

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ –
ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ –
ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ»

Διευθυντής ΠΜΣ : Καθηγητής ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Ο ρόλος της αυτολήψης στον προσυμπτωματικό έλεγχο
καρκίνου του τραχήλου της μήτρας»

ΔΑΠΟΝΤΕ ΝΙΚΟΛΕΤΤΑ
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

ΛΑΡΙΣΑ

Οκτώβριος 2022

"Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.

Υπογραφή:

ΔΑΠΟΝΤΕ ΝΙΚΟΛΕΤΤΑ

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:

**1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων)**

Αντώνιος Γκαράς
Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

2^{ος} Εξεταστής

Δημήτριος Μπόγδανος
Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

3^{ος} Εξεταστής

Μαρία Σαμαρά
Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους επιβλέποντες μου για την καθοδήγηση και τον χρόνο που μου προσέφεραν καθ' όλη την διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής αυτής εργασίας . Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για την αμέριστη συμπαράσταση που σταθερά μου δείχνει σε κάθε βήμα της ζωής μου.

ΔΑΠΟΝΤΕ ΝΙΚΟΛΕΤΤΑ

**«Ο ρόλος της αυτολήψης στον προσυμπτωματικό έλεγχο
καρκίνου του τραχήλου της μήτρας»**

ΔΑΠΟΝΤΕ ΝΙΚΟΛΕΤΤΑ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2022

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέπων

Αντώνιος Γκαράς

Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Σύμβουλος

Δημήτριος Μπόγδανος

Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

Μέλος

Μαρία Σαμαρά

Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Περίληψη

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί έναν από τους 4 συνηθέστερους καρκίνους στις γυναίκες. Αποτελεί δε ένα τόσο σημαντικό νόσημα παγκοσμίως ώστε να επιλεγθεί και ως προτεραιότητα από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας για ανάληψη παγκόσμιας δράσης με σκοπό την εξάλειψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Στην προσπάθεια αυτή ιδιαίτερα βοηθητική είναι η ανακάλυψη της σχέσης μεταξύ του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας όπως και η γνώση της φυσικής πορείας της νόσου. Σημαντικό μέσο για την πρόληψη των συνεπειών του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι και ο έγκαιρος έλεγχος ανίχνευσης. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος (ή αλλιώς screening) χωρίζεται σε πρωτογενή (στον οποίο περιλαμβάνεται το HPV εμβόλιο) και δευτερογενή. Στον δευτερογενή έλεγχο συμπεριλαμβάνονται τα HPV τεστ, η κυτταρολογία, ο συνδυασμός των δυο μεθόδων ή/και η ανάλυση άλλων βιοδεικτών. Σ' αυτόν, σημαντικό ρόλο φαίνεται να φέρει και η μέθοδος της αυτολήψης δειγμάτων. Σε ότι αφορά τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας τα δείγματα αυτολήψης αφορούν συνηθέστερα τα δείγματα ούρων και κόλλου.

Η παρακάτω διπλωματική εργασία αναλύει τον ρόλο της αυτολήψης στον προσυμπτωματικό έλεγχο καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η αυτολήψη είναι γενικά μια αποδεκτή και οικονομικά αποδοτική μέθοδος προσυμπτωματικού ελέγχου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας για τους χρήστες παγκοσμίως. Τα δείγματα αυτολήψης θεωρούνται αποδεκτά από την άποψη της ευκολίας χρήσης, της ιδιωτικότητας αλλά και της άνεσης. Το είδος δείγματος (κόλλου ή ούρων) αλλά και οι συνθήκες αυτολήψης, συμπεριλαμβανομένης της συσκευής λήψης και μεταφοράς του δείγματος, της επιλογής μεθόδου και ρύθμισης, επηρεάζουν την ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου. Τέλος, σημαντικό είναι να υπάρχουν και να ακολουθούνται κάποιες βασικές αρχές και κριτήρια οι οποίες θα εξασφαλίζουν την εγκυρότητα της μεθόδου αυτολήψης.

Λέξεις κλειδιά: αυτολήψη, HPV, προσυμπτωματικός έλεγχος, καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

Summary

Cervical cancer is one of the 4 most common cancers in women worldwide. It is such an important disease that it has been selected as a priority by the World Health Organization to undertake global action with the aim of eliminating cervical cancer. In this effort, the discovery of the link the human papilloma virus (HPV) and cervical cancer is particularly helpful, as is the knowledge of the natural history of the disease. Early detection is also an important mean of preventing the consequences of cervical cancer. Screening is divided into primary (which includes the HPV vaccine) and secondary. Secondary screening includes HPV tests, cytology, the combination of the two methods and/or the analysis of other biomarkers. Self-sampling also seems to to be part of secondary screening. As far as cervical cancer is concerned, the self-samples most used are urine and vaginal samples.

