγκριση με τη κοιλιακή ριζική τραχηλεκτομή. Με την διακοιλιακή τραχηλεκτομή πραγματοποιείται πιο ευρεία εκτομή των παραμητρίων, ακολουθώντας τους χειρουργικούς χρόνους τη υστερεκτομής κατά Wertheim.

Η τοποθέτηση ράμματος περιδέσης πραγματοποιείται, στη πλειονότητα των περιπτώσεων, αμέσως μετά τη τραχηλεκτομή και την αναστόμωση του κολοβώματος. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις όπου το ράμμα τοποθετήθηκε στο τέλος του 1^{ου} τριμήνου κύησης (με διακοιλιακή προσπέλαση), καθώς φαίνεται ότι σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο μετεγχειρητικής φλεγμονής⁵⁸.

Στη πλειοψηφία των περιπτώσεων, η μητρίαία αρτηρία εκτέμνεται και στη συνέχεια αναστομώνεται. Η εκτομή των παραμητρίων πραγματοποιείται ομοίως με τη ριζική υστερεκτομή (Τύπος Β ή C). Ο τράχηλος αφαιρείται πλήρως και γίνεται συρραφή του κόλπου με το εναπομείναν στρώμα.

Λαπαροσκοπική Ριζική Τραχηλεκτομή (Laparoscopic Radical Trachylectomy - LRT) και Πνευλική Λεμφαδενεκτομή

Πρόκειται για τεχνική, η οποία περιγράφηκε πρώτη φορά το 2003 από του Lee et al και η οποία αξιοποιεί τα πλεονεκτήματα της κοιλιακής προσπέλασης και της λαπαροσκοπικής προσέγγισης. Ωστόσο, τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητάς της είναι περιορισμένα, λόγω τη μη ευρείας χρήσης της έως τώρα.

Ρομποτική Ριζική Τραχηλεκτομή (Robotic Radical Trachylectomy – RRT) και Πνευλική λεμφαδενεκτομή

Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 2008 από τους Geisler et al. για τη θεραπεία αδενοσαρκώματος τραχήλου της μήτρας σταδίου IB1 σε ασθενή 23 ετών. Παρέχει τη δυνατότητα ευρύτερης εκτομής των παραμητρίων σε σχέση με τη λαπαροσκοπική τραχηλεκτομή και σχετίζεται με μικρότερη διεγχειρητική αιμορραγία, λιγότερο χρόνο νοσηλείας και ταχύτερη αποκατάσταση. Με τη βοήθεια της τρισδιάστατης εικόνας, είναι εύκολη και ακριβής η παρασκευή, απολίνωση και εκτομή των αγγείων και η

αναστόμωση της μήτρας με τον κόλπο. Ωστόσο, λόγω της πολύπλοκης τεχνικής κατάστασης, απαιτεί περισσότερο χειρουργικό χρόνο σε σύγκριση με τη LRT⁵⁹.

Επιπλοκές Τραχηλεκτομής

Οι τυπικές διεγχειρητικές επιπλοκές της ριζικής τραχηλεκτομής είναι οι εξής:

- Τραυματισμός του ουροποιητικού
- Τραυματισμός του γαστρεντερικού
- Αιμορραγία

Μετεγχειρητικές επιπλοκές:

Δυσουρικά ενοχλήματα:

Μεταξύ των μετεγχειρητικών επιπλοκών από το ουροποιητικό σύστημα είναι: η ακράτεια ούρων, η συχνουρία, πόνος ή καύσος κατά την ούρηση και δυσχέρεια για επαρκή κένωση της ουροδόχου κύστεως⁶⁰. Με βάση τα αποτελέσματα που προκύπτουν απ' τη μελέτη, το 50% των γυναικών που υπεβλήθησαν σε RVT και το 41% των γυναικών που υπεβλήθησαν σε ριζική κοιλιακή υστερεκτομή εμφάνισαν διαταραχές στη κένωση της ουροδόχου κύστεως εντός του πρώτου έτους μετεγχειρητικά. Επιπλέον, άτονη ουροδόχος κύστη παρατηρήθηκε στο 4-16% των ασθενών μετά από RVT, συγκριτικά με το 31% των ασθενών που υπεβλήθησαν σε ριζική κοιλιακή υστερεκτομή⁶⁰.

Λεμφοκήλη, λεμφοίδημα:

Η παθολογική οντότητα της λεμφοκήλης ή λεμφοκύστης περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1955⁶¹. Πρόκειται για περιγεγραμμένη συλλογή λέμφου στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, κυρίως κατά μήκος των λαγόνιων αγγείων. Εμφανίζονται συνήθως 7 έως 15 ημέρες μετά τη πυελική λεμφαδενεκτομή και στη πλειονότητά τους είναι τυχαία ευρήματα χωρίς κλινική σημασία, καθώς υποστρέφουν μόλις η λέμφος απορροφηθεί και σχηματιστούν νέα λεμφαγγεία⁶¹. Όταν εμφανιστούν συμπτώματα, αυτά έχουν να κάνουν κυρίως με πιεστικά φαινόμενα στις γειτονικές δομές, τα οποία προκαλούν πυελικό άλγος, οίδημα κάτω άκρων, αποφρακτικό ειλεό, απόφραξη των ουροφόρων οδών και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Σοβαρότερες επιπλοκές αποτελούν η σήψη, ο χυλώδης ασκίτης, το συρίγγιο και η πνευμονική εμβολή⁶¹.

Η επίπτωση της μετεγχειρητικής εμφάνισης λεμφοιδήματος κάτω άκρων που περιγράφεται στη βιβλιογραφία ποικίλει από 1,6-41%⁶⁰. Το λεμφοίδημα εμφανίζεται συνήθως εντός του 1^{ου} έτους μετά τη χειρουργική επέμβαση και σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις παραμένει χρόνια. Οδηγεί σε περιορισμό των καθημερινών δραστηριοτήτων των ασθενών, επιδρώντας έτσι σημαντικά στη ποιότητα ζωής τους. Συγκρίνοντας τη διακοιλιακή και τη διακολπική ριζική τραχηλεκτομή, φαίνεται πως δεν υπάρχει διαφορά στην επίπτωση του περιφερικού λεμφοιδήματος⁶⁰. Συγκρίνοντας τη διακολπική ριζική τραχηλεκτομή και τη διακοιλιακή ριζική υστερεκτομή, δεν φάνηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση λεμφοιδήματος, ώστε τελικά και στις δύο περιπτώσεις θεραπευτικής αντιμετώπισης, οι ασθενείς να αναφέρουν την ίδια επίδραση στη μετεγχειρητική ποιότητα ζωής τους και τη ψυχολογική επιβάρυνση⁶⁰.

Πυελικό απόστημα

Οι Okuwaga et al το χρονικό διάστημα από τον Ιούνιο 2005 έως Σεπτέμβριο 2017, πραγματοποίησαν 181 απλές και ριζικές κοιλιακές τραχηλεκτομές⁶². Συνολικά, παρατηρήθηκαν 15 πυελικά αποστήματα σε 12 γυναίκες (3 γυναίκες ανέπτυξαν 2 φορές απόστημα). Όλες οι ασθενείς έλαβαν αντιβιοτικά. Παροχέτευση του αποστήματος έγινε σε έξι περιπτώσεις, λαπαροτομία και εξαρτηματεκτομή σε τρεις ασθενείς, σήψη παρουσιάστηκε σε τέσσερις ασθενείς και τέλος ένας ασθενής παρουσίασε παραλυτικό ειλεό. Μεταξύ των παραπάνω περιστατικών, σε 12 γυναίκες το απόστημα εντοπίστηκε στα εξαρτήματα, σε 2 γυναίκες σε πυελικές λεμφοκύστες και σε μία γυναίκα εντός της ενδομήτριας κοιλότητας⁶².

Η εμφάνιση μετεγχειρητικού πυελικού αποστήματος φαίνεται πως πυροδοτείται από ανιούσα λοίμωξη, καθώς η τραχηλική εκτομή και η επακόλουθη απουσία της προστατευτικής τραχηλικής βλέννης, αυξάνει τον κίνδυνο έκθεσης των έσω γεννητικών οργάνων σε μικροοργανισμούς⁶². Η τραχηλεκτομή αφορά κυρίως νεαρές γυναίκες, με ενεργή σεξουαλική ζωή, οι οποίες όπως είναι αναμενόμενο είναι περισσότερο εκτεθειμένες σε βλαβερούς παράγοντες. Ταυτόχρονα, επιβαρυντικός παράγοντας θεωρείται και το ράμμα περιόδου.

Η λοίμωξη και κατ' επέκταση το πυελικό απόστημα επιβαρύνουν τη γονιμότητα των προσβεβλημένων γυναικών και τη ποιότητα ζωής τους.

Στένωση Τραχήλου

Πρόκειται για τη πιο συχνή επιπλοκή όλων των τεχνικών ριζικής τραχηλεκτομής, που συναντάται σε ποσοστό περίπου 10%^{63,64}.

Είναι το αποτέλεσμα της επουλωτικής και αναγεννητικής διαδικασίας που υφίσταται ο τράχηλος⁶³. Εν μέρει, οφείλεται και στην επικάλυψη του νέου έξω τραχηλικού στομίου από τον κολπικό βλεννογόνο⁶⁴. Ο εναπομείναν τράχηλος, εκτός από το ότι έχει μικρό μήκος, δεν είναι το ίδιο λειτουργικός και στερείται αδένων άρα και τραχηλικής βλέννης⁶³.

Σύμφωνα με την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, η ART οδηγεί σε υψηλότερα ποσοστά τραχηλικής στένωσης (11%), ακολουθούμενη από την LRT (9,3%), τη VRT (8,1%) και τέλος την RRT (0%). Μεταξύ των παραπάνω ποσοστών, δεν υπάρχει σημαντικά στατιστική διαφορά⁶⁴.

Οι διαφορές μεταξύ των παραπάνω αποτελεσμάτων εξηγείται από το γεγονός ότι οι ART και LRT τεχνικές εφαρμόστηκαν σε μεγαλύτερο αριθμό γυναικών. Επιπλέον, όπως είναι γνωστό η στένωση σχετίζεται σημαντικά με τον όγκο του τραχηλικού ιστού που αφαιρείται. Η ART τεχνική θεωρείται ότι έχει καλύτερο ογκολογικό αποτέλεσμα σε μεγαλύτερους όγκους, γι αυτό και χρησιμοποιήθηκε σε βλάβες >2cm. Αυτό εξηγεί τα μεγαλύτερα ποσοστά μετεγχειρητικής τραχηλικής στένωσης⁶⁴.

Όσον αφορά την RRT και τα μηδενικά ποσοστά μετεγχειρητικής τραχηλικής στένωσης, αυτά εξηγούνται από τα εξής: 1. Είναι μικρότερος ο αριθμός των γυναικών που εφαρμόστηκε η τεχνική και συντομότερο το μετεγχειρητικό follow-up, 2. Χρησιμοποιήθηκαν ράμματα Prolene και Smit sleeves, 3. Η Da Vinci τεχνική

προσφέρει 3D όραση, που συμβάλλει στην πιο ακριβή τοποθέτηση του ράμματος περιίδεσης⁶⁴.

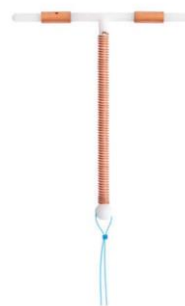
Η περιίδεση του τραχήλου πραγματοποιείται αρκετά συχνά κατά τη διάρκεια της ριζικής τραχηλεκτομής, ώστε να αποφευχθούν τα μαιευτικά συμβάματα. Η τοποθέτηση του ράμματος αμέσως μετά τη τραχηλεκτομή είναι μία αμφιλεγόμενη πρακτική. Από τη μία, η τοποθέτηση μόνιμης περιίδεσης οδηγεί σε τραχηλική στένωση, αυξημένες κολπικές εκκρίσεις, δυσπαρέυνια και κατ' επέκταση επηρεάζει τη ποιότητα ζωής των γυναικών. Από την άλλη, προλαμβάνει τη μείωση του μήκους του τραχήλου και ελαττώνει τον κίνδυνο πρόωμης πρόωρης ρήξης εμβρυικών υμένων και πρόωρου τοκετού, λόγω της ελαττωμένης μηχανικής στήριξης του τραχήλου και την απουσία της προστατευτικής τραχηλικής βλέννης. Με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα, ο κίνδυνος εμφάνισης στένωσης τραχήλου σε γυναίκες με ράμμα περιίδεσης δεν είναι στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερος έναντι του κινδύνου που διατρέχουν γυναίκες χωρίς περιίδεση (8,6% έναντι 3%, αντιστοίχως)⁶⁴.

Επιπλέον, το είδος του ράμματος περιίδεσης που χρησιμοποιείται είναι εξίσου σημαντικό στη δημιουργία τραχηλικής στένωσης. Τα πολύκλινα ράμματα υπερέχουν όσον αφορά την ισχύ και την ευκολία στην αφαίρεσή τους. Ωστόσο, τα κενά μεταξύ των ινών επιτρέπουν την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό μικροβίων, με αποτέλεσμα τον κίνδυνο ανάπτυξης λοίμωξης. Αντίθετα, τα μη-πολύκλινα ράμματα δεν δημιουργούν την ίδια ιστική αντίδραση και δεν ενέχουν τον ίδιο κίνδυνο για ανάπτυξη λοίμωξης, λόγω της λείας επιφάνειάς τους. Η διάσπαση των πολύκλωνων ραμμάτων ίσως σχετίζονται με στένωση του τραχήλου, αποβολή 2^{ου} τριμήνου και πρόωρου τοκετού. Με βάση τα παραπάνω, τα μη -πολύκλινα ράμματα συστήνονται⁶⁴.

Η χρήση συσκευών που αποτρέπουν τη στένωση του τραχήλου, φαίνεται ότι είναι αρκετά αποτελεσματικά, καθώς μόλις το 4,6% των γυναικών με τη χρήση τέτοιων υλικών εμφάνισε στένωση, σε αντίθεση με το 12,7% των γυναικών που δεν χρησιμοποίησαν. Τα υλικά που έχουν χρησιμοποιηθεί έως τώρα είναι καθετήρες, Smit sleeves και T-IUD συσκευές. Οι καθετήρες σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανιούσας λοίμωξης. Η χρήση T-IUDs συμβάλλει στη πρόληψη τόσο τραχηλικής στένωσης όσο και ενδομητρικών συμφύσεων. Η αποτελεσματικότητα των Smit sleeves δεν είναι ακόμα γνωστή, λόγω της μη ευρείας χρήσης τους⁶⁴.



Smit sleeve



T-IUD συσκευή

Μετά τη ριζική τραχηλεκτομή, το τραχηλικό/ισθμικό στόμιο μπορεί να είναι αρκετά μικρό, δίκην κεφαλής καρφίτσας. Σε κάποιες σπάνιες περιπτώσεις στένωσης, το στόμιο μπορεί να είναι εντελώς αποφραγμένο και επιθηλιοποιημένο, κάνοντας αδύνατη διέλευση του σπέρματος. Ένας επιπλέον επιβαρυντικός παράγοντας για τη γονιμότητα, είναι η απουσία της τραχηλικής βλέννης. Επιπλέον, οι ασθενείς υπό τον φόβο για μετεγχειρητικές επιπλοκές και δυσπαρεύνια, παρουσιάζουν ελαττωμένη σεξουαλική δραστηριότητα. Όλα τα παραπάνω, φαίνεται πως οδηγούν σε μειωμένη πιθανότητα για αυτόματη σύλληψη και αυξάνουν την ανάγκη για διαστολή του τραχήλου και ίσως σε υποβοηθούμενες μεθόδους αναπαραγωγής⁶⁴.

Η τραχηλική στένωση σχετίζεται με εμφάνιση δυσμηνόρροιας, αμηνόρροιας και αιματόμητρας. Λόγω της αιματόμητρας και της παλίνδρομης ροής της εμμήνου ρύσεως δια μέσου των σαλπίνγων εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας, είναι πιθανή η ανάπτυξη και εκδήλωση ενδομητρίωσης⁶⁵.

Συχνά, πραγματοποιείται μηχανική διαστολή του τραχήλου για να παροχετευτεί η έμμηνος ρύση⁶³. Η μηχανική διαστολή είναι μία απλή διαδικασία που συμβάλει στη τόσο στη πρόληψη όσο και την αντιμετώπιση της μετεγχειρητικής στένωσης^{63,64}. Σε περίπτωση που ο νέος τραχηλικός αυλός είναι δύσκολο να εντοπιστεί, χρησιμοποιούνται μπαλόνια αγγειοπλαστικής ή διαστολείς υπό ακτινοσκοπικό έλεγχο⁶⁴. Μετά τη μηχανική διαστολή, αντι-στενωτικά υλικά μπορεί να χρησιμοποιηθούν για κάποιο χρονικό διάστημα, ώστε να διατηρηθεί ανοιχτός ο αυλός και να επιτευχθεί η σύλληψη. Σε περίπτωση που τα υλικά αυτά αποτύχουν, πεσσός Petit-Le Four ή αγγειακά stent, ίσως αποτελούν χρήσιμες εναλλακτικές μέθοδοι⁶⁴.

Υποτροπή Νόσου

Οι παράγοντες κινδύνου που ευθύνονται για την υποτροπή της νόσου μετά τη θεραπευτική προσέγγιση είναι οι εξής⁶⁶:

- βλάβες με έκταση πάνω από 2εκ (κίνδυνος υποτροπής 17%, έναντι 4% για βλάβες <2εκ)
- LVSI +
- Διηθημένοι λεμφαδένες
- θετικά όρια εκτομής (απαραίτητα υγιή όρια >5mm)
- νευροενδοκρινής ιστολογικός τύπος

Σε μία πρόσφατη ανασκόπηση, σε μελέτη όπου 2566 ασθενείς υπεβλήθησαν σε VRT (58,1%), ART (37,1%) και ελάχιστα επεμβατική ριζική τραχηλεκτομή (λαπαροσκοπικά και ρομποτικά, 4,7%), δεν φάνηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην υποτροπή και τη συνολική 5τή επιβίωση. Ωστόσο, η VRT υπερείχε έναντι των άλλων τεχνικών όσον αφορά τον μικρότερο χειρουργικό χρόνο και τα μικρότερα ποσοστά θετικών ορίων εκτομής⁶⁷.

Σε ανασκόπηση με 2854 ασθενείς με καρκίνο τραχήλου σταδίου IA και IB, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε κωνοειδή εκτομή, εμφάνισαν υποτροπή σε ποσοστό 0,4% και 0,6% αντίστοιχα⁶⁷. Συγκρίνοντας τον κίνδυνο υποτροπής μετά από κωνοειδή εκτομή, VRT, ART και ελάχιστα επεμβατική ριζική τραχηλεκτομή (λαπαροσκοπικά και ρομποτικά), τα αντίστοιχα ποσοστά δεν παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική διαφορά⁶⁷.

Σε βιβλιογραφική ανασκόπηση 600 περιπτώσεων γυναικών που υπεβλήθησαν σε VRT, επιβεβαίωσε πως ο κίνδυνος υποτροπής της νόσου είναι <5% και η θνητότητα <3%⁶⁶. Περίπου το 40% των περιπτώσεων υποτροπής της νόσου, αφορά τα παραμήτρια και το πυελικό τοίχωμα, πιθανώς λόγω διηθημένων ορίων εκτομής ή σε LVSI(+) και το 25% αφορά τους πυελικούς, παραορτικούς και υπερκλειδίους λεμφαδένες⁶⁶. Παρόμοια ευρήματα είχαν και οι Pareja et al, σύμφωνα με τα οποία ο κίνδυνος υποτροπής της νόσου μετά από κοιλιακή ριζική τραχηλεκτομή είναι παρόμοιος με εκείνον έπειτα από κοιλιακή ριζική τραχηλεκτομή (3,8% έναντι 4,2%, αντιστοίχως)⁵⁷.

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και τον κίνδυνο υποτροπής της νόσου έπειτα από λαπαροσκοπική ριζική τραχηλεκτομή είναι περιορισμένα. Οι Park et al, ανέφεραν πως μεταξύ των γυναικών με βλάβη <2εκ που υπεβλήθησαν σε LRT, το 6% επανεμφάνισε τη νόσο. Ενώ, μεταξύ των γυναικών με βλάβη >2εκ, το 20,7% υποτροπίασε μετά τη LRT⁶⁸.

Μετεγχειρητικό follow-up:

Σε γυναίκες με καρκίνο τραχήλου IA2 έως IB2 που υπεβλήθησαν σε θεραπεία διατήρησης γονιμότητας, συστήνεται κολποσκοπικός έλεγχος και HPV test και κάθε 3-4 μήνες για τα πρώτα 3 χρόνια, έπειτα κάθε 6 μήνες για τα επόμενα 2 χρόνια και στη συνέχεια κάθε έτος. Η κυτταρολογική εξέταση φαίνεται πως δεν βοηθάει ιδιαίτερα, καθώς σχετίζεται με πολλά ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Οι μετεγχειρητικές αλλαγές του τραχηλικού επιθηλίου δυσχεραίνουν τη σωστή ερμηνεία του κολποτραχηλικού επιχρίσματος⁶⁷.

Η μαγνητική τομογραφία παραμένει η απεικονιστική μέθοδος εκλογής, η οποία θα πρέπει να αξιολογείται από έμπειρους ειδικούς. Αρκετοί επιστήμονες, κρίνουν απαραίτητη και τη πραγματοποίηση MRI στους 6, 12 και 24 μήνες ή σε περίπτωση κλινικής υποψίας⁶⁷.

Διαταραχές εμμηνορυσιακού κύκλου

Οι μετεγχειρητικές διαταραχές του εμμηνορυσιακού κύκλου (ολιγομηνόρροια, αμηνόρροια), και κατ' επέκταση η πιθανή επακόλουθη υπογονιμότητα, είναι συνήθως αποτέλεσμα μετεγχειρητικής πυελικής φλεγμονής και τραχηλικής στένωσης. Η τραχηλική στένωση εμφανίζεται συνήθως στο 10,5% των περιπτώσεων και μάλιστα περισσότερο συχνά μετά από κοιλιακή ριζική τραχηλεκτομή, σε σχέση με τη διακολπική ή τη λαπαροσκοπική τραχηλεκτομή. Όσο μεγαλύτερο είναι το παρασκεύασμα που αφαιρείται τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος⁶⁹.

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται και κατά την αναστόμωση του νέου τραχήλου με τον κόλπο, καθώς είναι πιθανή η είσοδος μικροβίων εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας. Ένας επιπλέον επιβαρυντικός παράγοντας είναι το γεγονός ότι με τη τραχηλική εκτομή, χάνεται ο προστατευτικός ρόλος της τραχηλικής βλέννης έναντι της ανιούσας λοίμωξης, δημιουργώντας έτσι ένα δυσμενές ενδομήτριο περιβάλλον⁶⁹.

Τέλος, σε ασθενείς με δευτεροπαθή αμηνόρροια έπειτα από τραχηλεκτομή, έχουν βρεθεί συμφύσεις εντός της ενδομήτριας κοιλότητας και του τραχήλου (σ. Asherman), συνήθως επακόλουθο λοίμωξης⁶⁹.

Για τη πρόληψη της στένωσης, είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί κάποιος Nelaton καθετήρας ή κάποια ενδομήτρια συσκευή (Smit sleeve). Ο Nelaton καθετήρας έχει κατηγορηθεί για δυνητική φλεγμονή.

Υπογονιμότητα

Το 70-79% των γυναικών επιτυγχάνουν αυτόματη σύλληψη, και μάλιστα εντός του πρώτου έτους⁶⁶. Παρόμοια ποσοστά επιτυχίας αναφέρονται και για γυναίκες που υπεβλήθησαν σε κοιλιακή ή λαπαροσκοπική ή ρομποτική ριζική τραχηλεκτομή⁷⁰.

Η μετεγχειρητική υπογονιμότητα μετά από θεραπεία διατήρησης γονιμότητας, οφείλεται σε κάποιου βαθμού στένωση του τραχήλου, στην απουσία τραχηλικής βλέννης, στην υποκλινική χρόνια ενδομητρίτιδα, στη δημιουργία συμφύσεων και στην υποκλινική σαλπγγίτιδα⁶⁶. Το 10-15% των γυναικών που υπεβλήθησαν σε VRT θα εμφανίσουν τραχηλική στένωση. Οι περισσότερες γυναίκες εξ αυτών, θα είναι ασυμπτωματικές. Ίσως κάποιες εμφανίσουν κοιλιακό άλγος και κράμπες και αιματόμητρα. Από εκείνες τις γυναίκες με στένωση τραχήλου οι περισσότερες θα καταφέρουν να μείνουν έγκυες αυτόματα. Οι υπόλοιπες θα καταφύγουν σε υποβοηθούμενες μεθόδους όπως είναι η σπερματέγχυση και η εμβρυομεταφορά.

Το συνολικό ποσοστό υπογονιμότητας, μετά από ριζική τραχηλεκτομή, φτάνει το 30% ⁷¹. Είναι πλέον ευρέως γνωστό, πως η μεγαλύτερη βλάβη που πραγματοποιείται στον παραμητρικό ιστό, σχετίζεται με μικρότερη πιθανότητα σύλληψης. Έτσι, μετά από VRT, κύηση επιτυγχάνεται σε ποσοστό 30-79%, ενώ μετά από ART σε ποσοστό 15-36% ⁷¹.

Σημαντική στη διαδικασία διατήρησης της γονιμότητας η συνεχής ψυχολογική ενθάρρυνση και στενή παρακολούθηση της ασθενούς πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης. Η παρακολούθηση της κύησης συστήνεται να γίνεται στο ίδιο κέντρο όπου πραγματοποιήθηκε η τραχηλεκτομή. Δεν υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των επιστημόνων σχετικά με το πιο είναι το ασφαλές χρονικό διάστημα μεταξύ της χειρουργικής επέμβασης και της πρώτης προσπάθειας για σύλληψη. Προτεινόμενο διάστημα τουλάχιστον 3 μήνες.

Μαιευτικές επιπλοκές

Γυναίκες οι οποίες υποβλήθηκαν σε ριζική τραχηλεκτομή λόγω αρχόμενου καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, αναφέρουν την εμφάνιση επεισοδίων κολπικής αιμόρροιας. Οι αιμόρροια αυτή οφείλεται στο σχηματισμό κισσών στην ανατομική θέση της υστερο-κολπικής αναστόμωσης, συχνά ορατών κατά τον γυναικολογικό έλεγχο. Η δημιουργία κισσών μπορεί να εμφανιστεί μετά από οποιαδήποτε τεχνική ριζικής τραχηλεκτομής. Κατά την επέμβαση, τα παραμήτρια και το φλεβικό δίκτυο της μήτρας εκτέμνονται, ενώ η αιματική παροχή διατηρείται μέσω των ωοθηκικών αρτηριών και ίσως μέσω των μητριάων αρτηριών. Έτσι οι παράγοντες εκείνοι που οδηγούν στο σχηματισμό κισσών, είναι η φλεβική συμφόρηση στη θέση της αναστόμωσης, η οποία ενισχύεται εξαιτίας της περιόδου του τραχήλου και της τοπικής φλεγμονώδους αντίδρασης⁷².

Η θεραπεία των αρχόμενων σταδίων του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, με όσο το δυνατόν λιγότερο παρεμβατική μέθοδο, συνεπάγεται και καλύτερα μαιευτικά αποτελέσματα⁶⁷. Συγκρίνοντας την κωνοειδή εκτομή και τη τραχηλεκτομή, προκύπτει πως τα ποσοστά επίτευξης κύησης, αποβολής και πρόωρου τοκετού ήταν 36.1%, 14.8% and 6.8% έναντι 20.5%, 24% and 26.6%, αντιστοίχως. Επιπλέον, η κωνοειδής εκτομή και η απλή τραχηλεκτομή σχετίζονται με υψηλότερα ποσοστά γέννησης ζώντος νεογνού συγκριτικά με την ART, VRT και LRT (86,4% έναντι 65,7%, 63,4% και 56,5% αντιστοίχως)⁶⁷.

Η ART και VRT μέθοδος σχετίζονται με παρόμοια ποσοστά επίτευξης κύησης (16% έναντι 24%)⁵⁷. Συγκρίνοντας τη διακοιλιακή και τη διακολπική ριζική τραχηλεκτομή, προκύπτει πως ο κίνδυνος αποβολής μετά από ART είναι 24%, ενώ μετά από VRT 30%. Στο γενικό πληθυσμό ο αντίστοιχος κίνδυνος υπολογίζεται περίπου 12%.

Η εμφάνιση των μαιευτικών συμβαμάτων οφείλεται στην απουσία της μηχανικής υποστήριξης του τραχήλου, στον αυξημένο κίνδυνο ανιούσας λοίμωξης, στη παρουσία χρόνιας λοίμωξης και τη πρόωρη ρήξη εμβρυικών υμένων⁷⁰. Τα πιο συχνά ανευρισκόμενα μικρόβια εντός της ενδομητρικής κοιλότητας είναι: *Ureoplasma*, *Gardnerella vaginalis* και *Fusobacterium*⁷¹.

Επιπλέον, ο τραυματισμός και η εκτομή των μητριάων αγγείων και των κλάδων τους που τροφοδοτούν το σώμα της μήτρας, ευθύνεται για τη πτωχή αιμάτωση της μήτρας άρα και του πλακουντιακού ιστού σε μία μελλοντική κύηση. Αυτό ίσως συνεπάγεται εμβρυική υποθρεψία, υπέρταση κύησης, χαμηλό βάρος γέννησης νεογνών και ενδομήτριο θάνατο^{73,74}. Κατά τη διάρκεια τη διακολπικής τραχηλεκτομής οι μητριάες αρτηρίες συνήθως παραμένουν άθικτες, σε αντίθεση με τη διακοιλιακή τραχηλεκτομή, όπου διατέμνονται και απολινώνονται προκειμένου να γίνει εκτομή των εγκαρσίων τραχηλικών συνδέσμων. Σε πειραματικό στάδιο, βρίσκονται διάφορες αναστοματικές τεχνικές προκειμένου να εξασφαλιστεί όσο το δυνατόν περισσότερη αιματική παροχή από τις μητριάες και τις έσω λαγόνιες αρτηρίες^{73,75}.

Ο κίνδυνος αποβολής α τριμήνου σε γυναίκες που υπεβλήθησαν σε θεραπεία διατήρησης γονιμότητας φαίνεται πως δε διαφέρει από εκείνον του γενικού

πληθυσμού (περίπου 20%)^{18,71}. Ο κίνδυνος αποβολής β τριμήνου φαίνεται πως είναι μεγαλύτερος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (9,4% έναντι 4%).

Ωστόσο, μια βιβλιογραφική ανασκόπηση 256 κήσεων που επιτεύχθηκαν μετά από VRT, έδειξε πως ο κίνδυνος αποβολής α τριμήνου είναι 16-20%, σημαντικά μεγαλύτερος απ' ότι στο γενικό πληθυσμό⁶⁶.

Ο κίνδυνος αποβολής β τριμήνου είναι περίπου 8,6%, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό (4%)^{66,71}.

Στη περίπτωση αυτή συστήνεται η συντηρητική αντιμετώπιση και οι περισσότερες γυναίκες αποβάλλουν αυτόματα κολπικά, χωρίς να χρειαστεί η αφαίρεση του ράμματος περιίδεσης⁶⁶. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις όπου χορηγήθηκε σχήμα μισοπροστόλης ή πραγματοποιήθηκε διαστολή και θεραπευτική απόξεση ή αφαιρέθηκε η περιίδεση του τραχήλου. Η διενέργεια υστεροτομής είναι η τελευταία επιλογή και ενδείκνυται σε σηπτικές καταστάσεις.

Η πιθανότητα πρόωρου τοκετού πριν τις 37 εβδομάδες κύησης είναι περίπου 28%, ενώ μόλις το 12% αφορά κήσεις κάτω των 32 εβδομάδων⁶⁶. Στη τελευταία περίπτωση, περιγράφονται και τα περισσότερα συμβάματα νεογνικής νοσηρότητας και θνητότητας. Η επίπτωση πρόωρου τοκετού πριν τις 32 εβδομάδες μετά από θεραπεία διατήρησης γονιμότητας φαίνεται πως ελαττώνεται από 22,1% μετά από ART, στο 12,6% μετά από VRT και σε 7,8% μετά από απλή τραχηλεκτομή⁶⁶.

Στον Πίνακα που ακολουθεί συνοψίζονται τα ποσοστά επίτευξης κύησης και μαιευτικών συμβαμάτων σε γυναίκες που υπεβλήθησαν σε κωνοειδή εκτομή σε σύγκριση με εκείνες που υπεβλήθησαν σε ριζική τραχηλεκτομή.

	Rates (%)	
	Conization (N = 347)	Radical trachelectomy (N = 2273)
Stage		
IA1	46.9	6.0
IA2	8.0	12.1
IB1	44.5	79.9
IB2	0.3	1.5
IIA	0.3	0.5
Fertility and pregnancy outcome		
Follow-up period more than 2 y	82.4	81.4
Pregnancy (achieved pregnancy during follow up)	36.1	20.5
Miscarriage (in first or second trimester)	14.8	24.0
Preterm delivery	6.8	26.6

Ο κίνδυνος αποβολής και πρόωρου τοκετού είναι ακόμη μεγαλύτερος σε γυναίκες που δεν υποβάλλονται σε προφυλακτική περιίδεση του τραχήλου, φτάνοντας περίπου το 13% και 27%⁷⁰. Συστήνεται η διακολπική μέτρηση του μήκους του τραχήλου κάθε δύο εβδομάδες από τη 12^η εβδομάδα της κύησης, ώστε να εκτιμηθεί έγκαιρα η ανάγκη για προφυλακτική περιίδεση.

Προκειμένου να προληφθεί η κολπική λοίμωξη η οποία θα εξελιχθεί σε ανιούσα λοίμωξη, πολλοί επιστήμονες προτείνουν τη προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών στις 16 και 24 εβδομάδες της κύησης ή να πραγματοποιείται εργαστηριακός έλεγχος και να δίδεται αντιβιοτική θεραπεία όταν κρίνεται απαραίτητο⁷¹. Από την άλλη, δημοσιευμένες μελέτες δεν συνιστούν τη προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών σε ασυμπτωματικές γυναίκες, ούτε τη θεραπεία της βακτηριακής κολπίτιδας⁷¹.

Άλλο προληπτικό μέτρο, θα μπορούσε να είναι η καθημερινή κολπική χορήγηση ιωδιούχου ποβιδόνης και η τοποθέτηση κολπικού πεσσού ουλιστατίνης.

Η ασυμπτωματική βακτηριουρία κατά τη διάρκεια της κύησης σχετίζεται με σημαντικό κίνδυνο οξείας πυελονεφρίτιδας και κατ' επέκταση πρόωρου τοκετού. Το screening με καλλιέργεια ούρων (μία φορά το τρίμηνο) και η θεραπεία της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας συστήνεται σε γυναίκες που έλαβαν θεραπεία διατήρησης γονιμότητας⁷¹.

Πρόληψη πρόωρου τοκετού – Προγεστερόνη

Μεταanalύσεις έχουν δείξει ότι η συστηματική χορήγηση προγεστερόνης σχετίζεται με μείωση του αριθμού των πρόωρων τοκετών, καθώς μέσω της αντιφλεγμονώδους δράσης της, ελαττώνει την επίδραση των ενδοτοξινών στην εμβρυοπλακουντιακή μονάδα^{70,71}. Η κολπική χορήγηση προγεστερόνης θεωρείται θεραπευτικό μέτρο σε γυναίκες που υπεβλήθησαν σε θεραπεία διατήρησης γονιμότητας. Στη τελευταία περίπτωση και με προϋπάρχον ιστορικό πρόωρου τοκετού, συστήνεται η έγκαιρη έναρξη χορήγησης από την έναρξη της κύησης. Ωστόσο, τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν είναι επαρκή και κρίνεται αναγκαία η περαιτέρω επιστημονική έρευνα σχετικά με τον ρόλο της προγεστερόνης στη παρούσα παθολογία^{71,74}.

Πρόληψη πρόωρου τοκετού – Περίδεση Τραχήλου

Η τοποθέτηση της προφυλακτική περίδεσης τραχήλου είναι ένα από τα σημαντικότερα θέματα που έχει απασχολήσει τους επιστήμονες όσον αφορά τη διαχείριση των γυναικών εκείνων που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία διατήρησης γονιμότητας. Αν και χρησιμοποιείται εδώ και πολλές δεκαετίες, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της παραμένει ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα⁷¹.

Η τοποθέτηση της περίδεσης μπορεί να πραγματοποιηθεί αμέσως μετά την τραχηλεκτομή (μόνιμη περίδεση) στον ίδιο χειρουργικό χρόνο ή σε δεύτερο χρόνο, συνήθως στο τέλος τους 1^{ου} τριμήνου κύησης⁷⁴.

Η περίδεση του τραχήλου μπορεί να γίνει διακοιλιακά ή διακολπικά. Η διακοιλιακή προσέγγιση (λαπαροτομία ή λαπαροσκοπικά) είναι περισσότερο παρεμβατική διαδικασία και μπορεί να πραγματοποιηθεί στον ίδιο χρόνο με τη ριζική τραχηλεκτομή, πριν την επερχόμενη κύηση, στην αρχή ή το τέλος του 1^{ου} τριμήνου κύησης ή και αργότερα. Αξίζει να αναφερθεί ότι η τοποθέτηση της περίδεσης αμέσως μετά τη τραχηλεκτομή έχει συσχετιστεί με σημαντικά ποσοστά τραχηλικής στένωσης

και αδυναμίας σύλληψης⁷¹. Το ράμμα της διακοιλιακής περιίδεσης μπορεί να παραμείνει με ασφάλεια έως δύο έτη και η παρουσία του συνεπάγεται τοκετό μόνο με καισαρική τομή⁷¹. Η μέθοδος αυτή συχνά επιλέγεται σε περιπτώσεις όπου ο εναπομείναν τραχηλικός ιστός δεν είναι ικανοποιητικός και καθιστά τη διακολπική προσέγγιση δυσχερή.

Η διακολπική Shirodkar μέθοδος φαίνεται πως είναι πιο αποτελεσματική στη πρόληψη του πρόωρου τοκετού και τη νεογνική νοσηρότητα, σε σύγκριση με τη MacDonalD. Σε περίπτωση διακολπικής προσέγγισης, είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί φυσιολογικός τοκετός, μετά από αφαίρεση του ράμματος, αν και δεν συστήνεται αυτή η πρακτική. Σε περίπτωση μητρικών συστολών, το ράμμα πρέπει να αφαιρείται. Επιπλέον, περιίδεση διάσωσης, με τη MacDonalD τεχνική, μπορεί να εφαρμοστεί σε έγκυες γυναίκες με διαστολή τραχήλου με ή χωρίς προβολή των υμένων⁷¹.

Με βάση τις οδηγίες της ESGO (European Society of Gynaecological Oncology), η πραγματοποίηση διεγχειρητικής περιίδεσης αμέσως μετά τη ριζική τραχηλεκτομή είναι αποδεκτή τεχνική. Γυναίκες με ιστορικό ριζικής τραχηλεκτομής και πρόωρου τοκετού ή αποβολή ,χωρίς περιίδεση τραχήλου προ κύησης, πρέπει να υποβάλλονται σε περιίδεση τραχήλου. Σε γυναίκες με ιστορικό κωνοειδούς εκτομής, η περιίδεση πρέπει να προτείνεται σε περίπτωση ανεπάρκειας τραχήλου ή/και επιβαρυσμένου μαιευτικού ιστορικού⁷¹.

Προγεννητική παρακολούθηση

Στις κύσεις αυτές υψηλού κινδύνου, συστήνεται η τακτική περιγεννητική παρακολούθηση κάθε 2 εβδομάδες μετά των 18-28 εβδομάδων, όπου πραγματοποιείται μέτρηση του τραχήλου της μήτρας⁶⁶. Σε ασθενείς με πρόωμη πρόωρη ρήξη εμβρυικών υμένων , χωρίς σημεία και συμπτώματα χοριοαμνιονίτιδας συστήνεται ενδομυϊκή χορήγηση κορτικοστεροειδών και συντηρητική αντιμετώπιση μέχρι τις 32-34 εβδομάδες.

Περάτωση κύησης

Οι περισσότεροι επιστήμονες καταλήγουν πως οι κύσεις αυτές πρέπει να τερματίζονται μέσω προγραμματισμένης καισαρικής τομής στις 34-37 εβδομάδες της κύησης προκειμένου να αποφευχθούν οι συστολές της μήτρας, η ρήξη και η αιμορραγία⁷⁰. Σε αντίθεση με τις περιπτώσεις γυναικών που υπεβλήθησαν σε κωνοειδή εκτομή και μπορούν να γεννήσουν με φυσιολογικό τοκετό, στη περίπτωση της ριζικής τραχηλεκτομής ο φυσιολογικός τοκετός ενέχει τον κίνδυνο ρήξης του ουλώδους τραχηλικού ιστού. Η ρήξη αυτή μπορεί να επεκταθεί προς τα μητριαία αγγεία και να οδηγήσει σε σοβαρή αιμορραγία. Επιπλέον, ο ουλώδης ιστός μπορεί να συνεπάγεται μη ικανοποιητική εξάλειψη του τραχήλου, η οποία ταυτόχρονα με τη μυομητρική δραστηριότητα μπορεί να οδηγήσει σε εμβρυική μεταβολική οξέωση⁷¹.

Κατά τη διάρκεια της καισαρικής τομής πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή, καθώς τραυματισμοί στην ουροδόχο κύστη και τα μητριαία αγγεία είναι πολύ πιθανό να

συμβούν⁷⁴. Σε κάθε περίπτωση, το είδος της υστεροτομής πρέπει να προσαρμόζεται και να εξατομικεύεται⁷¹.

Ποιότητα ζωής

Όσον αφορά τη σεξουαλική ζωή των γυναικών εκείνων που διαγιγνώσκονται με καρκίνο τραχήλου της μήτρας και υποβάλλονται σε κωνοειδή εκτομή ή ριζική τραχηλεκτομή, οι επιπλοκές έχουν να κάνουν με το μειωμένο σεξουαλικό ενδιαφέρον και libido και με την αδυναμία να επιτύχουν οργασμό. Αν και στη πλειονότητά τους, οι επιπλοκές αυτές διαρκούν έως 6 μήνες, λίγες δεν είναι οι γυναίκες που αναφέρουν δυσπαρενία, κολπική ξηρότητα, μειωμένη σεξουαλική ικανοποίηση και απουσία ερωτικού ενδιαφέροντος έως και 1 έτος μετεγχειρητικά. Η περιστασιακή κολπική αιμόρροια κατά τη συνουσία, ο ουλώδης ιστός του τραχήλου και το ελαττωμένο μήκος του κόλπου, επιφέρει στρες και σεξουαλική δυσλειτουργία.

Τραχηλεκτομή κατά τη κύηση

Σύμφωνα με τις οδηγίες της ESMO, η ριζική τραχηλεκτομή κατά τη διάρκεια της κύησης δεν συστήνεται, καθώς πρόκειται για επέμβαση που ενέχει κινδύνους για τη μητέρα και το έμβρυο. Προτείνει τη διενέργεια νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας ώστε να ελεγχθεί η επέκταση της νόσου, μέχρι τη περάτωση της κύησης. Μελέτες δείχνουν πως σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο διεγχειρητικής αιμορραγίας και αποβολής α τριμήνου²⁰.

Τα μέχρι τώρα επιστημονικά δεδομένα σχετικά με την μαιευτική και ογκολογική ασφάλεια της τραχηλεκτομής κατά τη διάρκεια της κύησης είναι αρκετά περιορισμένα, λόγω του μικρού αριθμού των περιστατικών που έχει εφαρμοστεί η τεχνική. Ωστόσο, νεότερες μελέτες συστήνουν τη διενέργεια διακοιλιακής ριζικής τραχηλεκτομής κατά προτίμηση κατά τη διάρκεια του 2^{ου} τριμήνου κύησης. Δεδομένα δείχνουν πως ο κίνδυνος αποβολής είναι μεγαλύτερος κατά τη διάρκεια του 1^{ου} τριμήνου κύησης. Συστήνεται μάλιστα, να διατηρηθεί τουλάχιστον η μία από τις δύο μητριάιες αρτηρίες, ώστε να επιτευχθεί το καλύτερο περιγεννητικό αποτέλεσμα²⁰.

6.2.2 Ριζική υστερεκτομή και πυελική λεμφαδενεκτομή

Αφορά αντιμετώπιση καρκίνου τραχήλου της μήτρας σταδίου I και II. Επίσης, έχει προταθεί η διενέργειά της σε επιμένουσα ή υποτροπιάζουσα νόσο, μετά από ακτινοθεραπεία που περιορίζεται στον τράχηλο ή τους κολπικούς θόλους.

Εκτός από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, συστήνεται ως θεραπευτική αντιμετώπιση στον καρκίνο του κόλπου (σταδίου I-II) και τον καρκίνο του ενδομητρίου (κλινικό στάδιο II).