The following thesis analyzes the role of self-sampling in cervical cancer screening. Self-sampling is generally an acceptable and cost-effective cervical cancer screening method for users worldwide. Self-samples are considered acceptable because they are convenient, easy to use and can be performed in privacy. The type of sample (vaginal or urinal) but also the conditions of self-sampling, including the device for receiving and transporting the sample, the choice of method and setting, affect the sensitivity and specificity of the method. Some basic principles and criteria are also important to be set and followed, as they will ensure the validity of self-sampling.

Key words: self-sampling, HPV, screening, cervical cancer

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	4
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
SUMMARY	7
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	8
1 ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ	9
1.1. ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ	9
1.1α. ΕΜΒΟΛΙΑ	9
1.2. ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ	9
1.3. ΑΡΧΕΣ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΟΥΣ ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ	10
1.4. ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑ ΓΙΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ	11
2 ΗΡV ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ	13
2.1. ΣΗΜΕΙΟ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ	13
2.2. ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ	13
2.3. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΟΥ ΗΡV ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟ	14
2.4. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ ΚΑΤΑ CΙΝ	14
3. ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ	16
3.1. ΤΕΣΤ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΑ	16
3.2. ΗΡV TESTS ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ	17
3.3. ΗΡV DNA TEST ΚΑΙ ΗΡV mRNA TEST	18
3.4. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΕΣΤ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ ΜΕ ΗΡV ΤΕΣΤ ΩΣ ΤΟ ΠΡΩΤΟ ΤΕΣΤ ΔΙΑΛΟΓΗΣ	18
3.5. ΔΕΥΤΕΡΟ ΤΕΣΤ ΔΙΑΛΟΓΗΣ ΜΕΣΩ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΑΣ Η ΜΟΡΙΑΚΩΝ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ	19
4. ΑΥΤΟΛΗΨΗ	21
4.1. ΑΙΤΙΑ ΑΝΕΠΑΡΚΟΥΣ ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ	21
4.2. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΥΤΟΛΗΨΗΣ ΣΤΟΝ ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ	22
4.3. ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΑΥΤΟΛΗΨΗΣ	23
4.4. ΧΩΡΕΣ ΠΟΥ ΕΦΑΡΜΟΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΥΤΟΛΗΨΗ	23
4.5. ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ ΜΕΘΟΔΟΥ ΑΥΤΟΛΗΨΗΣ	24
4.6. ΑΥΤΟΛΗΨΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΟΥΡΩΝ	25
4.7. ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΚΑΙ ΜΕΣΑ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΟΥΡΩΝ	26
4.8. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΕΘΥΛΙΩΣΗΣ ΣΤΑ ΟΥΡΑ	28
4.9 ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΑΥΤΟΛΗΨΗΣ ΟΥΡΩΝ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΗΡV ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΩΝ	29
4.10 ΑΥΤΟΛΗΨΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΟΛΠΟΥ	29
4.11 ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΚΑΙ ΜΕΣΑ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΟΛΠΟΥ	30
4.12 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΑΥΤΟΛΗΨΗΣ ΑΠΟ ΚΟΛΠΟ ΚΑΙ ΟΥΡΑ	32
4.13 ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΡΟΣΒΑΣΗΣ ΣΤΑ ΤΕΣΤ ΑΥΤΟΛΗΨΗΣ	33
4.14 ΒΕΛΤΙΟΠΟΙΗΣΗ ΜΕΘΟΔΟΥ ΑΥΤΟΛΗΨΗΣ	34
5.ΕΠΙΛΟΓΟΣ/ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	36
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	37

1 ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος ορίζεται ως μια προσπάθεια έγκαιρης ανίχνευσης μιας ασθένειας ή των παραγόντων κινδύνου αυτής πριν εμφανιστούν τα αντίστοιχα κλινικά συμπτώματα. Στόχος του προσυμπτωματικού ελέγχου είναι και η θεραπεία της νόσου μέσω της ανίχνευσης πρόδρομων βλαβών ή κακοηθειών σε πρώιμο στάδιο, πριν εμφανιστούν τα συμπτώματα [1].

Η πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας χωρίστηκε σε πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη. Αυτό κατέστη δυνατό καθώς η αιτία του καρκίνου αυτού είναι γνωστή και είναι ο ιός HPV (μόνο τύποι υψηλού κινδύνου).

1.1 ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ

Στην πρωτογενή πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας περιλαμβάνεται η αποχή από σεξουαλικές δραστηριότητες, η χρήση προφυλακτικού και το εμβόλιο του HPV.