Η ριζική υστερεκτομή περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1898 από τον Ernst Wertheim, ενώ αρκετά χρόνια αργότερα ο Joe Meigs επέκτεινε τη ριζικότητα της προσθέτοντας τη πυελική λεμφαδενεκτομή στους χειρουργικούς χρόνους⁷⁶. Η επέμβαση περιλαμβάνει την εξαίρεση της μήτρας, του ανώτερου τμήματος του κόλπου και των παραμητρικών ιστών. Η μήτρα αφαιρείται en bloc, δηλαδή μαζί με τον παραμητρικό ιστό, τους πλατείς, κύριους και ιερομητρικούς συνδέσμους. Σε νεαρές γυναίκες με πλακώδες καρκίνωμα, οι ωοθήκες είναι δυνατόν να διατηρηθούν και μετατίθενται οπισθοπεριτοναικά ώστε να μην εκτεθούν στη μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία¹.

Η υστερεκτομή πραγματοποιείται μέσω λαπαροτομίας (abdominal radical hysterectomy – ARH), λαπαροσκοπικά (laparoscopic radical hysterectomy – LRH) και ρομποτικά (robotic radical hysterectomy – RRH). Η λαπαροσκοπική και η ρομποτική ριζική υστερεκτομή ανήκει στην ελάχιστα παρεμβατική ριζική υστερεκτομή (minimally invasive radical hysterectomy- MIS). Με την εφαρμογή της λαπαροσκοπικής χειρουργικής, η ριζική υστερεκτομή είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί με τους εξής τρόπους:

1. Λαπαροσκοπική πυελική λεμφαδενεκτομή και στη συνέχεια διακολπική ριζική υστερεκτομή
2. Συνδυασμός λαπαροσκοπικής και διακολπικής προσέγγισης για ριζική υστερεκτομή και στη συνέχεια λαπαροσκοπική λεμφαδενεκτομή (Laparoscopic Assisted Radical Vaginal Hysterectomy – LARVH)
3. Λαπαροσκοπική ριζική υστερεκτομή και λεμφαδενεκτομή, ακολουθούμενη από διακολπική αφαίρεση των ιστών (Total Laparoscopic Radical Hysterectomy – TLRH)

Ανάλογα με τη ριζικότητά της, ταξινομήθηκε σε πέντε τύπους από τον Piver και τους συνεργάτες (1974). Οι παράμετροι που καθορίζουν τη ριζικότητα της υστερεκτομής είναι: έκταση του κόλπου που αφαιρείται, έκταση κινητοποίησης της κυστεομητρικής πτυχής και της ουροδόχου κύστεως, ύψος απολίνωσης μητριαίων αρτηριών, βαθμός κινητοποίησης του ουρητήρα, έκταση παρασκευής και απολίνωσης παραμητρίων και έκταση απολίνωσης ιερομητριαίων συνδέσμων (Βλ. Παράρτημα)⁷⁷.

Με τη πρόοδο της χειρουργικής, την ολοένα και μεγαλύτερη ένταξη της ενδοσκόπησης στη καθημερινή πρακτική, αναπτύχθηκε η τάση για ολοένα και λιγότερο ριζικές χειρουργικές παρεμβάσεις και εξατομίκευση των θεραπευτικών μεθόδων. Έτσι, το 2008 οι Querleu – Morrow πρότειναν ένα αναβαθμισμένο σύστημα κατάταξης της ριζικής υστερεκτομής⁷⁸. Η πιο αναθεωρημένη έκδοση του συστήματος κατάταξης των Querleu – Morrow παρουσιάζεται στο Παράρτημα ^{21,79}.

Ριζική Υστερεκτομή με διατήρηση των νεύρων
(*Nerve Sparing Radical Hysterectomy – NSRH*)

Ακολουθώντας τους χειρουργικούς χρόνους της ριζικής υστερεκτομής, εξαιτίας της προσβολής του πυελικού αυτόνομου νευρικού συστήματος, παρατηρούνται σημαντικές επιπλοκές που αφορούν τη λειτουργικότητα της ουροδόχου κύστεως και της ορθοπρωκτικής περιοχής καθώς και τη σεξουαλική λειτουργικότητα της ασθενούς. Η έκταση τραυματισμού των αυτόνομων νεύρων εξαρτάται από την έκταση και τη ριζικότητα της επέμβασης. Προκειμένου, να βελτιωθεί η μετεγχειρητική ποιότητα ζωής της ασθενούς, η κλασική ριζική υστερεκτομή εξελίχθηκε σε ριζική υστερεκτομή με διατήρηση των νεύρων, με τη συμβολή του Ιάπωνα Γυναικολόγου Takashi Kobayashi. Η τεχνική αυτή, η οποία τις τελευταίες δύο δεκαετίες χρησιμοποιείται ευρέως, φαίνεται πως μειώνει σημαντικά τη μετεγχειρητική νοσηρότητα, χωρίς να μειώνεται η ριζικότητα και η ογκολογική ασφάλεια της.

Η διατήρηση των νεύρων εντάχθηκε στη ταξινόμηση των Querleu-Morrow, όπως φαίνεται στην αναθεωρημένη κατάταξη⁷⁹.

Η ριζική υστερεκτομή με διατήρηση των νεύρων, αποτελεί μια παραλλαγή της κλασικής ριζικής υστερεκτομής, η οποία έχει σαν στόχο την εκτομή παρατραχηλικών ιστών, διατηρώντας τα πυελικά αυτόνομα νεύρα⁸⁰. Η παρασκευή και εκτομή των παρατραχηλικών ιστών πραγματοποιείται υπό άμεση όραση και παρεκτόπιση των παρακείμενων πυελικών αυτόνομων νεύρων.

Πραγματοποιώντας τη παραπάνω τεχνική διατήρησης των νεύρων, ακολουθούνται τα εξής βήματα: 1. Αναγνωρίζεται και προστατεύεται το υπογάστριο νεύρο μέσα σε χαλαρό συνδετικό ιστό, κάτω από τον ουρητήρα και εκατέρωθεν των ιερομητρικών συνδέσμων. 2. Το κάτω υπογάστριο πλέγμα εντός του παραμητρίου παραμερίζεται και δεν προσβάλλεται 3. Το άνω τμήμα του κάτω υπογαστρίου πλέγματος προστατεύεται κατά τη διατομή του οπίσθιου τμήματος της κυστεομητρικής πτυχής⁸¹.

Η κλασική ριζική υστερεκτομή και η αντίστοιχη επέμβαση με διατήρηση των νεύρων φαίνεται πως σχετίζονται με τον ίδια πιθανότητα διεγχειρητικών επιπλοκών, στις οποίες ανήκουν ο τραυματισμός της ουροδόχου κύστεως και του ουρητήρα, η αιμορραγία και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια. Η συνολική πενταετής επιβίωση και ο

κίνδυνος τοπικής υποτροπής εντός των πρώτων δύο ετών είναι παρόμοιος, χωρίς να αλλάζει η ριζικότητα της επέμβασης. Μολονότι, η ριζική υστερεκτομή με διατήρηση των νεύρων απαιτεί περισσότερο χειρουργικό χρόνο, η διάρκεια μετεγχειρητικής νοσηλείας δεν διαφέρει από εκείνη μετά τη συμβατική επέμβαση⁸².

Η ριζική υστερεκτομή με διαφύλαξη των πυελικών νεύρων είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί λαπαροσκοπικά ή ρομποτικά (nerve sparing – minimally invasive radical hysterectomy, NS-MRH). Οι χειρουργικές αυτές τεχνικές διαφυλάττουν την ογκολογική ασφάλεια και εξασφαλίζουν χαμηλότερη περιεγχειρητική νοσηρότητα, σε συνδυασμό με χαμηλό κίνδυνο δυσλειτουργίας του πυελικού εδάφους (συμπτώματα από το ουροποιητικό, το γαστρεντερικό και τις σεξουαλική δραστηριότητα). Η NS-MRH αν και απαιτεί περισσότερο χειρουργικό χρόνο, σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο περιεγχειρητικών επιπλοκών και ανάγκης για μετάγγιση, σε σύγκριση με τις αντίστοιχες τεχνικές χωρίς διατήρηση των νεύρων⁸³.

Λεμφαδένας Φρουρός και Πυελική Λεμφαδενεκτομή

Σε ασθενείς με πρώιμο στάδιο καρκίνου τραχήλου της μήτρας, η λεμφαδενική επέκταση της νόσου αποτελεί τον σημαντικότερο προγνωστικό παράγοντα. Η πενταετής επιβίωση από 88-92% ελαττώνεται στον 55-64% επί λεμφαδενικής μετάστασης.

Τις περισσότερες φορές, η ριζική υστερεκτομή συνοδεύεται από **λεμφαδενεκτομή**, προκειμένου να προσδιοριστεί με ακρίβεια ο βαθμός επέκτασης της νόσου. Η πυελική λεμφαδενεκτομή αφορά τους κοινούς, έσω και έξω λαγόνιους λεμφαδένες και εκείνους που εντοπίζονται στο θυροειδή βόθρο. Η λεμφαδενεκτομή μπορεί να είναι¹:

- Α' επιπέδου: κάτωθεν του διχασμού της κοινής λαγονίου
- Β' επιπέδου: λεμφαδενεκτομή των κοινών λαγονίων λεμφαδένων
- Γ' επιπέδου: παραορτική λεμφαδενεκτομή

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε ριζική υστερεκτομή με πυελική λεμφαδενεκτομή, διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο περιεγχειρητικών επιπλοκών, λόγω περισσότερου χειρουργικού χρόνου και της πιο εκτεταμένης παρέμβασης. Οι επιπλοκές που σχετίζονται με τη λεμφαδενεκτομή είναι: περιφερικό λεμφοίδημα (10-15%), λεμφοκύστεις (12-34%), υδρονέφρωση (4%) και δυσουρικά ενοχλήματα (20%)⁸⁴.

Ο λεμφαδένας φρουρός είναι ο πρώτος λεμφαδένας στον οποίο επεκτείνεται η νόσος εξαιτίας της λεμφαγγειακής διασποράς. Εάν είναι ελεύθερος νόσου, τότε θεωρείται πως και οι υπόλοιποι λεμφαδένες δεν είναι διηθημένοι. Η αναγνώριση και ιστολογική εξέτασή του αποσκοπεί στον περιορισμό της έκτασης της πυελικής λεμφαδενεκτομής και κατ' επέκταση της επακόλουθης νοσηρότητας. Η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού συστήνεται σε ασθενείς με αρχόμενα στάδια καρκίνου (IA1 με LVSI (+), IA2, IB1

και ΠΑ1), πλακώδους ή αδενοκαρκινωμάτωσης ιστολογικού τύπου, χωρίς απεικονιστικά ευρήματα που να συνηγορούν υπερ λεμφικής μεταστατικής νόσου⁸⁴. Η τεχνική αντενδείκνυται σε υπόνοια επέκτασης νόσου πέραν της μήτρας, σε παρουσία διηθημένων πυελικών ή/και παραορτικών λεμφαδένων κατά τον απεικονιστικό έλεγχο και μετά από χειρουργείο ή ακτινοθεραπεία των υπό εξέταση λεμφαδενικών περιοχών⁸⁴.

Η αναγνώριση του φρουρού λεμφαδένα στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας πραγματοποιείται έπειτα από έγχυση 1% κυανής χρωστικής (sulfan blue dye) γύρω από τη βλάβη ή ^{99m}Tc-nanocolloid πάνω στη βλάβη. Αν η ταχεία ιστολογική εξέταση του είναι αρνητική για κακοήθεια, η περαιτέρω πυελική λεμφαδενεκτομή δεν πραγματοποιείται. Η βιοψία του φρουρού λεμφαδένα δεν έχει αξία σε προχωρημένα στάδια (όγκος >2εκ ή ΠΑ στάδιο) ή αν υπάρχουν ήδη (απεικονιστικά) διογκωμένοι λεμφαδένες. Σ αυτές τις περιπτώσεις συστήνεται πάντα πυελική λεμφαδενεκτομή. Η βιοψία του φρουρού λεμφαδένα δεν προτείνεται στη καθημερινή πράξη, καθώς αναμένονται νέα επιστημονικά δεδομένα για την ογκολογική ασφάλεια της πρακτικής¹.

Διατήρηση ωοθηκών

Οι πιο συχνό ιστολογικοί τύποι καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι εκ του πλακώδους επιθηλίου (75%) και το αδενοκαρκίνωμα (25%)⁸⁵. Μάλιστα, η επίπτωση της νόσου φαίνεται να αυξάνεται σε νέες, προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, οι οποίες επιθυμούν να διατηρήσουν την ωοθηκική τους λειτουργία ή ακόμα και τη γονιμότητά τους. Τόσο το US National Comprehensive Cancer Network, όσο και η FIGO συστήνουν τη διενέργεια υστερεκτομής, διαφόρου βαθμού ριζικότητας, ανάλογα με το στάδιο της νόσου, μαζί με αμφοτερόπλευρη πυελική λεμφαδενεκτομή και εκλεκτική εξαρτηματεκτομή για ασθενείς σταδίου ΙΑ1 έως ΙΑ1⁸⁵.

Σύμφωνα με τη μετανάλυση των Fan et al, η συνολική επίπτωση μεταστατικής νόσου στις ωοθήκες είναι χαμηλή⁸⁵. Υπολογίζεται περίπου 3,61% σε αδενοπλάκωδες καρκίνο και 1,46% σε καρκίνο εκ πλακώδους επιθηλίου, σε ασθενείς σταδίου ΙΑ έως ΙΒ. Όπως προκύπτει η επίπτωση ωοθηκικής μετάστασης είναι σημαντική υψηλότερη σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα, συγκριτικά με ασθενείς με καρκίνο εκ πλακώδους επιθηλίου^{85,86}.

Αυτό μπορεί να συμβαίνει εξαιτίας της μεγαλύτερης τάσης του αδενοκαρκινώματος να μεθίσταται αιματογενώς και να επεκτείνεται εξωτραχηλικά, περισσότερο συχνά σε σχέση με τον καρκίνο εκ πλακώδους επιθηλίου^{87,88}.

Η λήψη απόφασης για αμφοτερόπλευρη εξαρτηματεκτομή εξαρτάται από την ηλικία της ασθενούς και τη πιθανότητα για μετάσταση της νόσου στις ωοθήκες⁸⁶. Παράγοντες κινδύνου που φαίνεται να σχετίζονται με μεταστατική νόσο στις

ωοθήκες είναι η ηλικία της ασθενούς, εκσεσημασμένη πρωτοπαθής βλάβη (bulky tumor), λεμφαδενική διήθηση και η διήθηση των παραμητρίων και του σώματος της μήτρας. Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, η διατήρηση των ωοθηκών μοιάζει να είναι κατάλληλη και ασφαλής σε νεαρές ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (εκ πλακώδους επιθηλίου ή αδενοκαρκίνωμα)⁸⁵. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται σε ασθενείς ηλικία άνω των 40 ετών, με πρωτοπαθή εστία >4εκ ή διήθηση του μυομητρίου ή των παραμητρίων, με λεμφαδενική διασπορά ή LVSI (+)^{85,86}.

Αν και η μετάσταση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στις ωοθήκες δεν είναι συχνή, ωστόσο ελαττώνει σημαντικά τη συνολική επιβίωση των ασθενών⁸⁵.

Σύμφωνα με τα έως τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα, η εξαρτηματεκτομή συστήνεται σε ασθενείς, οποιασδήποτε ηλικίας, με αδενοκαρκίνωμα προκειμένου να προληφθεί η υποτροπή της νόσου, ενώ διατήρηση των ωοθηκών συστήνεται σε νεαρές ασθενείς με αρχόμενο στάδιο, κυρίως καρκίνου εκ πλακώδους επιθηλίου^{85,86}.

Η ασφάλεια διατήρησης των ωοθηκών σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα ή αδενοπλακώδες καρκίνωμα παραμένει ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα. Οι Fan et al και οι Jiao et al αναφέρουν πως η διατήρηση των ωοθηκών είναι ασφαλής και σε νεαρές ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα⁸⁸. Όσον αφορά, την ογκολογική ασφάλεια, η διατήρηση των ωοθηκών δεν επιδρά αρνητικά στη συνολική επιβίωση των ασθενών⁸⁸. Σε κάθε περίπτωση πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν οι παραπάνω παράγοντες κινδύνου για το χειρουργικό σχεδιασμό και να ενημερώνεται λεπτομερώς η ασθενής, με στόχο τη διασφάλιση της ριζικότητας της χειρουργικής αντιμετώπισης και τη διατήρηση της ωοθηκικής λειτουργίας, όποτε αυτό είναι εφικτό^{85,87}.

Η εξαρτηματεκτομή σε νέες γυναίκες σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης, ταχυκαρδίας και άλλων καρδιαγγειακών νοσημάτων, δυσκοιλιότητας, μυοσκελετικών και νευρολογικών παθήσεων λόγω υποοιστρογοναιμίας⁸⁵. Κατ' επέκταση η έλλειψη οιστρογόνων επιδρά αρνητικά στη ποιότητα ζωής των γυναικών και σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά θνητότητας, όταν μάλιστα δεν λαμβάνεται ορμονική υποκατάσταση⁸⁶.

Είναι γενικά αποδεκτό πως ο καρκίνος του τραχήλου δεν είναι ορμονικά εξαρτώμενος. Γι αυτό και η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μετεγχειρητικά θεωρείται ασφαλής προσέγγιση για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης, καθώς δεν αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής της νόσου⁸⁶.

Επιπλοκές Ριζικής Υστερεκτομής και Πνευλικής Λεμφαδενεκτομής

Οι επιπλοκές που αφορούν τη ριζική υστερεκτομή ταξινομούνται στις εξής τρεις κατηγορίες:

1. Διεγχειρητικές
Αιμορραγία
Κακώσεις ουρητήρα και ουροδόχου κύστεως
Κακώσεις εντέρου
Κακώσεις νεύρων
Υποδόριο εμφύσημα
2. Άμεσες Μετεγχειρητικές
Πνευλική φλεγμονή, απόστημα
Διαπύση/διάσπαση χειρουργικού τραύματος
Θρομβοεμβολική νόσος
Συρίγγια
Λεμφοκύστεις
3. Απώτερες Μετεγχειρητικές
Μετεγχειρητική κοιλιοκήλη
Μετεγχειρητικός ειλεός
Δυσλειτουργία ουροδόχου κύστης (*ακράτεια ούρων, επιτακτική ούρηση, νυκτουρία, υπόλειμμα ούρων*)
Δυσλειτουργία γαστρεντερικού (*δυσκοιλιότητα, τεινεσμός, ακράτεια κοπράνων, μετεωρισμός*)
Λεμφοκύστεις, Λεμφοίδημα
Σεξουαλική Δυσλειτουργία

Δυσλειτουργία γαστρεντερικού

Τα μετεγχειρητικά συμπτώματα που αφορούν τη λειτουργικότητα του γαστρεντερικού συστήματος, δεν είναι το ίδιο συχνά με εκείνα που αφορούν το ουροποιητικό⁸⁹. Για το λόγο αυτό είναι περιορισμένες και οι αντίστοιχες αναφορές στη βιβλιογραφία. Ωστόσο, οι μετεγχειρητικές αλλαγές που αφορούν το γαστρεντερικό σύστημα μπορεί να επηρεάζουν τη ποιότητα ζωής της γυναίκας από 18 μήνες έως πολλά έτη⁹⁰. Έτσι, κρίνεται απαραίτητη η περαιτέρω έρευνα για βελτίωση των χειρουργικών τεχνικών που επηρεάζουν τη λειτουργικότητα τόσο του ουροποιητικού όσο και του γαστρεντερικού συστήματος.

Ανάμεσα στα συμπτώματα που έχουν περιγραφεί είναι: δυσκοιλιότητα, τεινεσμός, επώδυνη κένωση, περινεϊκό άλγος, μετεωρισμός⁹⁰.

Παρόλο που η κλινική εκδήλωση των επιπλοκών του γαστρεντερικού είναι αρκετά θορυβώδης στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, ωστόσο στη πλειονότητα τους τα συμπτώματα υποχωρούν αυτόματα εντός των πρώτων δύο ετών μετεγχειρητικά.

Οι συγγραφείς αναφέρουν πως η ριζική υστερεκτομή σχετίζεται με σημαντικά χαμηλότερες πιέσεις ηρεμίας και σύσφιξης του σφιγκτήρα του ορθού 6 μήνες μετεγχειρητικά, καθώς και με αυξημένη διατασιμότητα του ορθού^{89,90}.

Οι Sood et al, ανέφεραν στη μελέτη τους τόσο υποκειμενικές κλινικές εκδηλώσεις όσο και αντικειμενικά ευρήματα που αφορούν μετεγχειρητική ακράτεια κοπράνων⁹⁰. Αν και κατά τη ριζική υστερεκτομή δεν τραυματίζεται απευθείας ο σφιγκτήρας του ορθού, οι χαμηλότερες ενδορθικές πιέσεις οφείλονται δευτεροπαθώς σε αιδοϊκή νευροπάθεια (τραυματισμός κατά τη παρασκευή του παραορθικού χώρου) ή δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος ή και στα δύο.

Επιπλέον, αν και κατά την αντικειμενική εξέταση φαίνεται να υπάρχει αυξημένη ορθική ευενδοτότητα, παρουσιάστηκε μειωμένη ικανότητα του ορθού να συγκρατεί το φυσιολογικό ορό μετά από έγχυση, με αποτέλεσμα τη διαφόρου βαθμού ακράτεια. Η ακράτεια οφείλεται περισσότερο σε νευροπάθεια, αδυναμία του σφιγκτηριακού μηχανισμού και βλάβη του ανασταλτικού ορθοπρωκτικού αντανακλαστικού, παρά σε διαταραχή της ορθικής ευενδοτότητας. Σύμφωνα με τους Sood et al, 6 στις 11 ασθενείς ανέπτυξαν ακράτεια αερίων και 2 στις 11 ακράτεια κοπράνων 18 μήνες έπειτα από ριζική υστερεκτομή για καρκίνο τραχήλου μήτρας σταδίου IB⁷⁶.

Αλλαγές στις μανομετρικές παραμέτρους εμφανίζονται συχνά μετά από ριζική υστερεκτομή. Συγκεκριμένα, περιγράφεται ποικίλου βαθμού χάλαση του έσω σφιγκτήρα, αυξημένη διάταση ώστε να προκληθεί χάλαση και μειωμένη αισθητικότητα του ορθού. Κάποιες ασθενείς αναφέρουν ελαττωμένη επιθυμία για κένωση και δυσχέρεια στην επίτευξη ορθοπρωκτικής κάθαρσης. Διαιτητικές αλλαγές και χρήση ωσμωτικών δρώντων υπακτικών για αρκετές εβδομάδες ή και μήνες μετεγχειρητικά φαίνεται πως βελτιώνουν σημαντικά τις γαστρεντερικές δυσλειτουργικές διαταραχές.

Τα αυτόνομα πυελικά νεύρα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη λειτουργικότητα της ορθοπρωκτική περιοχής⁷⁶. Συγκρίνοντας τη κλασική ριζική υστερεκτομή με

εκείνη στην οποία διατηρούνται τα νεύρα, φάνηκε πως δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις μετεγχειρητικές επιπλοκές που αφορούν το γαστρεντερικό⁸⁹. Διαφυλάσσοντας τα σωματικά νευρά δια των εγκαρσίων συνδέσμων, δεν ελαττώνεται η επίπτωση της χρόνιας μετεγχειρητικής δυσκοιλιότητας. Ίσως ο συνδυασμός διατήρησης των πυελικών νεύρων με τη διενέργεια ορθοπηξίας, να έχει καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά τη κένωση του γαστρεντερικού σωλήνα.

Επιπλοκές από το ουροποιητικό σύστημα

Διεγχειρητικές επιπλοκές

Οι κακώσεις του ουρητήρα και της ουροδόχου κύστεως αποτελούν τις συχνότερες και πιο σημαντικές διεγχειρητικές επιπλοκές της ριζικής υστερεκτομής. Ο κίνδυνος τραυματισμού του ουροποιητικού κατά τη διάρκεια της ριζικής υστερεκτομής είναι μεγαλύτερος σε σύγκριση με οποιαδήποτε άλλη γυναικολογική χειρουργική επέμβαση, εξαιτίας της εκσεσημασμένης ιστικής παρασκευής πέριξ των ουρητήρων και της ουροδόχου κύστεως⁹¹.

Κατά τη ριζική υστερεκτομή είναι αναγκαία η επαρκής κινητοποίηση της ουροδόχου κύστεως ώστε να εξασφαλιστούν ικανοποιητικά χειρουργικά όρια τραχήλου. Η επίπτωση τραυματισμού της ουροδόχου κύστεως κυμαίνεται από 0,4-3,7%. Επιπλέον, απαιτείται παρασκευή του ουρητήρα από τον σύστοιχο εγκάρσιο σύνδεσμο και αποκόλληση από τον πρόσθιο παραμήτριο χώρο. Ο χειρουργικός αυτός χρόνος, ο οποίος δεν πραγματοποιείται κατά την απλή υστερεκτομή, αυξάνει τον κίνδυνο για τραυματισμό του ουροποιητικού συστήματος⁹¹.

Κλινικά, οι τραυματισμοί των ουρητήρων είναι πιο σημαντικοί, καθώς λόγω της ανατομικής τους θέσης, αναγνωρίζονται δύσκολα, σε αντίθεση με τους τραυματισμούς της κύστης που είναι πιο ευδιάκριτοι. Όπως προκύπτει από τη βιβλιογραφία, η πιθανότητα εμφάνισης των παραπάνω επιπλοκών σχετίζεται με τη χειρουργική τεχνική που εφαρμόζεται⁹¹. Η λαπαροσκοπικά υποβοηθούμενη κολπική υστερεκτομή σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ουρολογικών διεγχειρητικών επιπλοκών. Επιπλέον, ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος των ασθενών είναι προδιαθεσικός παράγοντας για περιεγχειρητικό τραυματισμό του ουροποιητικού σε γυναίκες που υποβάλλονται σε λαπαροσκοπική ριζική υστερεκτομή. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί πως μελέτες προερχόμενες από Ευρωπαϊκά κέντρα καταγράφουν μεγαλύτερο κίνδυνο, σε αντίθεση με αντίστοιχες Αμερικανικές και Ασιατικές μελέτες⁹¹.

Για την αποκατάσταση των ουρολογικών επιπλοκών απαιτείται η διεγχειρητική επιδιόρθωση της κυστικής βλάβης ή η δημιουργία ουρητηρονεοκυστοστομίας ή ουρητηρο-ουρήτηροστομίας μετά από τραυματισμό του ουρητήρα. Σε περίπτωση διαπίστωσης ουρηροκολπικού ή κυστεοκολπικού συριγγίου, ουρητηρικής στένωσης ή υδρονέφρωσης, οι θεραπευτικές επιλογές είναι: double-J pigtail (κυστεοσκοπικά, υποδόρια, διεγχειρητικά), νεφροστομία, ουρητηρονεοκυστοστομία, ουρητηρο-ουρήτηροστομία, χειρουργική αποκατάσταση.

Σύμφωνα με τη μετανάλυση των Hwang et al, φαίνεται πως ο κίνδυνος περιεγχειρητικών ουρολογικών επιπλοκών είναι υψηλότερος μετά από λαπαροσκοπική ριζική υστερεκτομή σε σύγκριση με τη κοιλιακή προσπέλαση⁹¹.

Βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν πως ο κίνδυνος επιπλοκών έπειτα από λαπαροσκοπική υστερεκτομή ελαττώνεται με τη πάροδο των ετών. Αυτό συμβαίνει εξαιτίας της συνεχούς εξέλιξης της λαπαροσκοπικής χειρουργικής και της συνεχούς βελτίωσης των δεξιοτήτων των χειρουργών, όπως φαίνεται από τη καμπύλη εκμάθησής τους.

Μετεγχειρητικές επιπλοκές

Η δυσλειτουργία του ουροποιητικού συστήματος αποτελεί τη συχνότερη όψιμη επιπλοκή της ριζικής υστερεκτομής για θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Η μετεγχειρητική απώλεια του αισθήματος για ούρηση και διαταραχές που αφορούν την αποθήκευση και αποβολή των ούρων, οφείλονται στη μερική ή πλήρη διατομή των συμπαθητικών και παρασυμπαθητικών ινών που εντοπίζονται παρατραχηλικά και νευρώνουν τον ευθυκυστικό χώρο. Οι μετεγχειρητικές αυτές επιπλοκές μπορεί να αφορούν ακόμα και το 70% των γυναικών που υπεβλήθησαν σε ριζική υστερεκτομή.

Η προσβολή των ινών του αυτόνομου νευρικού συστήματος είναι δυνατόν να συμβεί κατά τη διάρκεια της ριζικής υστερεκτομής, στους εξής χειρουργικούς χρόνους:

- Εκτομή ιερομητρικών και ορθοκολπικών συνδέσμων (υπογάστρια νεύρα)
- Παρασκευή παραορθικού χώρου (εγγύς τμήμα του κάτω υπογάστριου πλέγματος και των σπλαχνικών νεύρων)
- Εκτομή πλάγιων παρατραχηλικών χώρων, κάτω των μητριάιων αγγείων (κάτω υπογάστριο πλέγμα και σπλαχνικά νεύρα)
- Εκτομή κυστεομητρικών συνδέσμων (άπω τμήμα του κάτω υπογάστριου πλέγματος)

Οι διαταραχές του ουροποιητικού συστήματος αφορούν είτε τη χωρητικότητα της κύστεως (ελαττωμένη διατασιμότητα, αυξημένη/ελαττωμένη χωρητικότητα, υπερδραστήριος εξωστήρας μυς, ακράτεια λόγω στρες), είτε τη κένωση της (ελαττωμένη ροή, αυξημένος υπολειπόμενος όγκος).

Ανάλογα με το χρόνο εμφάνισής τους, οι παραπάνω διαταραχές ταξινομούνται σε πρώιμες και όψιμες. Στις άμεσες μετεγχειρητικές ανήκουν η μειωμένη χωρητικότητα της κύστης, ο υπερδραστήριος εξωστήρας μυς και το ελαττώμενο αίσθημα για ούρηση, με αποτέλεσμα τον παρατεινόμενο καθετηριασμό της κύστης. Κατά τον ουροδυναμικό έλεγχο, διαπιστώνεται ελάττωση της μέγιστης πίεσης ουρηθρικής σύγκλεισης, αυξημένος υπολειπόμενος όγκος ούρων και υπερδραστήριο εξωστήρας μυς. Στις αψότερες μετεγχειρητικές ανήκουν οι διαταραχές εκείνες που έχουν να κάνουν με τη κένωση της κύστης, δηλαδή η ελαττωμένη ευενδοτότητα της κύστης, η έντονη προσπάθεια για ούρηση και η ακράτεια ούρων. Η σημειολογία αυτή αφορά το 8-47% των γυναικών.

Η συνολική επίπτωση των παραπάνω διαταραχών αφορά το 72% των περιπτώσεων (24,4% υπερδραστήριος εξωστήρας μυς με μειωμένη ευενδοτότητα κύστης, 24,4 μεικτή ακράτεια ούρων, 40% ακράτεια λόγω στρες). Μετά από 12-μηνη παρακολούθηση των ασθενών, φάνηκε πως τα παραπάνω ποσοστά ελαττώθηκαν στο 35%, 17% και 38% αντιστοίχως.

Η εφαρμογή της NSRH ελαχιστοποίησε σημαντικά τον κίνδυνο μετεγχειρητικής δυσλειτουργίας της ουροδόχου κύστεως. Όσον αφορά τα μετεγχειρητικά δυσουρικά ενοχλήματα που ανέφεραν οι ασθενείς, αυτά ήταν λιγότερα σε σχέση με εκείνα που ανέφεραν οι γυναίκες που υπεβλήθησαν σε κλασική ριζική υστερεκτομή. Όσον αφορά τα αντικειμενικά ευρήματα, τα οποία ήταν ενδεικτικά σημαντικά καλύτερης κυστικής λειτουργίας, αυτά ήταν: μικρότερος υπολειπόμενος όγκος ούρησης, υψηλότερη πίεση σύγκλεισης της ουρήθρας και ροής ούρων κατά τον ουροδυναμικό έλεγχο⁸⁰.

Η δημιουργία ουρητηροκολικών και κυστεοκολικών συριγγίων αφορά το 2 – 4% των ασθενών. Το ένα τρίτο περίπου των συριγγίων αποκαθίστανται αυτόματα μετεγχειρητικά, ενώ αν πραγματοποιηθεί μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία, ο αριθμός αυτός είναι σημαντικά χαμηλότερος. Η πραγματοποίηση πρώιμης μετεγχειρητικής ενδοφλέβιας πυελογραφίας, απουσία κλινικής εικόνας απόφραξης του ουροποιητικού, δεν συστήνεται. Επιπλέον, παθολογικά ευρήματα σε πρώιμη ενδοφλέβια πυελογραφία δεν είναι ενδεικτικά επακόλουθης δυσλειτουργίας του ουροποιητικού.

Λεμφοίδημα

Το λεμφοίδημα των κάτω άκρων αποτελεί συχνή επιπλοκή μετά από ριζική υστερεκτομή με πυελική λεμφαδενεκτομή ή/και ακτινοθεραπεία σε γυναίκες με καρκίνο τραχήλου ⁹². Ο συνδυασμός χειρουργικής επέμβασης και ακτινοθεραπείας, αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο, σε σχέση με τη χορήγηση μόνο ακτινοθεραπείας στην ασθενή. Από τη βιβλιογραφία προκύπτει πως η επίπτωση του λεμφοιδήματος μπορεί να φτάσει ακόμα και το 69% των ασθενών. Ωστόσο, η εκτιμώμενη επίπτωση της διαταραχής ποικίλει ανάλογα με τον ορισμό που δίνεται. Έτσι, το 19% των γυναικών αναφέρει διαρκώς οιδηματώδη κάτω άκρα και άλγος κάτω κοιλίας.

Το λεμφοίδημα είναι αποτέλεσμα δυσλειτουργίας τους λεμφαγγειακού συστήματος, που χαρακτηρίζεται από εκσεσημασμένη ποσότητα διάμεσου υπερπρωτεϊνικού υγρού, που οδηγεί σε αύξηση του όγκου των άκρων ^{92,93}. Κλινικά εντοπίζεται οίδημα, στο ένα ή και στα δύο άκρα, αίσθημα βάρους, κνησμός, άλγος, δυσφορία, δερματικές αλλαγές, ερυθρίπτελας, περιορισμός κινητικότητας και επιβάρυνση στις καθημερινές δραστηριότητες. Η παθολογική αυτή οντότητα επιφέρει άγχος, καταθλιπτική συνδρομή και χαμηλή αίσθημα αυτοπεποίθησης στην ασθενής εξαιτίας της επιβαρυνμένης εξωτερικής εικόνας της.

Σύμφωνα με τη Διεθνή Εταιρεία Λεμφολογίας, το λεμφοίδημα ταξινομείται σε τέσσερα στάδια ⁹³:

Στάδιο 0: λανθάνουσα ή υποκλινική φάση, όπου το οίδημα δεν είναι εμφανές ή ψηλαφητό, παρά την εξασθενημένη λεμφική ροή

Στάδιο 1: παρουσία οιδήματος με εντύπωμα, που υποχωρεί με την ανύψωση του σκέλους

Στάδιο 2: παρουσία λεμφοιδήματος για 1 ή περισσότερα έτη, το οποίο είναι δύσκολο να αντιμετωπιστεί

Στάδιο 3: ανώμαλα διογκωμένες περιοχές, με τροφικές δερματικές αλλαγές όπως εναπόθεση λίπους και ακροχορδονώδεις διογκώσεις,

Η διάγνωση του λεμφοιδήματος μπορεί να γίνει με υποκειμενικές και αντικειμενικές μεθόδους. Συνήθως η διάγνωση στηρίζεται στο ιστορικό της ασθενούς, στη ευρήματα από τη φυσική εξέταση, σε συνδυασμό με τη συμπλήρωση συγκεκριμένων ερωτηματολογίων ⁹².

Η διενέργεια λεμφαδενεκτομής είναι καθοριστικός παράγοντας για την εμφάνιση λεμφοιδήματος ⁹². Ο συνδυασμός πυελικής και παραορτικής λεμφαδενεκτομής αυξάνει τον κίνδυνο για λεμφοίδημα σε σχέση με τη διενέργεια μόνο πυελικής εκτομής. Επιπλέον, όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των λεμφαδένων που αφαιρείται, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος.

Άλλοι παράγοντες κινδύνου, που φαίνεται πως συμβάλλουν στην εμφάνιση λεμφοιδήματος είναι ο σχηματισμός λεμφοκύστης, η προχωρημένη ηλικία της ασθενούς, η περιορισμένη σωματική δραστηριότητα και ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος⁹².

Η θεραπεία του λεμφοιδήματος μπορεί να είναι συντηρητική ή χειρουργική. Η συντηρητική αγωγή περιλαμβάνει την αποιδηματική θεραπεία με λεμφική μάλαξη (manual lymphatic drainage – MLD) και περίδεση (complex decongestive therapy - CDT), την ελαστική περίδεση, την υδρομάλαξη, μεταβολικές ασκήσεις και φαρμακευτική αγωγή⁹³. Το ειδικά διαμορφωμένο ασκησιολόγιο αποσκοπεί στην αύξηση της λεμφικής ροής και την απορρόφηση των πρωτεϊνών. Η χρήση ελαστικών καλτσών επιτυγχάνει τη μειωμένη παραγωγή διάμεσου υγρού μέσω της άσκησης πίεσης αντίθετης στη διάχυση των πρωτεϊνών διαμέσου των αγγείων.

Οι χειρουργικές επεμβάσεις εφαρμόζονται όταν η συντηρητική αγωγή δεν έχει αποδώσει οφέλη πάνω από 30-40% και το λεμφοίδημα βρίσκεται σε προχωρημένα στάδια με κίνδυνο επιπλοκών καρκινωματοδους εξαλλαγής.

Σεξουαλική Δυσλειτουργία

Η ριζική υστερεκτομή οδηγεί στη δημιουργία κοντούτερου κόλπου στις γυναίκες, με ελαττωμένη ελαστικότητα⁹⁴. Με την εκτομή των παραμητρίων, η επηρεασμένη εννεύρωση του κοιλιακού τοιχώματος οδηγεί σε ανεπαρκή χάλαση των λείων μυών του κοιλιακού αρτηριο-φλεβώδους πλέγματος και ελαττωμένη αιμάτωση και ύγρανση του κόλπου κατά τη σεξουαλική διέγερση.

Η εξαρτηματοεκτομή αποτελεί έναν άλλο δυνητικό επιβαρυντικό παράγοντα. Η χειρουργικά προκαλούμενη εμμηνόπαυση οδηγεί σε απότομη πτώση των οιστρογόνων και ανδρογόνων, οδηγώντας στην εκδήλωση της εμμηνοπαυσιακής συμπτωματολογίας (ατροφία κόλπου και αιδοίου, εξάψεις, αλλαγές στη διάθεση, ευερεθιστότητα)⁹⁴. Επιπλέον, γυναίκες με αμφοτερόπλευρη εξαρτηματοεκτομή παρουσιάζουν ελαττωμένη παρασυμπαθητική νεύρωση και επικράτηση συμπαθητικής νεύρωσης, με αποτέλεσμα ελαττωμένη χάλαση των λείων μυών του κόλπου και ελαττωμένη ύγρανση.

Μία ακόμα συχνή επιπλοκή της ριζικής υστερεκτομής με πυελική λεμφαδενεκτομή είναι το λεμφοίδημα των κάτω άκρων⁹⁴. Η παρουσία του λεμφοιδήματος, το οποίο προκαλεί πόνο και δυσφορία, έχει αρνητικό αντίκτυπο στην εικόνα της ασθενούς για το σώμα της, στη κινητικότητά της, την αυτοπεποίθησή της και κατ' επέκταση στη σεξουαλική ζωή της. Οι γυναίκες αναφέρουν ότι νιώθουν λιγότερο ελκυστικές για τον σύντροφό τους, ανησυχούν για τις ερωτικές τους επιδόσεις και έχουν ελαττωμένο σεξουαλικό ενδιαφέρον.

Γυναίκες που υπεβλήθησαν σε ριζική υστερεκτομή ανέφεραν μειωμένο σεξουαλικό ενδιαφέρον, ξηρότητα κόλπου και οίδημα γεννητικών οργάνων, με αποτέλεσμα αυξημένη ανησυχία και αποχή από τη σεξουαλική δραστηριότητα⁸¹. Η προσβολή του γεννητικού συστήματός τους και η επακόλουθη χαμηλή αυτοπεποίθηση και κατάθλιψη, επηρέασε τις διαπροσωπικές τους σχέσεις και επαφές. Αυτή η μετεγχειρητική νοσηρότητα που αφορά τη σεξουαλική ζωή φαίνεται πως σχετίζεται σημαντικά με βλάβη των αυτόνομων πυελικών νεύρων, η επιτείνεται σε αξιοσημείωτο βαθμό μετά από επικουρική ακτινοθεραπεία. `1

Σύμφωνα με το Αμερικανικό Ινστιτούτο Ουρολογικών Παθήσεων (American Foundation for Urologic Disease), οι σεξουαλικές δυσλειτουργίες ταξινομούνται σε πέντε κατηγορίες⁹⁴:

- ελαττωμένο ερωτικό ενδιαφέρον/επιθυμία
- διαταραχή ερωτικής διέγερσης
- οργασμική διαταραχή
- κολπισμός ή κολεόσπασμος
- δυσπαρεύνια

Για τη διάγνωση καθεμίας από τις παραπάνω κατηγορίες, απαραίτητη είναι η ταυτόχρονη ύπαρξη ανησυχίας/στρες από την ασθενή⁹⁴. Γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε ριζική υστερεκτομή έχουν αναφέρει όλες τις παραπάνω σεξουαλικές διαταραχές, εκτός από τον κολπισμό.

Συγγραφείς ταξινομούν τις σεξουαλικές δυσλειτουργίες σε βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες⁹⁴. Στις βραχυπρόθεσμες ανήκουν οι οργανικές διαταραχές, η κολπική δυσφορία (εξαιτίας του κοντύτερου κόλπου) και η απουσία σεξουαλικής ικανοποίησης, για περισσότερο από πέντε μήνες μετεγχειρητικά. Στις μακροπρόθεσμες επιπλοκές έχουν αναφερθεί η ελαττωμένη ερωτική επιθυμία και η διαταραχή ερωτικής διέγερσης, που διήρκησαν πάνω από δύο έτη κατά το μετεγχειρητικό follow-up.

Οι διάφορες σεξουαλικές δυσλειτουργίες των γυναικών μετά τη χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, αξιολογούνται χρησιμοποιώντας πιστοποιημένα ερωτηματολόγια⁸¹. Κάποια απ αυτά είναι: FSFI Questionnaire, the Dutch Gynecologic Leiden Questionnaire, and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Cervix (FACT-Cx) Questionnaire. Σύμφωνα με το Ερωτηματολόγιο Ποιότητας Ζωής (EORTC QLQ-CX24) του European Organization for Research and Treatment of Cancer, φάνηκε έκπτωση στη σεξουαλική ικανοποίηση των γυναικών μετά από ριζική υστερεκτομή με ή χωρίς διατήρηση των νεύρων. Οι γυναίκες με διατήρηση των νεύρων παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερα σκορ σεξουαλικής ικανοποίησης.

Ερωτικό ενδιαφέρον/επιθυμία

Το ελαττωμένο ερωτικό ενδιαφέρον χαρακτηρίζεται από μειωμένη επιθυμία για ερωτική συνένωση ή μειωμένη ανταπόκριση και μπορεί να οδηγήσει ακόμα και σε αποστροφή για σεξουαλική επαφή⁹⁴. Ο Tangjitgamol ανέφερε πως το 7% των γυναικών έπειτα από ριζική υστερεκτομή διέκοψε τη σεξουαλική δραστηριότητα, ενώ το 93% των γυναικών ανέφερε ελαττωμένη δραστηριότητα μετεγχειρητικά. Ελαττωμένη libido αναφέρθηκε στο 56% των ασθενών. Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης φάνηκε πως είχε θετικό αντίκτυπο στην ερωτική ζωή των γυναικών. Μεγάλη πολυκεντρική μελέτη ανέφερε ελαττωμένη ερωτική επιθυμία για περισσότερο από δύο χρόνια, παρά το αμετάβλητο ενδιαφέρον των συντρόφων των γυναικών.

Παρόλο που στη πλειονότητα των μελετών οι γυναίκες ανέφεραν επηρεασμένη libido και ελαττωμένη σεξουαλική δραστηριότητα μετεγχειρητικά, η πλειοψηφία των γυναικών με ενεργή σεξουαλική ζωή προ χειρουργείου διατήρησαν επαφές και μετεγχειρητικά⁹⁴.

Ερωτική διέγερση

Η ελαττωμένη ερωτική διέγερση αποτελεί τη 2^η πιο συχνή σεξουαλική διαταραχή και χαρακτηρίζεται από ελαττωμένη ή απύουσα διέγερση των γεννητικών οργάνων (οίδημα και ύγρανση κόλπου) και απουσία ερωτικής ηδονής⁹⁴. Οφείλεται στην έλλειψη οιστρογόνων μετά την εξαρτηματεκτομή και την προσβολή των αυτόνομων νεύρων κατά την εκτομή των παραμητρίων.

Κατά την αξιολόγηση της επίπτωσης και της σοβαρότητας των διαταραχών της ερωτικής διέγερσης είναι σημαντικό να γίνεται διάκριση ανάμεσα στα υποκειμενικά και αντικειμενικά ευρήματα⁹⁴. Η υποκειμενικά ικανοποιητική ερωτική διέγερση δεν συνοδεύεται από αντικειμενικά επαρκή κολπική ανταπόκριση (οίδημα και ύγρανση κόλπου).

Σύμφωνα με τους Pieterse et al, παρόλο που υπάρχουν αντικειμενικά σωματικά ευρήματα που σχετίζονται με σεξουαλική δυσλειτουργία (οίδημα γεννητικών οργάνων, ξηρότητα κόλπου και ελαττωμένη κολπική αιμάτωση), οι γυναίκες απαντώντας ερωτηματολόγια αξιολόγησης της μετεγχειρητικής ποιότητας ζωής τους, δεν ανέφεραν δυσμενείς επιπτώσεις στην ερωτική συνεύρεση⁸¹. Τα παραπάνω ευρήματα, δεν αποτέλεσαν ανασταλτικό παράγοντα για τις ερωτικές επαφές τους. Μάλιστα, από την έρευνα φάνηκε ότι το 42% των γυναικών ανέφερε αποχή από τη σεξουαλική δραστηριότητα πριν την χειρουργική επέμβαση, σε αντίθεση με το 19% που απείχαν 12 και 24 μήνες μετεγχειρητικά. Αυτή η προεγχειρητική αποχή δικαιολογείται από τα συμπτώματα που παρουσίαζαν εξαιτίας της νόσου τους (κολπική αιμόρροια, δυσπαρεύνια) και από το έντονο στρες εξαιτίας της διάγνωσης.

Η ριζική υστερεκτομή με διατήρηση των νεύρων φαίνεται πως σχετίζεται με σημαντική ελάττωση των παραπάνω παθολογικών σημείων και συμπτωμάτων⁹⁴. Όπως φαίνεται από τη βιβλιογραφία, γυναίκες που υπεβλήθησαν σε συμβατική ριζική υστερεκτομή, παρουσίαζαν σημαντικά ελαττωμένη κολπική αιμάτωση κατά την ερωτική διέγερση⁸¹. Αντίθετα, γυναίκες που υπεβλήθησαν σε ριζική υστερεκτομή με διατήρηση των νεύρων παρουσίαζαν σχεδόν φυσιολογική κολπική αιμάτωση, εξαιτίας της μικρότερου βαθμού προσβολής της κολπικής νεύρωσης. Κατά τη διάρκεια της γυναικείας ερωτικής διέγερσης, ενεργοποιείται το κεντρικό νευρικό σύστημα, με αποτέλεσμα τη κολπική και κλειτοριδική μυϊκή χάλαση και την αυξημένη κολπική αιμάτωση⁷⁶. Η αυξημένη κολπική ύγρανση κατά τη διάρκεια της διέγερσης είναι άμεση συνέπεια της αγγειακής συμφόρησης. Οι νευρικοί μηχανισμοί που συμβάλλουν στον παραπάνω έλεγχο είναι οι προσαγωγές ίνες των πνευμονογαστρικών νεύρων και τα απαγωγά ερεθίσματα μέσω των ιερών παρασυμπαθητικών νεύρων.

Ο Tangjitgamol ανέφερε πως το 62% των γυναικών που υπεβλήθησαν σε ριζική υστερεκτομή παρουσίαση κολπική ξηρότητα⁹⁴. Σε άλλη μεγάλη μελέτη φάνηκε πως

κολπικές αλλαγές όπως κοντύτερος κόλπος, απουσία ελαστικότητας, ελαττωμένη υγρασία και οίδημα γεννητικών οργάνων κατά τη διέγερση παρουσιάστηκαν στο 19-35% από τις 93 σεξουαλικά ενεργές γυναίκες. Επιπλέον, επηρεασμένη αισθητικότητα στο αιδοίο αναφέρθηκε από το 71% των γυναικών 24 μήνες μετεγχειρητικά.

Σύμφωνα με Pieterse et al, γυναίκες που υπεβλήθησαν σε ριζική υστερεκτομή με διατήρηση των νεύρων παρουσίασαν μικρότερου βαθμού αιμωδία και υπαισθησία στο αιδοίο, σε σχέση με εκείνες που υπεβλήθησαν σε κλασική ριζική υστερεκτομή, 12 και 24 μήνες μετεγχειρητικά⁸¹. Ωστόσο, οι αισθητικές νευρικές απολήξεις που καταλήγουν στο μηρό και το αιδοίο είναι κλάδοι των αιδοϊκών, λαγονομηρικών και αιδοιομηρικών νεύρων. Το αιδοϊκό νεύρο δεν περιλαμβάνεται στο χειρουργικό πεδίο, ενώ τα άλλα δύο νεύρα συναντώνται κατά τη λεμφαδενεκτομή κατά τη ριζική υστερεκτομή με ή χωρίς διατήρηση των νεύρων.

Δυσπαρεύνια

Τις διαταραχές ερωτικής διέγερσης συχνά συνοδεύει δυσπαρεύνια, δηλαδή παροδικό ή συνεχόμενο άλγος κατά τη διείσδυση του πέους⁹⁴. Η δυσπαρεύνια είναι αποτέλεσμα ατροφίας του κόλπου λόγω της απουσίας οιστρογόνων, ξηρότητας και στένωσης του κόλπου. Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα από μελέτες που αξιολογούν τη ποιότητα ζωής των γυναικών, η δυσπαρεύνια αναφέρθηκε από το 44% των γυναικών που υπεβλήθησαν σε ριζική υστερεκτομή.

Οργασμική διαταραχή

Αφορά στην απουσία οργασμού έπειτα από οποιασδήποτε μορφής ερωτικής διέγερσης ή στην μειωμένη ένταση του οργασμού. Πρόκειται για όψιμη επιπλοκή της ριζικής υστερεκτομής, με διάρκεια ακόμα και πάνω από 5 έτη μετά την επέμβαση.

Ριζική Υστερεκτομή με Ελάχιστα Παρεμβατική Χειρουργική (Minimally Invasive Radical Hysterectomy - MIS)

Με τη διαρκή εξέλιξη της λαπαροσκοπικής χειρουργικής, η ελάχιστα παρεμβατική χειρουργική για ριζική υστερεκτομή, θεωρείται αποδεκτή τεχνική για την αντιμετώπιση του αρχόμενου καρκίνου του τραχήλου της μήτρας⁹⁵. Η MIS σχετίζεται με μικρότερη διεγχειρητική αιμορραγία, ταχύτερη ανάρρωση, συντομότερο διάστημα νοσηλείας, μικρότερη ανάγκη για περιεγχειρητική αναλγησία και καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα.

Επιπλέον, συγκρίνοντας τη ρομποτική με τη λαπαροσκοπική προσπέλαση, προκύπτει πως η πρώτη εξασφαλίζει καλύτερη αντίληψη του βάθους των ιστικών παρασκευών, καλύτερο εύρος κινήσεων και εργονομία και σχετίζεται με λιγότερο μυϊκό κάματο των χειρουργών⁹⁶. Σύμφωνα με μετανάλυση, η ρομποτική χειρουργική είναι ανώτερη από τη λαπαροσκοπική όσον αφορά τη διεγχειρητική απώλεια αίματος και τις μετεγχειρητικές επιπλοκές.

Σύμφωνα με τη μετανάλυση των Li et al, η MIS σχετίζεται με διπλάσιο κίνδυνο **διεγχειρητικών** επιπλοκών σε σχέση με την ανοιχτή διακοιλιακή ριζική υστερεκτομή⁹⁵. Δεν υπάρχει σημαντική διαφορά σχετικά με τον τραυματισμό των ουρητήρων, των νεύρων και των αγγείων. Ο υψηλότερος κίνδυνος αφορά τον τραυματισμό της ουροδόχου κύστεως και του εντέρου και τη δημιουργία υποδόριου εμφυσήματος. Ο τραυματισμός του εντέρου οφείλεται στη χρήση trocar και βελόνας Veress, ενώ η εφαρμογή υψηλής θερμικής ενέργειας οδηγεί σε θερμικά εγκαύματα και τραυματισμούς του εντέρου και του ουροποιητικού. Στους παράγοντες κινδύνου για τη δημιουργία υποδόριου εμφυσήματος ανήκουν η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση και ο συνολικός όγκος και η ροή του αερίου που χρησιμοποιείται κατά τη λαπαροσκόπηση. Οι χειρουργικές λαπαροσκοπικές δεξιότητες και η εμπειρία των επαγγελματιών αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες για τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών.

Συζητώντας για **μετεγχειρητικές** επιπλοκές, προκύπτει πως δεν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ της MIS και της ανοιχτής ριζικής υστερεκτομής σχετικά με τη δημιουργία μετεγχειρητικής κοιλιοκήλης και την εμφάνιση λεμφοκύστης⁹⁵. Βέβαια, η MIS έχει καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά τη λοίμωξη του χειρουργικού τραύματος, τη πυελική φλεγμονή, το λεμφοίδημα, την εμφάνιση ειλεού, πνευμονικής εμβολής και τη λοίμωξη του ουροποιητικού. Αντίθετα, η MIS σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο, μη στατιστικά σημαντικό, δημιουργίας συριγγίου (εντεροκολπικού, ουρητηροκολπικού, κυστεοκολπικού), σε σύγκριση με την ανοιχτή προσπέλαση.

Συγκρίνοντας τις διάφορες τεχνικές της MIS, ο κίνδυνος διεγχειρητικών επιπλοκών (κυρίως τραυματισμός του ουροποιητικού) είναι αυξημένος κατά τη διενέργεια

λαπαροσκοπικά υποβοηθούμενους κολπικής υστερεκτομής, ενώ φαίνεται πως δεν υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στη ρομποτική και λαπαροσκοπική ριζική υστερεκτομή⁹⁵. Τόσο η ρομποτική όσο η λαπαροσκοπική ριζική υστερεκτομή σχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο διεγχειρητικών επιπλοκών σε σύγκριση με την ανοιχτή διακοιλιακή χειρουργική. Με τη πάροδο των ετών και τη συνεχή βελτίωση των χειρουργικών τεχνικών και του λαπαροσκοπικού εξοπλισμού, παρουσιάζεται ολοένα και μεγαλύτερη μείωση της επίπτωσης των περιεγχειρητικών επιπλοκών.

Όσον αφορά την ογκολογική ασφάλεια των χειρουργικών τεχνικών, τα αποτελέσματα της LACC (Laparoscopic Approach of the Cervix) τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής, έδειξαν χαμηλότερα ποσοστά ελεύθερης νόσου επιβίωσης και συνολικής επιβίωσης της λαπαροσκοπικής σε σχέση με την ανοιχτή χειρουργική προσέγγιση⁹⁷. Πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες για τα αποτελέσματα αυτά είναι η χρήση συσκευής χειρισμού μήτρας και του κυκλοφορούντος ενδοπεριτοναϊκού CO₂, που ίσως συμβάλλουν σε ενδοκοιλιακή διασπορά της νόσου⁹⁷. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά, η ανοιχτή διακοιλιακή χειρουργική θεωρείται από το National Comprehensive Cancer Network (NCCN), ως η προτεινόμενη μέθοδος ριζικής υστερεκτομής.

Ωστόσο, η LACC μελέτη δεν αξιολόγησε το ογκολογικό αποτέλεσμα σε καρκίνο τραχήλου διαμέτρου <2εκ. Μελέτες δείχνουν πως η συνολική επιβίωση και ο κίνδυνος υποτροπής της νόσου έπειτα από ανοιχτή διακοιλιακή ή λαπαροσκοπική προσέγγιση, δεν διαφέρουν σημαντικά για όγκους μικρότερους των 2εκ.⁹⁸.

Ποιότητα ζωής

Η είσοδος του καρκίνου του τραχήλου στη ζωή της γυναίκας κατακεραυνώνει τη ψυχολογία της, με αποτέλεσμα να επιβαρύνεται η ήδη επιβαρυσμένη σωματική της υγεία.

Για την αξιολόγηση της επίπτωσης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και της αντιμετώπισης του στη ζωή των ασθενών, χρησιμοποιούνται συγκεκριμένα ερωτηματολόγια αξιολόγησης ποιότητας ζωής. Συγκεκριμένα, ερωτηματολόγια που συχνά χρησιμοποιούνται είναι τα εξής: Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT), PROMIS Sexual Function and Satisfaction screener items (PROMIS-SexFS), Impact of Event Scale (IES), Lower Extremity Functional Scale (LEFS) και Gynecological Cancer Lymphedema Questionnaire (GCLQ1).

Συγκρίνοντας με άλλους γυναικολογικούς καρκίνους, γυναίκες-επιζήσαντες από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας αναφέρουν περισσότερες διαταραχές συναισθήματος. Συγκεκριμένα παρουσιάζουν άγχος, θυμό, σύγχυση, δυσφορία. Το μέσο σκορ για άγχος και κατάθλιψη ήταν υψηλότερο σε ασθενείς με πρώιμο στάδιο καρκίνου του τραχήλου σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Η θλίψη, η απόγνωση και η νευρικότητα τις κάνουν πιο ευάλωτες, ώστε να κρίνεται αναγκαία η ψυχολογική υποστήριξη από το οικείο περιβάλλον αλλά και από επαγγελματίες υγείας⁹⁹.

Στους επιβαρυντικούς παράγοντες που προδιαθέτουν στην εμφάνιση συναισθηματικής διαταραχής ανήκουν: το χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, η ανεργία, η ύπαρξη συνοσηρότητας, η ηλικία άνω των 50 ετών και η απουσία κοινωνικής υποστήριξης.

Η αγωνία για την εξέλιξη της νόσου, το αποτέλεσμα της θεραπείας και τη πιθανή υποτροπή δημιουργεί στις ασθενείς το αίσθημα έλλειψης ελέγχου και αβεβαιότητας, το οποίο ενισχύει το προϋπάρχον άγχος, κυρίως επί επανεμφάνισης συμπτωματολογίας όπως κολπική αιμόρροια, εκκρίσεις και άλγος. Ο φόβος επανεμφάνισης του καρκίνου δεν παύει να υπάρχει ποτέ.

Η χειρουργική επέμβαση, η αφαίρεση των γυναικολογικών οργάνων και τα τραύματα επιδρούν αρνητικά στη ψυχοσωματική τους ταυτότητα, επιφέρουν άγχος και διαστρέβλωση της εικόνας του σώματός τους. Η θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου περιλαμβάνει τη ριζική υστερεκτομή, συχνά σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, εξωτερική ακτινοθεραπεία ή/και βραχυθεραπεία. Στις παρενέργειες αυτών των θεραπειών ανήκουν η ελαττωμένη ερωτική επιθυμία, η πρόωμη εμμηνόπαυση, η κολπική ατροφία και στένωση, σημαντικές αλλαγές στη λειτουργικότητα της κύστης και του ορθού και η απώλεια γονιμότητας.

Για πολλές ασθενείς, η διάγνωση της νόσου σε νεαρή – αναπαραγωγική ηλικία επιδρά σημαντικά στην αυτοπεποίθηση και τη θηλυκότητα τους. Η χαμηλή αυτοπεποίθηση και η δυσκολία να αποδεχτούν τις σωματικές αλλαγές επιδρούν αρνητικά στη σεξουαλικότητά τους. Γυναίκες για τις οποίες η αναπαραγωγική τους ικανότητα αποτελούσε σημαντική έκφραση της θηλυκότητάς τους, αναφέρουν

πτωχότερη εικόνα του σώματός τους, χαμηλή αυτοπεποίθηση και χαμηλό αίσθημα της θηλυκότητας τους, μετά την αφαίρεση των οργάνων αναπαραγωγής. Επιπλέον, η απώλεια της ωοθηκικής λειτουργίας, οδηγεί όχι μόνο σε υπογονιμότητα και ατροφία κόλπου, αλλά και σε αυξημένο κίνδυνο για οστεοπόρωση και καρδιαγγειακά νοσήματα⁹⁹.

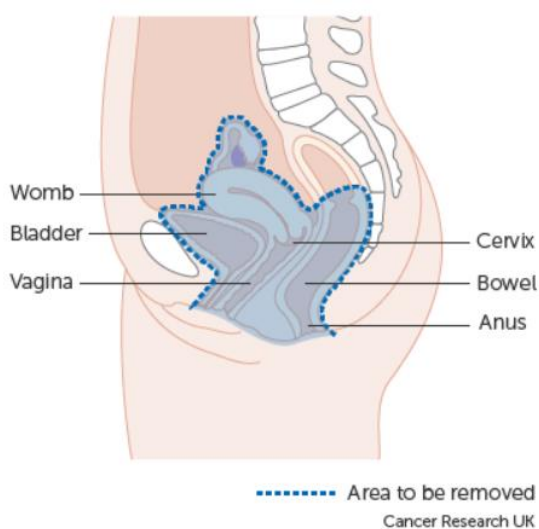
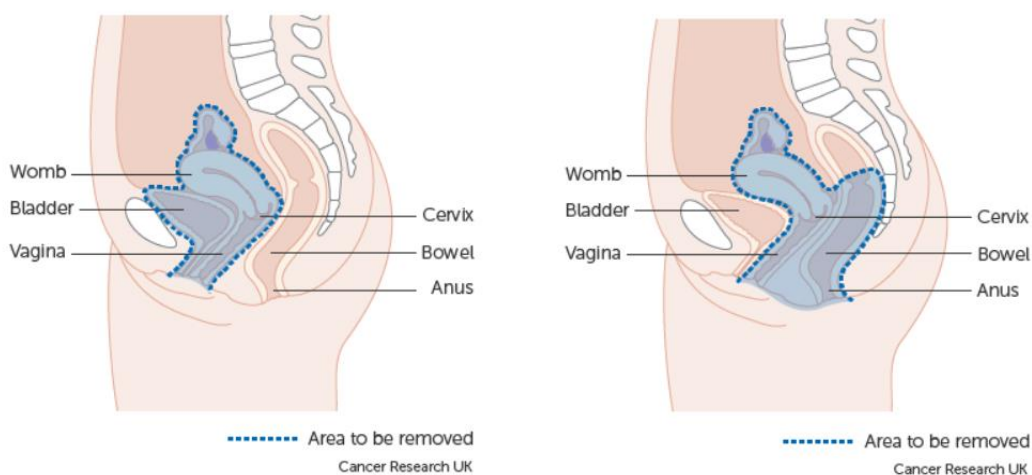
Τέλος, αξιολογώντας τη ποιότητα ζωής των γυναικών, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και στάση του συντρόφου των γυναικών αυτών. Ποιοτικές μελέτες αναφέρουν πως οι σύντροφοι γυναικών με αρχόμενο καρκίνο του τραχήλου επιθυμούν να έχουν λεπτομερή ενημέρωση και ενεργό ρόλο στη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών. Η συμμετοχή των συζύγων στη λήψη αποφάσεων και η διαρκής παρουσία στη θεραπευτική διαδικασία φαίνεται πως ενδυναμώνει το ζευγάρι και έχει θετικό αντίκτυπο στη συναισθηματική αστάθεια των γυναικών⁹⁹.

6.2.3 Πυελική εξεντέρωση

Η πυελική εξεντέρωση περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1948 από τον Brunschwig και την ομάδα του, ως μια παρηγορική θεραπεία για προχωρημένους όγκους πυέλου. Η διαδικασία περιλαμβάνει την αφαίρεση των γεννητικών οργάνων, του ορθού, της ουροδόχου κύστεως και των λεμφαδένων της πυέλου. Στη συνέχεια πραγματοποιείται ανακατασκευή με εκτροπή των ούρων, αποκατάσταση της συνέχειας του εντερικού αυλού, διατήρηση του σφιγκτήρα και ανακατασκευή του πυελικού εδάφους.

Υπάρχουν τρεις τύποι πυελικής εξεντέρωσης:

- Πρόσθια (ουροδόχος κύστη, μήτρα, μερική ή ολική κολπεκτομή)
- Οπίσθια (μήτρα, οπίσθιο κολπικό τοίχωμα, ορθό)
- Ολική



Όταν κατά τη διάρκεια της επέμβασης πραγματοποιείται en bloc εκτομή της μήτρας, μέρους της ουροδόχου κύστεως (όχι πλήρης κυστεκτομή) ή/και όχι πλήρης κοιλιοπερινεϊκή εκτομή, η διαδικασία ονομάζεται μερική εξεντέρωση, και κατ' άλλους εκτεταμένη Wertheim επέμβαση¹⁰⁰.

Για την αποκατάσταση της ουροποιητικής οδού, οι τεχνικές που ακολουθούνται είναι οι εξής: μη εγκρατείς τεχνικές εκτροπής ούρων (ειλεοστομία κατά Bricker, με χρήση παχέος εντέρου ή ειλεοτυφλικού αυλού) και εγκρατείς τεχνικές (ορθότοπες και ετερότοπες νεοκύστεις).

Για την αποκατάσταση της κενής πυέλου πραγματοποιείται ανακατασκευή και κινητοποίηση του ορθού κοιλιακού μυός, του μείζονος γλουτιαίου, του ισχνού προσαγωγού μυός και του περιτοναίου. Η χρήση αυτών των υγιών αγγειούμενων ιστών προλαμβάνει τη πρόπτωση (δημιουργία εσωτερικής κήλης) του λεπτού εντέρου, τη δημιουργία συμφύσεων και πυελικών αποστημάτων.

Οι εξεντερώσεις αποτελούν μείζονες επεμβάσεις διάρκειας από 5 έως 14 ώρες, με μέση απώλεια αίματος 2300 – 4000 cm³ και μέσο χρόνο νοσηλείας 19 – 37 ημέρες.

Παρά την εφαρμογή σύγχρονων χειρουργικών τεχνικών και τη βελτίωση της περιεγχειρητικής παρακολούθησης των ασθενών, η θνησιμότητα αφορά το 2-14% και η νοσηρότητα το 33-75% των ασθενών, με τα υψηλότερα ποσοστά να αφορούν ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική εξεντέρωση με ή χωρίς προεγχειρητική ακτινοθεραπεία¹⁰². Δεδομένης της υψηλής περιεγχειρητικής νοσηρότητας, ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στην επιλογή των υποψήφιων ασθενών για πυελική εξεντέρωση. Ωστόσο, με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις πραγματοποίησης αυτής τη χειρουργικής επέμβασης.

Ενδείξεις – Αντενδείξεις

Στις ενδείξεις πυελικής εξεντέρωσης ανήκουν ο κεντρικός εμμένων ή υποτροπιάζων γυναικολογικός καρκίνος καθώς και ο τοπικά προχωρημένος πρωτοπαθής όγκος¹⁰³.

Ασθενείς με καρκίνο τραχήλου σταδίου IVA με καλό κλινικό status, χωρίς επέκταση της νόσου στο πυελικό τοίχωμα και χωρίς λεμφαδενικές εντοπίσεις ή εξωπεριτοναϊκή επέκταση της νόσου, αποτελούν υποψήφιους πρωταρχικής πυελικής εξεντέρωσης σε εξειδικευμένα κέντρα¹⁰⁰. Σ αυτούς τους ασθενείς είναι δυνατόν να επιτευχθεί ένα σημαντικό ποσοστό συνολικής επιβίωσης (40-60%), χωρίς όμως να θεωρείται ανώτερο από εκείνο της χημειο-ακτινοθεραπείας. Σε κάθε περίπτωση, πριν την επιλογή της θεραπευτικής αντιμετώπισης του πρωτοπαθούς όγκου, πρέπει να πραγματοποιείται λεπτομερής ενημέρωση της ασθενούς για όλες τις εναλλακτικές θεραπείες, καθώς και για τις επιπλοκές, τη συνοσηρότητα και το αναμενόμενο ογκολογικό αποτέλεσμα.

Στις απόλυτες αντενδείξεις της πυελικής εξεντέρωσης ανήκουν οι περιτοναϊκές και εξωπυελικές μεταστάσεις, η αποφρακτική ουροπάθεια και η διήθηση του ισχιακού

και ιερού πλέγματος, όπου η επίτευξη πλήρους εκτομής της βλάβης δεν είναι εφικτή¹⁰³. Η σημασία της λεμφαδενικής μετάστασης παραμένει αμφιλεγόμενη, καθώς αρκετοί ερευνητές επισημαίνουν πως αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα, κυρίως όταν αφορά παραορτικούς λεμφαδένες. Αντίθετα, σύμφωνα με άλλους επιστήμονες η παρουσία λεμφαδενικών εντοπίσεων και η υδροουρητηρονεφρωση δεν αποτελούν αντενδείξεις πυελικής εξεντέρωσης. Η ασφάλεια και το μετεγχειρητικό όφελος της πυελικής εξεντέρωσης ως παρηγορητική θεραπεία σε ασθενείς με λεμφαδενικές μεταστάσεις με ή χωρίς ετερόπλευρη επέκταση της νόσου στο πυελικό τοίχωμα, δεν είναι επαρκώς διασαφηνισμένη με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία¹⁰².

Παράγοντες κινδύνου

Η πλήρης εκτομή του όγκου (R0) – μικροσκοπική ή μακροσκοπική υπολειπόμενη νόσος – είναι δυνατόν να επιτευχθεί στο 70% των περιπτώσεων και θεωρείται ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την επίτευξη ικανοποιητικής συνολικής επιβίωσης¹⁰³. Τα χειρουργικά όρια εκτομής, η διήθηση του πυελικού τοιχώματος και η επέκταση της νόσου στο ορθό, αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες στην συνολική επιβίωση. Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι: λεμφαδενική και λεμφαγγειακή διήθηση, το μέγεθος και ο βαθμός (grade) του όγκου, η επέκταση στο πυελικό τοίχωμα, ο αριθμός των γειτονικών οργάνων στα οποία επεκτείνεται η βλάβη και ο χρόνος από τη πρωτογενή θεραπεία μέχρι την πυελική εξεντέρωση. Το αδενοκαρκίνωμα έχει χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με το πλακώδες καρκίνωμα του τραχήλου, καθώς σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο λεμφαδενικών και απομακρυσμένων μεταστάσεων.

Διάγνωση

Για τη διάγνωση και τον ακριβή προσδιορισμό της έκτασης της νόσου είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί υπερηχογράφημα πυέλου, κυστεοσκόπηση, κολonosκόπηση, κλινική εξέταση υπό αναισθησία και ερευνητική λαπαροσκόπηση¹⁰³. Η μαγνητική τομογραφία αποτελεί εξέταση εκλογής, καθώς συμβάλλει στη λεπτομερή απεικόνιση της βλάβης και της ανατομικής επέκτασης της στα παρακείμενα όργανα. Η PET-CT βοηθά στον εντοπισμό των εξωπεριτοναϊκών μεταστάσεων, εξαιτίας της 100% ευαισθησίας και 73% ειδικότητας της. Η διαγνωστική της ακρίβεια υπερτερεί έναντι της CT και MRI στον εντοπισμό διογκωμένων λεμφαδένων και στη διάκριση του καρκίνου από τον ινώδη ιστό σε περίπτωση υποτροπής της νόσου.

Επιπλοκές

Η συνολική επίπτωση των επιπλοκών αφορά το 51-82% των περιπτώσεων, εκ των οποίων το 22-32% αφορά μείζονες επιπλοκές¹⁰³. Στην εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών σημαντικό ρόλο παίζει η εφαρμογή νεοεπικουρικής ακτινοθεραπείας. Οι συνηθέστερες επιπλοκές είναι οι λοιμώξεις, ακολουθούμενες από διαταραχές των ουρολογικών και γαστρεντερικών χειρουργικών αποκαταστάσεων και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια. Οι ελάχιστονες επιπλοκές αντιμετωπίζονται συντηρητικά,

ενώ οι μείζονες (όπως συρίγγια, ουρητηρική ή εντερική διαφυγή) απαιτούν χειρουργική αποκατάσταση σε ποσοστό 17-31%. Η εκδήλωση σοβαρών επιπλοκών μπορεί να συμβεί όψιμα, 30-90 ημέρες μετεγχειρητικά, ώστε κρίνονται αναγκαίο το τακτικό και λεπτομερές μετεγχειρητικό follow up των ασθενών.

Οι πρώιμες επιπλοκές εμφανίζονται εντός 30 ημερών από την επέμβαση και πρόκειται για: αιμορραγία, επιμόλυνση και διάσπαση χειρουργικού τραύματος, ειλεός, συρίγγια (εντεροδερματικό, ουρητηροεντερικό, εντεροκολπικό), οξύ πνευμονικό οίδημα, περιτονίτιδα, ηλεκτρολυτικές διαταραχές (εξαιτίας της εντερεκτομής), οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ανουρία και σήψη. Η μέση περιεγχειρητική θνησιμότητα (εντός 30 ημερών από την επέμβαση) υπολογίζεται στο 2% περίπου.

Στις όψιμες επιπλοκές ανήκουν: επιμόλυνση χειρουργικού τραύματος, πυελικό απόστημα, ειλεός, μετεγχειρητική κήλη, φλεβοθρόμβωση, απόφραξη ουροστομίας, εντερική απόφραξη ή στένωση κολοστομίας, συρίγγια και νέκρωση των δερματικών κρημνών¹⁰¹. Η ανάπτυξη συριγγίων και εντερικής απόφραξης, που αποτελούν τις συνηθέστερες όψιμες επιπλοκές, είναι αποτέλεσμα συμφύσεων και υποτροπής της νόσου. Η διαφυγή εντερικού περιεχομένου από την αναστόμωση οφείλεται στη δύσκολη ανατομικά παρασκευή των κολοβωμάτων και στην ελαττωμένη αιματική παροχή λόγω της εκτεταμένης ιστικής εκτομής.

Τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της πυελική εξεντέρωσης εξαρτώνται από το τελικό χειρουργικό αποτέλεσμα. Ο στόχος είναι η επίτευξη R0 εκτομής, που αποτελεί το πιο καθοριστικό παράγοντα επιβίωσης. Όταν επιτευχθεί R0, η τριετής συνολική επιβίωση φτάνει το 50%.

Ποιότητα ζωής

Ανάμεσα στους παράγοντες εκείνους που δημιουργούν μια πτωχή ποιότητα ζωής στις γυναίκες που υπεβλήθησαν σε πυελική εξεντέρωση, η μόνιμη κολοστομία και η μη εγκρατής ουροδόχος κύστη αποτελούν τους σημαντικότερους παράγοντες, που επιδρούν σε σωματικό, ψυχολογικό και οικονομικό επίπεδο¹⁰¹. Μελέτες έχουν δείξει πως γυναίκες με δύο στομίες παρουσίαζαν σημαντικά χειρότερη ποιότητα ζωής σε σχέση με γυναίκες χωρίς στομία. Γι αυτό και ιδιαίτερη προσπάθεια πρέπει να γίνεται ώστε να πραγματοποιείται πλήρης αποκατάσταση του γαστρεντερικού σωλήνα.

Η λειτουργικότητα των ασθενών σε σωματικό, συναισθηματικό και κοινωνικό επίπεδο αξιολογείται σε σκορ με βάση συγκεκριμένα, αξιολογημένα ερωτηματολόγια (Quality of Life Questionnaire – QLQ C30 ή QLQ CX24)¹⁰¹. Στα σκορ που σημειώθηκαν στις διάφορες μελέτες, καθοριστικό ρόλο έπαιξε η συμβολή της ψυχοσυναισθηματικής συμβουλευτικής και υποστήριξης που δέχτηκαν οι γυναίκες και το οικείο περιβάλλον τους καθόλη τη θεραπευτική παρέμβαση.

Κατά τη μετεγχειρητική τους παρακολούθηση, οι γυναίκες ανέφεραν αυπνία, κόπωση, απώλεια όρεξης και άλγος¹⁰¹. Τα μη ικανοποιητικά σκορ οφείλονται και στη συνύπαρξη λεμφοιδήματος, περιφερικής νευροπάθειας, σοβαρών εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, στην απουσία ερωτικής επιθυμίας και στη διαστρεβλωμένη εικόνα για το σώμα.

Επιπλέον, το οικονομικό αντίκτυπο αυτής της εκτεταμένης θεραπείας του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι ιδιαίτερα αξιοσημείωτο και θίγεται από το σύνολο σχεδόν των ασθενών.

Β Ι Β Λ Ι Ο Γ Ρ Α Φ Ι Α

1. Prendiville W, Sankaranarayanan R. Colposcopy and Treatment of Cervical Precancer. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2017. PMID: 33689255.
2. Μαιευτική και Γυναικολογία, Λουτράδης Δημήτριος, Δεληγεώρογλου Ευθύμιος, Παπαντωνίου Νικόλαος, Παππά Καλλιόπη
3. Kombe Kombe AJ, Li B, Zahid A, Mengist HM, Bounda GA, Zhou Y, Jin T. Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. *Front Public Health*. 2021 Jan 20;8:552028.
4. de Martel, C., Plummer, M., Vignat, J., & Franceschi, S. (2017). Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *International journal of cancer*, 141(4), 664–670.
5. Argyri E, Tsimplaki E, Papatheodorou D, Daskalopoulou D, Panotopoulou E. Recent Trends in HPV Infection and Type Distribution in Greece. *Anticancer Res*. 2018 May;38(5):3079-3084.
6. Δευτερογενής πρόληψη καρκίνου τραχήλου μήτρας – εξέταση Παπανικολάου και μοριακές μέθοδοι , Κατευθυντήρια Οδηγία Νο47, Ιούλιος 2021, Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογική Εταιρεία
7. Falaki F, Amir Chaghmaghi M, Pakfetrat A, Delavarian Z, Mozaffari PM, Pazooki N. Detection of human papilloma virus DNA in seven cases of focal epithelial hyperplasia in Iran. *J Oral Pathol Med*. 2009 Nov;38(10):773-6.
8. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 10;33(29):3235-42.
9. Schiffman, Mark, and Nicolas Wentzensen. “Human papillomavirus infection and the multistage carcinogenesis of cervical cancer.” *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* vol. 22,4 (2013): 553-60.
10. Meisal R, Rounge TB, Christiansen IK, Eieland AK, Worren MM, Molden TF, Kommedal Ø, Hovig E, Leegaard TM, Ambur OH. HPV Genotyping of Modified General Primer-Amplicons Is More Analytically Sensitive and Specific by Sequencing than by Hybridization. *PLoS One*. 2017 Jan 3;12(1):e0169074

11. Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathol.* 2015 May;123(5):271-81.
12. Abraham J, Stenger M. Cobas HPV test for first-line screening for cervical cancer. *J Community Support Oncol.* 2014 May;12(5):156-7.
13. Αντιμετώπιση τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας, Κατευθυντήρια Οδηγία Νο 48, Μάρτιος 2021, Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογική Εταιρεία
14. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendiville W, Russell P, Sideri M, Strander B, Tatti S, Torne A, Walker P. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2012 Jul;120(1):166-72.
15. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, McCalmont T, Nayar R, Palefsky JM, Stoler MH, Wilkinson EJ, Zaino RJ, Wilbur DC; Members of LAST Project Work Groups. 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.* 2012 Oct;136(10):1266-97. doi: 10.5858/arpa.LGT200570. Epub 2012 Jun 28. Erratum in: *Arch Pathol Lab Med.* 2013 Jun;137(6):738.
16. Cervical intraepithelial neoplasia: Management. Uptodate
17. Benard VB, Watson M, Castle PE, Saraiya M. Cervical carcinoma rates among young females in the United States. *Obstet Gynecol.* 2012 Nov;120(5):1117-23. doi: 10.1097/aog.0b013e31826e4609. PMID: 23090530; PMCID: PMC4540330.
18. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet.* 2019 Jan 12;393(10167):169-182.
19. Bruni, L., et al. "ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and related diseases in the world." Summary Rep (2015): 04-08.
20. Căpîlna ME, Szabo B, Becsi J, Ioanid N, Moldovan B. Radical Trachelectomy Performed During Pregnancy: A Review of the Literature. *Int J Gynecol Cancer.* 2016 May;26(4):758-62.
21. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie-Meder C, Köhler C, Landoni F, Lax S, Lindegaard JC, Mahantshetty U,

- Mathevet P, McCluggage WG, McCormack M, Naik R, Nout R, Pignata S, Ponce J, Querleu D, Raspagliesi F, Rodolakis A, Tamussino K, Wimberger P, Raspollini MR. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients with Cervical Cancer. *Virchows Arch.* 2018 Jun;472(6):919-936.
22. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, Kehoe ST, Konishi I, Olawaiye AB, Prat J, Sankaranarayanan R, Brierley J, Mutch D, Querleu D, Cibula D, Quinn M, Botha H, Sigurd L, Rice L, Ryu HS, Ngan H, Mäenpää J, Andrijono A, Purwoto G, Maheshwari A, Bafna UD, Plante M, Natarajan J. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 Apr;145(1):129-135.
23. Καρκίνος Τραχήλου Μήτρας. Κατευθυντήρια Οδηγία Νο 39, Ιανουάριος 2021. Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογική Εταιρεία
24. Margolis B, Cagle-Colon K, Chen L, Tergas AI, Boyd L, Wright JD. Prognostic significance of lymphovascular space invasion for stage IA1 and IA2 cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2020 Jun;30(6):735-743.
25. Cervical intraepithelial neoplasia: ablative therapies. Uptodate
26. Baggish MS, Dorsey JH, Adelson M. A ten year experience treating cervical intraepithelial neoplasia with the CO2 laser. *Am J Obstet Gynecol*, 2010 161 1989; 161(1):60-68
27. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(4):346-355.
28. Martin-Hirsch PP, Paraskeva E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database*
29. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, et al. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: Long-term follow-up from the British Columbia cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:721-728.
30. Loobuyck HA, Duncan ID. Destruction of CIN 1 and 2 with the Semm cold coagulator: 13 years' experience with a see-and-treat policy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993 May;100(5):465-8.
31. Sadek AL. Needle excision of the transformation zone: A new method for treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Apr;182(4):866-71.

32. Hilal Z, Mavrommati G, Foerster C, Rezniczek GA, Hefler LA, Tempfer CB. Spray Versus Forced Coagulation in Large Loop Excision of the Transformation Zone: A Randomized Trial. *J Low Genit Tract Dis.* 2016 Apr;20(2):169-73.
33. Williams J, Jess C, Johnson N. Bleeding, discharge, pain and dysmenorrhoea after large loop excision of the transformation zone (LLETZ). *J Obstet Gynaecol.* 2004 Feb;24(2):167-8. doi: 10.1080/01443610410001648278. PMID: 14766456
34. TOMBOLA (Trial Of Management of Borderline and Other Low-grade Abnormal smears) Group, Sharp L, Cotton S, Cochran C, Gray N, Little J, Neal K, Cruickshank M. After-effects reported by women following colposcopy, cervical biopsies and LLETZ: results from the TOMBOLA trial. *BJOG.* 2009 Oct;116(11):1506-14.
35. Kietpeerakool C, Chumworathayi B, Thinkhamrop J, Ussahgij B, Lumbiganon P. Antibiotics for infection prevention after excision of the cervical transformation zone. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jan 21;1(1):CD009957.
36. Chamot E, Kristensen S, Stringer JS, Mwanahamuntu MH. Are treatments for cervical precancerous lesions in less-developed countries safe enough to promote scaling-up of cervical screening programs? A systematic review. *BMC Womens Health.* 2010 Apr 1;10:11.
37. Reproductive affects of cervical excisional and ablative procedures. Uptodate
38. Mathevet P, Chemali E, Roy M, Dargent D. Long-term outcome of a randomized study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003 Feb 10;106(2):214-8. doi: 10.1016/s0301-2115(02)00245-2.
39. Moss EL, Appleyard TL, Winning JM, Jones PW, Luesley DM. Indication and outcome of repeat large loop excision biopsies of the cervix. *J Low Genit Tract Dis.* 2011 Apr;15(2):89-92.
40. Jain J, O'Leary S, Sarosi M. Uterine artery pseudoaneurysm after uterine cervical conization. *Obstet Gynecol.* 2014 Feb;123(2 Pt 2 Suppl 2):456-458.
41. Ong J, Lee K, Choo SN, et al. Pseudoaneurysm of the uterine artery post loop electrosurgical excision procedure. *BMC Womens Health.* 2021;21(1):298. Published 2021 Aug 16.

42. Moon G, Jeon S, Nam KH, Choi S, Sunwoo J, Ryu A. Pseudoaneurysm of uterine artery causing intra-abdominal and vaginal bleeding after cervical conization. *Obstet Gynecol Sci.* 2015;58(3):256-259.
43. Khalid S, Dimitriou E, Conroy R, Paraskevaidis E, Kyrgiou M, Harrity C, Arbyn M, Prendiville W. The thickness and volume of LLETZ specimens can predict the relative risk of pregnancy-related morbidity. *BJOG.* 2012 May;119(6):685-91.
44. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Bennett P, Paraskevaidis E. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016 Jul 28;354:i3633.
45. Kitson SJ, Greig E, Michael E, Smith M. Predictive value of volume of cervical tissue removed during LLETZ on subsequent preterm delivery: a cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Sep;180:51-5.
46. Tan L, Pepra E, Haloob RK. The outcome of pregnancy after large loop excision of the transformation zone of the cervix. *J Obstet Gynaecol.* 2004 Jan;24(1):25-7.
47. Allam M, Paterson A, Thomson A, Ray B, Rajagopalan C, Sarkar G. Large loop excision and cold coagulation for management of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005 Jan;88(1):38-43.
48. Hurtado-Roca, Yamilée et al. "Efficacy and safety of cryotherapy, cold cone or thermocoagulation compared to LEEP as a therapy for cervical intraepithelial neoplasia: Systematic review." *Revista de saude publica* vol. 54 27. 16 Mar. 2020.
49. Lindeque BG. Management of cervical premalignant lesions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2005 Aug;19(4):545-61.
doi:10.1016/j.bpobgyn.2005.02.008. Epub 2005 Mar 26.
50. Cervical intraepithelial neoplasia : Choosing excision versus ablation.
Uptodate
51. Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001318.
Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(6):CD001318.
52. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, Cheung LC, Raine-Bennett T, Gage JC, Kinney WK. Benchmarking CIN 3+

- risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines. *J Low Genit Tract Dis.* 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S28-35.
53. Chirenje ZM, Rusakaniko S, Akino V, Mlingo M. A randomised clinical trial of loop electrosurgical excision procedure (LEEP) versus cryotherapy in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *J Obstet Gynaecol.* 2001 Nov;21(6):617-21.
54. D'Alessandro P, Arduino B, Borgo M, Saccone G, Venturella R, Di Cello A, Zullo F. Loop Electrosurgical Excision Procedure versus Cryotherapy in the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2018 Oct-Dec;7(4):145-151.
55. Amant F, Berveiller P, Boere IA, Cardonick E, Fruscio R, Fumagalli M, Halaska MJ, Hasenburg A, Johansson ALV, Lambertini M, Lok CAR, Maggen C, Morice P, Peccatori F, Poortmans P, Van Calsteren K, Vandembroucke T, van Gerwen M, van den Heuvel-Eibrink M, Zagouri F, Zapardiel I. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. *Ann Oncol.* 2019 Oct 1;30(10):1601-1612.
56. Halaska M, Robova H, Pluta M, Rob L. The role of trachelectomy in cervical cancer. *Ecancermedicalsecience.* 2015;9:506. Published 2015 Feb 3.
57. Pareja R, Rendón GJ, Sanz-Lomana CM, Monzón O, Ramirez PT. Surgical, oncological, and obstetrical outcomes after abdominal radical trachelectomy - a systematic literature review. *Gynecol Oncol.* 2013 Oct;131(1):77-82..
58. Pareja F R, Ramirez PT, Borrero F M, Angel C G. Abdominal radical trachelectomy for invasive cervical cancer: a case series and literature review. *Gynecol Oncol.* 2008 Dec;111(3):555-60.
59. Api M, Boza A, Ceyhan M. Robotic Versus Laparoscopic Radical Trachelectomy for Early-Stage Cervical Cancer: Case Report and Review of Literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016 Jul-Aug;23(5):677-83. doi: 10.1016/j.jmig.2015.11.009. Epub 2015 Nov 26.
60. Frøding LP, Ottosen C, Mosgaard BJ, Jensen PT. Quality of life, urogynecological morbidity, and lymphedema after radical vaginal trachelectomy for early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2015 May;25(4):699-706.

61. Ghezzi F, Uccella S, Cromi A, Bogani G, Robba C, Serati M, Bolis P. Lymphoceles, lymphorrhea, and lymphedema after laparoscopic and open endometrial cancer staging. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jan;19(1):259-67.
62. Okugawa K, Sonoda K, Ohgami T, Yasunaga M, Kaneki E, Yahata H, Kato K. Pelvic abscess: A late complication of abdominal trachelectomy for cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019 Feb;45(2):412-416.
63. Nakajima T, Kasuga A, Hara-Yamashita A, Ikeda Y, Asai-Sato M, Nakao T, Hayashi C, Takeya C, Adachi K, Tsuruga T, Matsumoto Y, Arimoto T, Nagamatsu T, Oda K, Komatsu A, Chishima F, Osuga Y, Fujii T, Kawana K. Reconstructed uterine length is critical for the prevention of cervical stenosis following abdominal trachelectomy in cervical cancer patients. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020 Feb;46(2):328-336.
64. Li X, Li J, Wu X. Incidence, risk factors and treatment of cervical stenosis after radical trachelectomy: A systematic review. *Eur J Cancer*. 2015 Sep;51(13):1751-9.
65. Nanayakkara P, Ades A. Iatrogenic endometriosis due to isthmic stenosis post-trachelectomy. *BMJ Case Rep*. 2020 Feb 16;13(2):e233579.
66. Plante M. Vaginal radical trachelectomy: an update. *Gynecol Oncol*. 2008 Nov;111(2 Suppl):S105-10.
67. Zaccarini F, Sanson C, Maulard A, et al. Cervical Cancer and Fertility-Sparing Treatment. *J Clin Med*. 2021;10(21):4825. Published 2021 Oct 21.
68. Park JY, Joo WD, Chang SJ, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Long-term outcomes after fertility-sparing laparoscopic radical trachelectomy in young women with early-stage cervical cancer: an Asan Gynecologic Cancer Group (AGCG) study. *J Surg Oncol*. 2014 Sep;110(3):252-7.
69. Matsuoka M, Taga A, Hata S, et al. Abnormal menstruation after radical trachelectomy and its effects on fertility. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45:1906-1912.
70. Sanchez-Migallon A, Lago V, Matute L, Domingo S. Obstetric complications as a challenge after radical trachelectomy: a review of the literature. *J Obstet Gynaecol*. 2019 Oct;39(7):885-888.
71. Šimják P, Cibula D, Pařízek A, Sláma J. Management of pregnancy after fertility-sparing surgery for cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 Jul;99(7):830-838.

72. Okugawa K, Kobayashi H, Sonoda K, Kaneki E, Kawano Y, Hidaka N, Egashira K, Fujita Y, Yahata H, Kato K. Oncologic and obstetric outcomes and complications during pregnancy after fertility-sparing abdominal trachelectomy for cervical cancer: a retrospective review. *Int J Clin Oncol*. 2017 Apr;22(2):340-346.
73. Kim JH, Park JY, Kim DY, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Fertility-sparing laparoscopic radical trachelectomy for young women with early stage cervical cancer. *BJOG*. 2010 Feb;117(3):340-7.
74. Kasuga Y, Ikenoue S, Tanaka M, Ochiai D. Management of pregnancy after radical trachelectomy. *Gynecol Oncol*. 2021 Jul;162(1):220-225.
75. Wan XP, Yan Q, Xi XW, Cai B. Abdominal radical trachelectomy: two new surgical techniques for the conservation of uterine arteries. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 Jul-Aug;16(4):1698-704.
76. Bergmark K, Avall-Lundqvist E, Dickman PW, Henningsohn L, Steineck G. Lymphedema and bladder-emptying difficulties after radical hysterectomy for early cervical cancer and among population controls. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 May-Jun;16(3):1130-9.
77. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol*. 1974 Aug;44(2):265-72.
78. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol*. 2008 Mar;9(3):297-303.
79. Querleu D, Cibula D, Abu-Rustum NR. 2017 Update on the Querleu-Morrow Classification of Radical Hysterectomy. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(11):3406-3412.
80. Kietpeerakool C, Aue-Aungkul A, Galaal K, Ngamjarus C, Lumbiganon P. Nerve-sparing radical hysterectomy compared to standard radical hysterectomy for women with early stage cervical cancer (stage Ia2 to IIa). *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Feb 12;2(2):CD012828.
81. Pieterse QD, Kenter GG, Maas CP, de Kroon CD, Creutzberg CL, Trimbos JB, Ter Kuile MM. Self-reported sexual, bowel and bladder function in cervical cancer patients following different treatment modalities: longitudinal prospective cohort study. *Int J Gynecol Cancer*. 2013 Nov;23(9):1717-25.
82. Long Y, Yao DS, Pan XW, Ou TY. Clinical efficacy and safety of nerve-sparing radical hysterectomy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Apr 18;9(4):e94116.

83. Bogani G, Rossetti DO, Ditto A, Signorelli M, Martinelli F, Mosca L, Scaffa C, Leone Roberti Maggiore U, Chiappa V, Sabatucci I, Lorusso D, Raspagliesi F. Nerve-Sparing Approach Improves Outcomes of Patients Undergoing Minimally Invasive Radical Hysterectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018 Mar-Apr;25(3):402-410.
84. Glickman, Ariel Gustavo et al. "Present status of sentinel lymph node biopsy in cervical cancer." *Reports of practical oncology and radiotherapy: journal of Greatpoland Cancer Center in Poznan and Polish Society of Radiation Oncology* vol. 23,6 (2018): 495-502.
85. Fan Y, Wang MY, Mu Y, Mo SP, Zheng A, Li JK. Ovarian metastasis in women with cervical carcinoma in stages IA to IIB: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(31):e21146.
86. Lyu J, Sun T, Tan X. Ovarian preservation in young patients with stage I cervical adenocarcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results study. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Oct;24(8):1513-20.
87. Jiao XB, Hu J, Zhu LR. The Safety of Ovarian Preservation in Early-Stage Adenocarcinoma Compared With Squamous Cell Carcinoma of Uterine Cervix: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Int J Gynecol Cancer*. 2016 Oct;26(8):1510-4.
88. Theplib A, Hanprasertpong J, Leetanaporn K. Safety and Prognostic Impacts of Ovarian Preservation during Radical Hysterectomy for Early-Stage Adenocarcinoma and Adenosquamous Cervical Cancer. *Biomed Res Int*. 2020 Nov 12;2020:5791381.
89. Loizzi V, Cormio G, Lobascio PL, Marino F, De Fazio M, Falagario M, Leone L, Difiore G, Scardigno D, Selvaggi L, Altomare DF. Bowel dysfunction following nerve-sparing radical hysterectomy for cervical cancer: a prospective study. *Oncology*. 2014;86(4):239-43.
90. Sood AK, Nygaard I, Shahin MS, Sorosky JI, Lutgendorf SK, Rao SS. Anorectal dysfunction after surgical treatment for cervical cancer. *J Am Coll Surg*. 2002 Oct;195(4):513-9.
91. Hwang JH, Kim BW. Laparoscopic radical hysterectomy has higher risk of perioperative urologic complication than abdominal radical hysterectomy: a meta-analysis of 38 studies. *Surg Endosc*. 2020 Apr;34(4):1509-1521.
92. Bona AF, Ferreira KR, Carvalho RBM, Thuler LCS, Bergmann A. Incidence, prevalence, and factors associated with lymphedema after treatment for

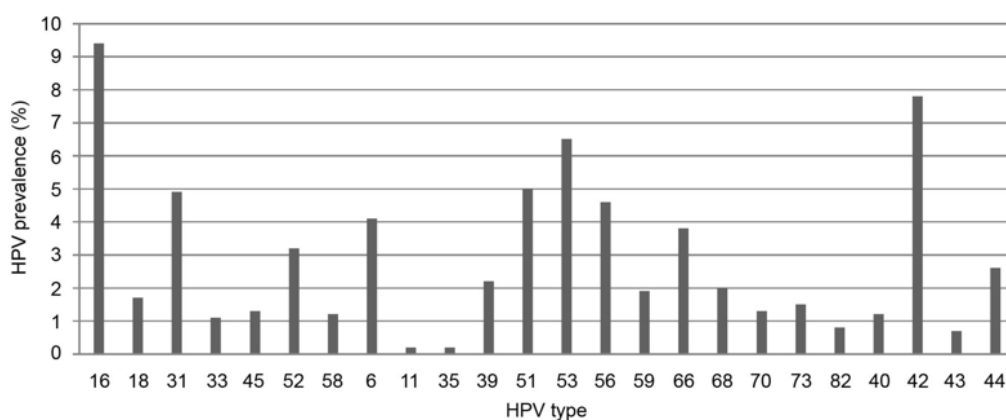
- cervical cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Nov;30(11):1697-1704.
93. Iwersen LF, Sperandio FF, Toriy AM, Palú M, Medeiros da Luz C. Evidence-based practice in the management of lower limb lymphedema after gynecological cancer. *Physiother Theory Pract*. 2017 Jan;33(1):1-8.
94. Vrzackova P, Weiss P, Cibula D. Sexual morbidity following radical hysterectomy for cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010 Jul;10(7):1037-42.
95. Li Y, Kong Q, Wei H, Wang Y. Comparison of the complications between minimally invasive surgery and open surgical treatments for early-stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Jul 1;16(7):e0253143.
96. Hwang JH, Kim BW. Comparison of Survival Outcomes after Laparoscopic Radical Hysterectomy versus Abdominal Radical Hysterectomy in Patients with Cervical Cancer. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021 May;28(5):971-981.e3. doi: 10.1016/j.jmig.2020.12.012. Epub 2020 Dec 14.
97. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, Buda A, Yan X, Shuzhong Y, Chetty N, Isla D, Tamura M, Zhu T, Robledo KP, GebSKI V, Asher R, Behan V, Nicklin JL, Coleman RL, Obermair A. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 15;379(20):1895-1904.
98. Li Z, Chen C, Liu P, Duan H, Liu M, Xu Y, Li P, Zhang W, Jiang H, Bin X, Lang J. Comparison of oncological outcomes and major complications between laparoscopic radical hysterectomy and abdominal radical hysterectomy for stage IB1 cervical cancer with a tumour size less than 2 cm. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Aug;47(8):2125-2133.
99. Herzog TJ, Wright JD. The impact of cervical cancer on quality of life--the components and means for management. *Gynecol Oncol*. 2007 Dec;107(3):572-7.
100. Ungar L, Palfalvi L, Novak Z. Primary pelvic exenteration in cervical cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2008 Nov;111(2 Suppl):S9-12.
101. Stanca M, Căpîlna DM, Căpîlna ME. Long-Term Survival, Prognostic Factors, and Quality of Life of Patients Undergoing Pelvic Exenteration for Cervical Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022 May 9;14(9):2346.

102. Marnitz S, Köhler C, Müller M, Behrens K, Hasenbein K, Schneider A. Indications for primary and secondary exenterations in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2006 Dec;103(3):1023-30.
103. Kaur M, Joniau S, D'Hoore A, Vergote I. Indications, techniques and outcomes for pelvic exenteration in gynecological malignancy. *Curr Opin Oncol.* 2014 Sep;26(5):514-20.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Επιδημιολογικά Στοιχεία HPV Λοίμωξης στην Ελλάδα

Human papillomavirus (HPV) type distribution in the total study population.



Human papillomavirus (HPV) infection across the study years according to age group.

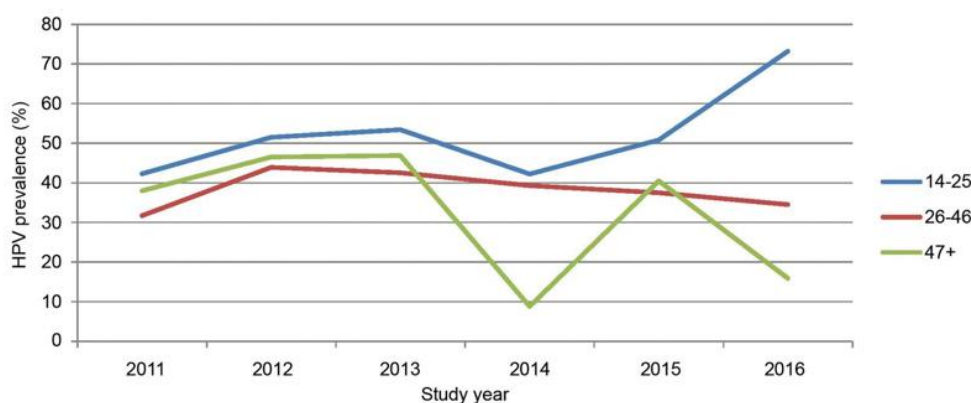


Table 2: Cervical cancer incidence in Greece (estimates for 2020)

Indicator	Greece	Southern Europe	World
Annual number of new cancer cases	697	9,053	604,127
Uncertainty intervals of new cancer cases [95% UI]	[530-917]	[8,181-10,018]	[582,031-627,062]
Crude incidence rate ^b	13.1	11.5	15.6
Age-standardized incidence rate ^b	8.05	7.72	13.3
Cumulative risk (%) at 75 years old ^a	0.77	0.76	1.39

Data accessed on 27 Jan 2021

For more detailed methods of estimation please refer to <http://gco.iarc.fr/today/data-sources-methods>

^a Cumulative risk (incidence) is the probability or risk of individuals getting from the disease during ages 0-74 years. For cancer, it is expressed as the % of new born children who would be expected to develop from a particular cancer before the age of 75 if they had the rates of cancer observed in the period in the absence of competing causes.

^b Rates per 100,000 women per year.

Data Sources:

Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [27 January 2021].

Argyri E, Tsimplaki E, Papatheodorou D, Daskalopoulou D, Panotopoulou E. Recent Trends in HPV Infection and Type Distribution in Greece. *Anticancer Res.* 2018 May;38(5):3079-3084

Bruni, L., et al. "ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and related diseases in the world." *Summary Rep* (2015): 04-08

Σύστημα κατά Bethesda (2014) για την αναφορά της κυτταρολογίας του τραχήλου τη μήτρας

Table 1. The 2014 Bethesda System

SPECIMEN TYPE:

Indicate conventional smear (Pap smear) vs. liquid-based preparation vs. other

SPECIMEN ADEQUACY

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

GENERAL CATEGORIZATION (optional)

- Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy
- Other: See Interpretation/Result (*e.g., endometrial cells in a woman ≥ 45 years of age*)
- Epithelial Cell Abnormality: See Interpretation/Result (*specify 'squamous' or 'glandular' as appropriate*)

INTERPRETATION/RESULT

NEGATIVE FOR INTRAEPITHELIAL LESION OR MALIGNANCY

(When there is no cellular evidence of neoplasia, state this in the General Categorization above and/or in the Interpretation/Result section of the report--whether or not there are organisms or other non-neoplastic findings)

Non-Neoplastic Findings (optional to report)

- Non-neoplastic cellular variations
 - Squamous metaplasia
 - Keratotic changes
 - Tubal metaplasia
 - Atrophy
 - Pregnancy-associated changes
- Reactive cellular changes associated with:
 - Inflammation (includes typical repair)
 - Lymphocytic (follicular) cervicitis
 - Radiation
 - Intrauterine contraceptive device (IUD)
- Glandular cells status post hysterectomy

Organisms

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

OTHER

- Endometrial cells (*in a woman ≥ 45 years of age*)
(Specify if "negative for squamous intraepithelial lesion")

Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathol.* 2015 May;123(5):271-81

Αξιολόγηση Κολποσκοπικών Ευρημάτων Τραχήλου και Κόλλου από τη Διεθνή Ομοσπονδία Τραχήλου και Κολποσκόπησης (International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy, IFCPC)

Table 1. 2011 International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy Colposcopic Terminology of the Cervix

Section	Pattern
General assessment	Adequate or inadequate for the reason (eg, cervix obscured by inflammation, bleeding, scar) Squamocolumnar junction visibility: completely visible, partially visible, not visible Transformation zone types 1, 2, 3
Normal colposcopic findings	Original squamous epithelium: mature, atrophic Columnar epithelium; ectopy/ectropion Metaplastic squamous epithelium; nabothian cysts; crypt (gland) openings Deciduosis in pregnancy
Abnormal colposcopic findings	General principles Location of the lesion: Inside or outside the transformation zone; location of the lesion by clock position Size of the lesion: number of cervical quadrants the lesion covers Size of the lesion as percentage of cervix Grade 1 (minor): Fine mosaic; fine punctation; thin acetowhite epithelium; irregular, geographic border Grade 2 (major): Sharp border; inner border sign; ridge sign; dense acetowhite epithelium; coarse mosaic; coarse punctuation; rapid appearance of acetowhitening; cuffed crypt (gland) openings Nonspecific: Leukoplakia (keratosis, hyperkeratosis), erosion Lugol's staining (Schiller's test): stained or nonstained
Suspicious for invasion	Atypical vessels Additional signs: fragile vessels, irregular surface, exophytic lesion, necrosis, ulceration (necrotic), tumor or gross neoplasm
Miscellaneous findings	Congenital transformation zone, condyloma, polyp (ectocervical or endocervical), inflammation, stenosis, congenital anomaly, posttreatment consequence, endometriosis

Table 2. 2011 International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy Clinical and Colposcopic Terminology of the Vagina

Section	Pattern
General assessment	Adequate or inadequate for the reason (eg, inflammation, bleeding, scar) transformation zone
Normal colposcopic findings	Squamous epithelium: mature or atrophic
Abnormal colposcopic findings	General principles: Upper third or lower two-thirds Anterior, posterior, or lateral (right or left) Grade 1 (minor): Thin acetowhite epithelium, fine punctuation fine mosaic Grade 2 (major): Dense acetowhite epithelium, coarse punctuation coarse mosaic Suspicious for invasion: Atypical vessels Additional signs: fragile vessels, irregular surface, exophytic lesion, necrosis ulceration (necrotic), tumor or gross neoplasm Nonspecific: Columnar epithelium (adenosis) Lesion staining by Lugol's solution (Schiller's test): stained or nonstained, leukoplakia
Miscellaneous findings	Erosion (traumatic), condyloma, polyp, cyst, endometriosis, inflammation, vaginal stenosis, congenital transformation zone

Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendiville W, Russell P, Sideri M, Strander B, Tatti S, Torne A, Walker P. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. Obstet Gynecol. 2012 Jul;120(1):166-72

Επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με τους HPV – σχετιζόμενους καρκίνους παγκοσμίως

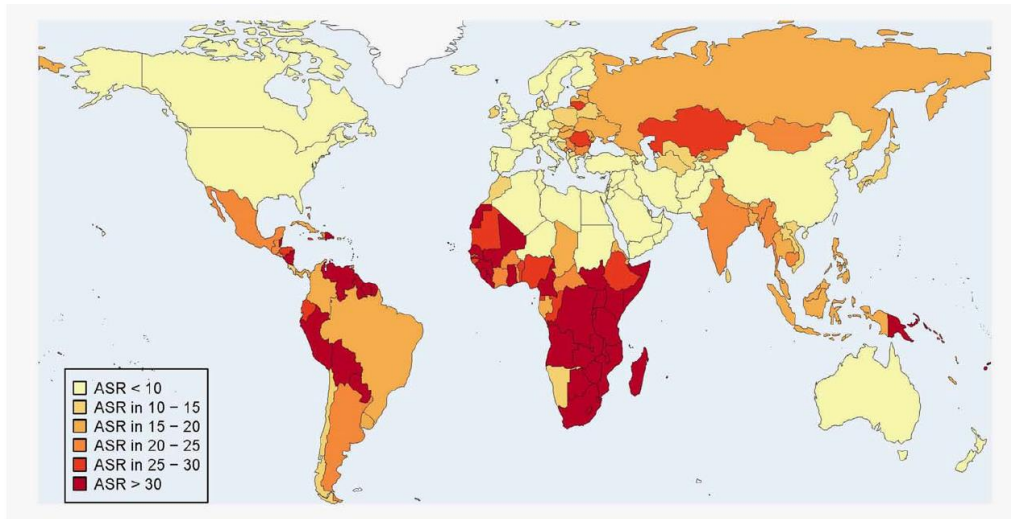


Figure 1. Age standardized (world) incidence rates (per 100,000) of cervical cancer cases attributable to HPV in 2012.

Table 3. Relative contribution of HPV 16/18 or HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 to HPV-associated cancers by site and by sex; World, 2012

HPV-related cancer site (ICD-10 code)	Number attributable to HPV ¹	Relative contribution of HPV16/18 ²		Relative contribution of HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 ²	
		Percent	Number	Percent	Number
Cervix uteri (C53)	530,000	70.8	370,000	89.5	470,000
Anus (C21)	35,000	87.0	30,000	95.9	33,000
Vulva (C51)	8,500	72.6	6,200	87.1	7,400
Vagina (C52)	12,000	63.7	7,400	85.3	9,900
Penis (C60)	13,000	70.2	9,100	84.6	11,000
Head and neck (C01-06, C09-10, C32)	38,000	84.9	32,000	89.7	34,000
Total HPV-related sites in women	570,000	71.4	410,000	89.6	510,000
Total HPV-related sites in men	60,000	82.3	50,000	90.4	55,000
Total HPV-related sites	630,000	72.4	460,000	89.7	570,000

¹Derived from Plummer, de Martel *et al.*⁸; numbers are rounded to two significant digits.

²Derived from Serrano *et al.*,¹⁴ Alemany *et al.*¹² and Castellsague *et al.*¹³

Table 3. Relative contribution of HPV 16/18 or HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 to HPV-associated cancers by site and by sex; World, 2012

HPV-related cancer site (ICD-10 code)	Number attributable to HPV ¹	Relative contribution of HPV16/18 ²		Relative contribution of HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 ²	
		Percent	Number	Percent	Number
Cervix uteri (C53)	530,000	70.8	370,000	89.5	470,000
Anus (C21)	35,000	87.0	30,000	95.9	33,000
Vulva (C51)	8,500	72.6	6,200	87.1	7,400
Vagina (C52)	12,000	63.7	7,400	85.3	9,900
Penis (C60)	13,000	70.2	9,100	84.6	11,000
Head and neck (C01-06, C09-10, C32)	38,000	84.9	32,000	89.7	34,000
Total HPV-related sites in women	570,000	71.4	410,000	89.6	510,000
Total HPV-related sites in men	60,000	82.3	50,000	90.4	55,000
Total HPV-related sites	630,000	72.4	460,000	89.7	570,000

¹Derived from Plummer, de Martel *et al.*⁸; numbers are rounded to two significant digits.

²Derived from Serrano *et al.*,¹⁴ Alemany *et al.*¹² and Castellsague *et al.*¹³

de Martel, C., Plummer, M., Vignat, J., & Franceschi, S. (2017). Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *International journal of cancer*, 141(4), 664–670

Σταδιοποίηση Καρκίνου Τραχήλου Μήτρας

TABLE 2. FIGO staging and TNM classification

T Category*	FIGO Stage†	Definition
TX		Primary tumor cannot be assessed
T0		No evidence of primary tumor
T1	I	Cervical carcinoma confined to the uterus (extension to corpus should be disregarded)
T1a	IA	Invasive carcinoma diagnosed only by microscopy. Stromal invasion with a maximum depth of 5.0 mm measured from the base of the epithelium and a horizontal spread of ≤ 7.0 mm; vascular space involvement, venous or lymphatic, does not affect classification
T1a1	IA1	Measured stromal invasion of ≤ 3.0 mm in depth and ≤ 7.0 mm in horizontal spread
T1a2	IA2	Measured stromal invasion of >3.0 mm and not >5.0 mm, with a horizontal spread of ≤ 7.0 mm
T1b	IB	Clinically visible lesion confined to the cervix or microscopic lesion greater than T1a2/IA2. Includes all macroscopically visible lesions, even those with superficial invasion
T1b1	IB1	Clinically visible lesion ≤ 4.0 cm in greatest dimension
T1b2	IB2	Clinically visible lesion >4.0 cm in greatest dimension
T2	II	Cervical carcinoma invading beyond the uterus but not to the pelvic wall or to lower third of the vagina
T2a	IIA	Tumor without parametrial invasion
T2a1	IIA1	Clinically visible lesion ≤ 4.0 cm in greatest dimension
T2a2	IIA2	Clinically visible lesion >4.0 cm in greatest dimension
T2b	IIB	Tumor with parametrial invasion
T3	III	Tumor extending to the pelvic sidewall‡ and/or involving the lower third of the vagina and/or causing hydronephrosis or nonfunctioning kidney
T3a	IIIA	Tumor involving the lower third of the vagina but not extending to the pelvic wall
T3b	IIIB	Tumor extending to the pelvic wall and/or causing hydronephrosis or nonfunctioning kidney
T4	IVA	Tumor invading the mucosa of the bladder or rectum and/or extending beyond the true pelvis (bullous edema is not sufficient to classify a tumor as T4)
	IVB	Tumor invading distant organs

*Union for International Cancer Control (UICC). Eighth edition of the UICC TNM Classification of Malignant Tumours (2016).

†Pecorelli, S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:103–104 (2009).

‡The pelvic sidewall is defined as the muscle, fascia, neurovascular structures, and skeletal portions of the bony pelvis.

Corrigendum to "Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium." *Int J Gynaecol Obstet* 2010;108:176.

Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie-Meder C, Köhler C, Landoni F, Lax S, Lindegaard JC, Mahantshetty U, Mathevet P, McCluggage WG, McCormack M, Naik R, Nout R, Pignata S, Ponce J, Querleu D, Raspagliesi F, Rodolakis A, Tamussino K, Wimberger P, Raspollini MR. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients with Cervical Cancer. *Virchows Arch.* 2018 Jun;472(6):919-936.

Σταδιοποίηση Καρκίνου Τραχήλου Μήτρας κατά FIGO (2018)

Box 1 FIGO staging of carcinoma of the cervix uteri (2018).

Stage I:

The carcinoma is strictly confined to the cervix uteri (extension to the corpus should be disregarded)

- **IA** Invasive carcinoma that can be diagnosed only by microscopy, with maximum depth of invasion <5 mm^a
 - **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^b
 - **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

Stage 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

Stage III:

The carcinoma involves the lower third of the vagina and/or extends to the pelvic wall and/or causes hydronephrosis or non-functioning kidney and/or involves pelvic and/or paraaortic lymph nodes^c

- **IIIA** 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 non-functioning kidney (unless known to be due to another cause)
- **IIIC** Involvement of pelvic and/or paraaortic lymph nodes, irrespective of tumor size and extent (with r and p notations)^c
 - **IIIC1** Pelvic lymph node metastasis only
 - **IIIC2** Paraaortic lymph node metastasis

Stage 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 of the growth to adjacent organs
- **IVB** Spread to distant organs

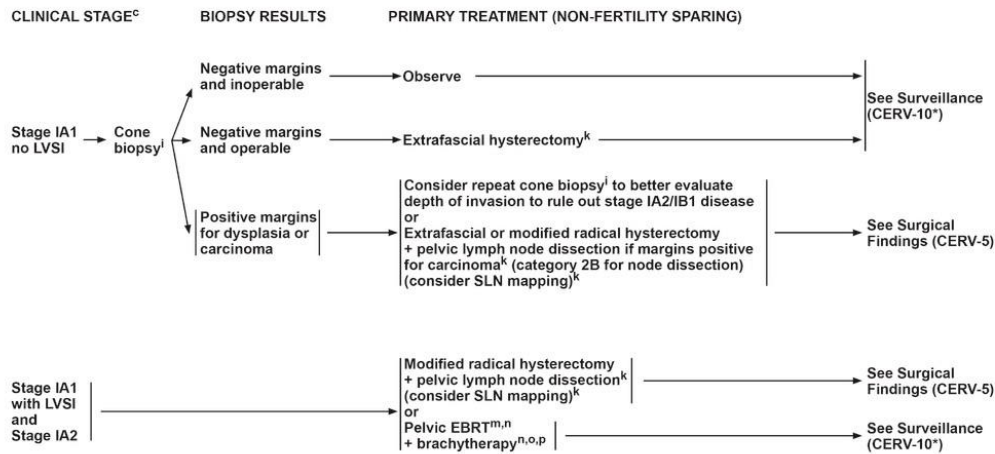
^aImaging and pathology can be used, when available, to supplement clinical findings with respect to tumor size and extent, in all stages.

^bThe involvement of vascular/lymphatic spaces does not change the staging. The lateral extent of the lesion is no longer considered.

^cAdding notation of r (imaging) and p (pathology) to indicate the findings that are used to allocate the case to stage IIIC. For example, if imaging indicates pelvic lymph node metastasis, the stage allocation would be stage IIIC1r and, if confirmed by pathological findings, it would be Stage IIIC1p. The type of imaging modality or pathology technique used should always be documented. When in doubt, the lower staging should be assigned.

Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, Kehoe ST, Konishi I, Olawaiye AB, Prat J, Sankaranarayanan R, Brierley J, Mutch D, Querleu D, Cibula D, Quinn M, Botha H, Sigurd L, Rice L, Ryu HS, Ngan H, Mäenpää J, Andrijono A, Purwoto G, Maheshwari A, Bafna UD, Plante M, Natarajan J. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. Int J Gynaecol Obstet. 2019 Apr;145(1):129-135.

Οδηγίες NCCN (National Comprehensive Cancer Network) για θεραπεία καρκίνου τραχήλου μήτρας



^cSee Principles of Imaging (CERV-B*).

^lCKC is the preferred method of diagnostic excision, but LEEP is acceptable, provided adequate margins and proper orientation are obtained. ECC should be added as clinically indicated.

^kSee Principles of Evaluation and Surgical Staging (CERV-C*).

^mRadiation can be an option for medically inoperable patients or those who refuse surgery.

ⁿSee Principles of Radiation Therapy (CERV-D*).

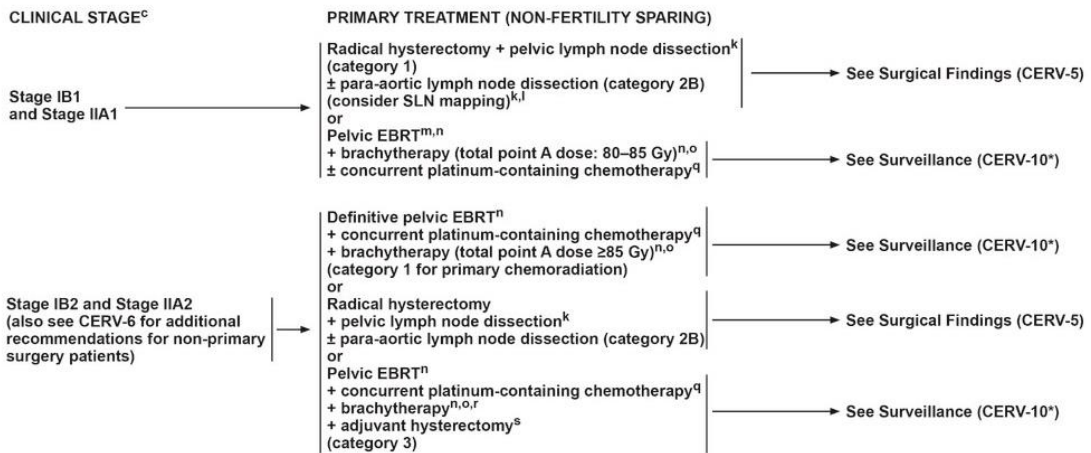
^oThese doses are recommended for most patients based on summation of conventional external-beam fractionation and low dose-rate (40–70 cGy/h) brachytherapy equivalents. Modify treatment based on normal tissue tolerance, fractionation, and size of target volume. (See Discussion)

^pThe traditional dose would be 70–80 Gy to total point A dose.

*Available online, in these guidelines, at NCCN.org.

Version 3.2019 12/17/19 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2019 All rights reserved.
The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

CERV-3



*Available online, in these guidelines, at NCCN.org.

^cSee Principles of Imaging (CERV-B*).

^kSee Principles of Evaluation and Surgical Staging (CERV-C*).

^lFor SLN mapping, the best detection rates and mapping results are in tumors <2 cm.

^mRadiation can be an option for medically inoperable patients or those who refuse surgery.

ⁿSee Principles of Radiation Therapy (CERV-D*).

^oThese doses are recommended for most patients based on summation of conventional external-beam fractionation and low dose-rate (40–70 cGy/h) brachytherapy equivalents. Modify treatment based on normal tissue tolerance, fractionation, and size of target volume. (See Discussion)

^qConcurrent platinum-containing chemotherapy with EBRT utilizes cisplatin as a single agent (or carboplatin if cisplatin intolerant) or cisplatin plus 5-fluorouracil.

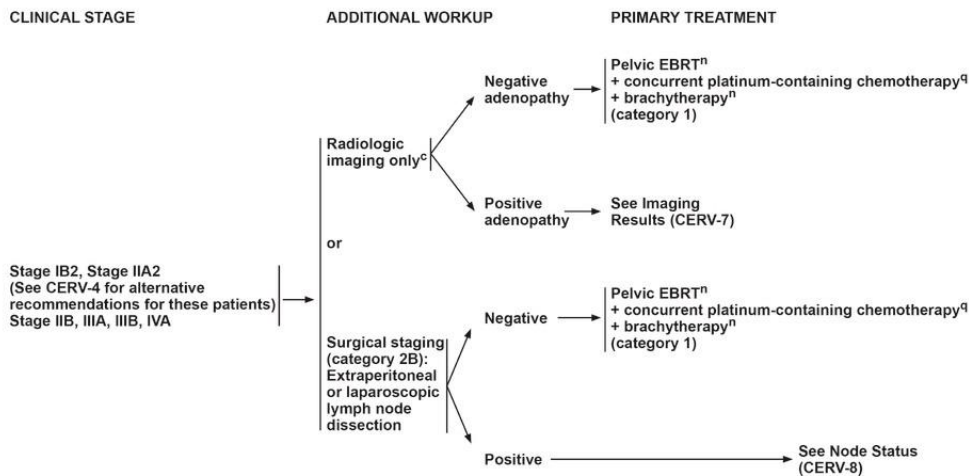
^rThe traditional dose would be 75–80 Gy to total point A dose.

^sThis approach can be considered in patients whose extent of disease or uterine anatomy precludes adequate coverage by brachytherapy.

Version 3.2019 12/17/19 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2019 All rights reserved.
The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

CERV-4

Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, Chon HS, Chu C, Clark R, Cohn D, Crispens MA, Damast S, Dorigo O, Eifel PJ, Fisher CM, Frederick P, Gaffney DK, Han E, Huh WK, Lurain JR, Mariani A, Mutch D, Nagel C, Nekhlyudov L, Fader AN, Remmenga SW, Reynolds RK, Tillmanns T, Ueda S, Wyse E, Yashar CM, McMillian NR, Scavone JL. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019 Jan;17(1):64–84.



*Available online, in these guidelines, at NCCN.org.

^cSee Principles of Imaging (CERV-B*).

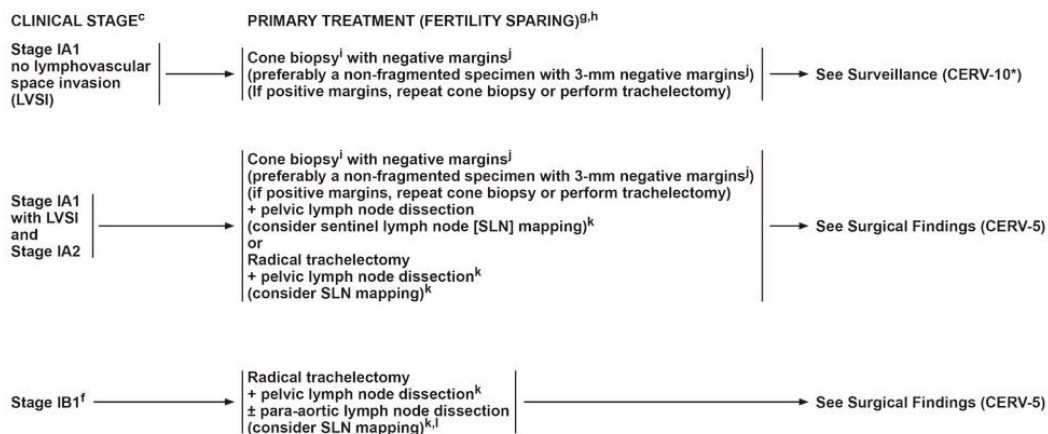
ⁿSee Principles of Radiation Therapy (CERV-D*).

^qConcurrent platinum-containing chemotherapy with EBRT utilizes cisplatin as a single agent (or carboplatin if cisplatin intolerant) or cisplatin plus 5-fluorouracil.

See Surveillance
(CERV-10*)

Version 3.2019 12/17/18 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2019 All rights reserved.
The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

CERV-6



^cSee Principles of Imaging (CERV-B*).

^fFertility-sparing surgery for stage IB1 has been most validated for tumors ≤2 cm. Small cell neuroendocrine histology and adenoma malignum (also known as minimal deviation adenocarcinoma) are not considered suitable tumors for this procedure.

^gThere are no data to support a fertility-sparing approach in small neuroendocrine tumors, gastric type adenocarcinoma, or adenoma malignum. Total hysterectomy after completion of childbearing is at the patient's and surgeon's discretion, but is strongly advised in women with continued abnormal pap smears or chronic persistent HPV infection.

^hConsultation with reproductive endocrinology fertility experts is suggested.

ⁱCold knife conization (CKC) is the preferred method of diagnostic excision, but loop electrosurgical excision procedure (LEEP) is acceptable, provided adequate margins and proper orientation are obtained. Endocervical curettage (ECC) should be added as clinically indicated.

^jNegative for invasive disease or histologic high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) at margins.

^kSee Principles of Evaluation and Surgical Staging (CERV-C*).

^lFor SLN mapping, the best detection rates and mapping results are in tumors <2 cm.

*Available online, in these guidelines, at NCCN.org.

Version 3.2019 12/17/18 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2019 All rights reserved.
The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

CERV-2

Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, Chon HS, Chu C, Clark R, Cohn D, Crispens MA, Damast S, Dorigo O, Eifel PJ, Fisher CM, Frederick P, Gaffney DK, Han E, Huh WK, Lurain JR, Mariani A, Mutch D, Nagel C, Nekhlyudov L, Fader AN, Remmenga SW, Reynolds RK, Tillmanns T, Ueda S, Wyse E, Yashar CM, McMillian NR, Scavone JL. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019 Jan;17(1):64-84.

Καρκίνος Τραχήλου Μήτρας και Κήση Οδηγίες ESMO (European Society of Medical Oncology)

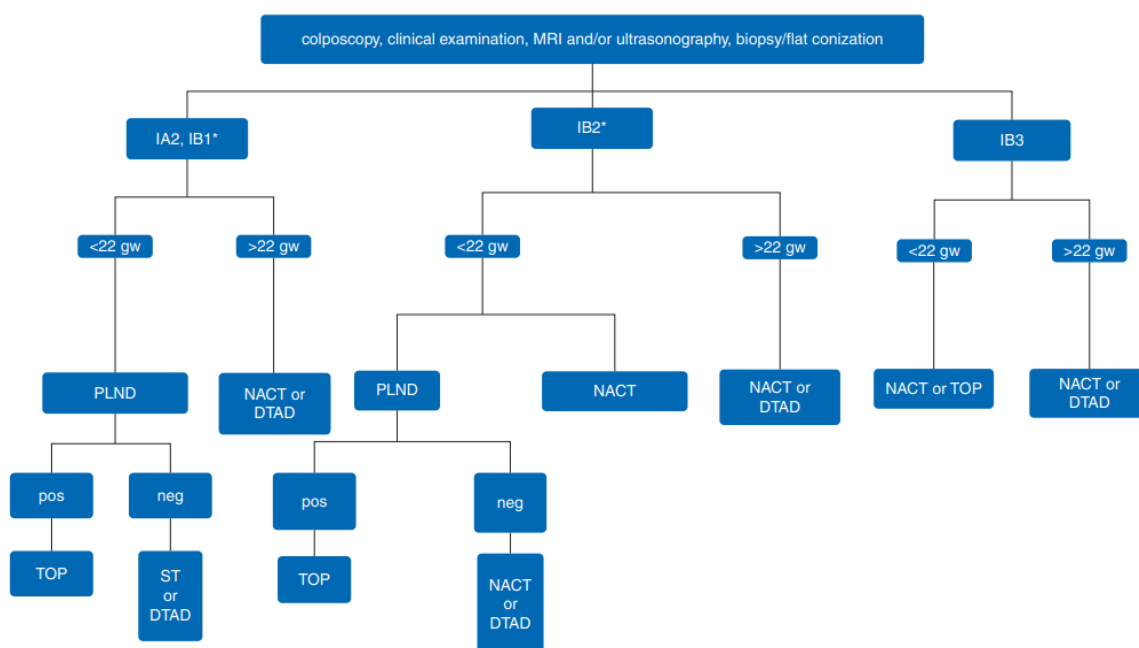


Figure 3. Flowchart for cervical cancer management during pregnancy. PLND, pelvic lymph node dissection; NACT, neoadjuvant chemotherapy; AC, adjuvant chemotherapy; TOP, termination of pregnancy; ST, simple trachelectomy; DTAD, delayed treatment after delivery. *FIGO 2018 for cervical cancer is used [39].

Amant F, Berveiller P, Boere IA, Cardonick E, Fruscio R, Fumagalli M, Halaska MJ, Hasenburg A, Johansson ALV, Lambertini M, Lok CAR, Maggen C, Morice P, Peccatori F, Poortmans P, Van Calsteren K, Vandenbroucke T, van Gerwen M, van den Heuvel-Eibrink M, Zagouri F, Zapardiel I. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. Ann Oncol. 2019 Oct 1;30(10):1601-1612.

Τύποι Υστερεκτομής κατά River et al.

Type	Name	Vagina	Bladder	Ureter	Uterine artery	Parametria	Uterosacral ligament
I	Extrafascial	Minimal tissue removed	Partially mobilized	Not mobilized	Ligated at uterus	Resected at uterus	Transected at uterus
II	Modified radical	Upper 1-2 cm removed	Partially mobilized	Unroofed in parametrial tunnel	Ligated medial to ureter	Resected medial to ureter	Transected at midpoint of ligament
III	Radical	Upper 1/3 to 1/2 removed	Completely mobilized	Completely dissected until entry into bladder	Ligated at origin from hypogastric artery	Resected at pelvic sidewall	Transected at distal attachment
IV	Extended radical	Same as Class III	Completely mobilized, but not resected	All periureteral tissue removed	Ligation at origin and ligation of superior vesical artery	Same as Class III	Same as Class III
V	Partial exenteration	Same as Class III	Portion of bladder resected	Distal ureter removed	Same as Class IV	Same as Class III	Same as Class III

Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. Obstet Gynecol. 1974 Aug;44(2):265-72. PMID: 4417035.

Τύποι ριζικής υστερεκτομής κατά Querleu – Morrow

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΚΑΤΑ QUERLEU-MORROW

ΤΥΠΟΣ ΡΙΖΙΚΗΣ ΥΣΤΕΡΕΚΤΟΜΗΣ	ΠΛΑΓΙΟ Ή ΠΑΡΑΤΡΑΧΗΛΙΚΟ ΠΑΡΑΜΗΤΡΙΟ	ΚΟΙΛΙΑΚΟ ΠΑΡΑΜΗΤΡΙΟ	ΡΑΧΙΑΙΟ ΠΑΡΑΜΗΤΡΙΟ
A	Μέχρι τη μεσότητα, επί των έσωτης περιοχής μεταξύ τραχήλου ουρητήρα	Ελάχιστη αφαίρεση	Ελάχιστη αφαίρεση
B1	Μέχρι τον ουρητήρα(στο επίπεδο του εδάφους του ουρητήρα-έχει κινητοποιηθεί ο ουρητήρας από τον τράχηλο και το πλάγιο παραμήτριο	Μερική εξαίρεση του κυστεομητρικού συνδέσμου	Μερική εξαίρεση του ορθομητρικού, του ορθοκολπικού και του ιερομητρικού συνδέσμου
B2	Ιδανικά όπως στον B1 με προσθήκη παρατραχηλικής λεμφαδενεκτομίας χωρίς εξαίρεση αγγειακών και νευρικών σχηματισμών	Μερική εξαίρεση του κυστεομητρικού συνδέσμου	Μερική εξαίρεση του ορθομητρικού ,του ορθοκολπικού και του ιερομητρικού συνδέσμου
C1	Μέχρι το ύψος των λαγονίων αγγείων αμφοτερόπλευρα με διατήρηση του ουραίου τμήματος	Εξαίρεση του κυστεομητρικού συνδέσμου (κεφαλικά προς τον ουρητήρα) στην ουροδόχο κύστη(εγγύς τμήμα του κυστεομητρικού συνδέσμου με τα νεύρα της ουροδόχου να αναγνωρίζονται και να διατηρούνται)	Στο ύψος του πρωκτού (το υπογάστριο νεύρο αναγνωρίζεται και διατηρείται)
C2	Επί τα εντός των λαγονίων αγγείων (συμπεριλαμβανομένου του ουραίου τμήματος)	Μέχρι την ουροδόχο κύστη (θυσιάζονται τα νεύρα της ουροδόχου)	Στο ύψος του ιερού οστού (το υπογάστριο νεύρο θυσιάζεται)
D	Στο ύψος του πυελικού τοιχώματος συμπεριλαμβανομένου της εξαίρεσης των έσω λαγονίων αγγείων και/ή στοιχείων του πυελικού τοιχώματος	Μέχρι την ουροδόχο κύστη.Δεν εφαρμόζεται αν πρόκειται να πραγματοποιηθεί εξεντέρωση.	Στο ύψος του ιερού οστού.Δεν εφαρμόζεται αν πρόκειται να πραγματοποιηθεί εξεντέρωση.

Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie-Meder C, Köhler C, Landoni F, Lax S, Lindegaard JC, Mahantshetty U, Mathevet P, McCluggage WG, McCormack M, Naik R, Nout R, Pignata S, Ponce J, Querleu D, Raspagliesi F, Rodolakis A, Tamussino K, Wimberger P, Raspollini MR. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients with Cervical Cancer. Virchows Arch. 2018 Jun;472(6):919-936.