1.1^α ΕΜΒΟΛΙΑ

Σε ότι αφορά την πρωτογενή πρόληψη υπάρχει, όπως προαναφέρθηκε, η δυνατότητα εμβολιασμού κατά του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Το εμβόλιο προλαμβάνει τη λοίμωξη από συγκεκριμένους τύπους, αλλά δεν την εξαλείφει όταν αυτή εμφανιστεί. Τελευταίες εργασίες αναφέρουν ότι ο εμβολιασμός ακόμη και μετά από την θεραπεία προκαρκινωματώδων αλλοιώσεων μειώνει τον κίνδυνο υποτροπών και συμβάλλει στην εξάλειψη του HPV.

Το εμβόλιο HPV είναι αποτελεσματικό στην πρόληψη ασθενειών του τραχήλου της μήτρας, συμπεριλαμβανομένης της ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας (CIN2 ή 3) και του αδενοκαρκινώματος *in situ*, αλλά και των κονδυλωμάτων καθώς προστατεύει επίσης από τους τύπους 6 και 11 του HPV που προκαλούν γεννητικά κονδυλώματα [2].

Σε σχέση με την ασφάλεια του εμβολίου ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) δηλώνει ότι τα διαθέσιμα HPV εμβόλια είναι εξαιρετικά ασφαλή [3].

Σε ότι αφορά το είδος του εμβολίου το νέο 9-δύναμο εμβόλιο HR-HPV χρησιμοποιείται από πολλές χώρες της Ευρώπης και Αμερικής και έχει δείξει 97,4% και 96,7% αντίστοιχα έναντι επτά γονότυπων HR-HPV (16, 18, 31, 33, 45 , 52 και 58}. Αντίθετα, τα διδύναμα και τετραδύναμα εμβόλια που υιοθετήθηκαν από άλλες χώρες, καλύπτουν μόνο τους γονότυπους HR-HPV 16 και 18 (οι οποίοι βέβαια είναι υπεύθυνοι για το 70% των καρκίνων) [4].

1.2 ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

Στη δευτερογενή πρόληψη περιλαμβάνεται ο προσυμπτωματικός έλεγχος μέσω των HPV τεστ (screening HPV test), της κυτταρολογίας (απλής ή και προτιμότερα υγρής) ή και μέσω του συνδυασμού των δυο μεθόδων (co-testing). Θεωρείται η βάση της έγκαιρης ανίχνευσης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας καθώς εντοπίζει άτομα και ομάδες υψηλού κινδύνου που είναι πιο πιθανό να ωφεληθούν από την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της νόσου.

1.3 ΑΡΧΕΣ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΟΥΣ ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Σε ότι αφορά την δευτερογενή πρόληψη είναι βιβλιογραφικά κατοχυρωμένο πώς ένα οργανωμένο πρόγραμμα πληθυσμιακού ελέγχου (και ιδανικά σε εθνική βάση) είναι πιο αποτελεσματικό στην πρόληψη της νόσου από ένα σποραδικό.

Έτσι , κάθε οργανωμένο πρόγραμμα προσυμπτωματικού ελέγχου κατά του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας πρέπει να καθορίζει τις παρακάτω παραμέτρους:

- Ηλικία έναρξης screening
- Τεστ αρχικού ελέγχου των γυναικών
- Τεστ διαλογής των αρχικά θετικών γυναικών
- Μεσοδιαστήματα screening
- Ηλικία διακοπής screening
- Σύστημα ειδοποίησης γυναικών
- Σύστημα αντιμετώπισης αλλοιώσεων και παραπομπής γυναικών [5]

Επίσης, οι αρχές που ακολουθούν τα προγράμματα αυτά, πρέπει να συμβαδίζουν με αυτές του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ), όπως αυτές καθορίστηκαν από τους Wilson και Junger από το 1968.

Πιο αναλυτικά τα κριτήρια αυτά είναι:

1. Η παθολογία που αναζητείται πρέπει να είναι ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας
2. Το φυσικό ιστορικό της πάθησης, συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης από λανθάνουσα έως δηλωθείσα ασθένεια, θα πρέπει να είναι γνωστό
3. Πρέπει να υπάρχει ένα αναγνωρίσιμο λανθάνον ή πρώιμο συμπτωματικό στάδιο
4. Πρέπει να υπάρχει κατάλληλη δοκιμή ή εξέταση
5. Η δοκιμή πρέπει να είναι αποδεκτή από τον πληθυσμό
6. Πρέπει να υπάρχουν εγκαταστάσεις και προϋποθέσεις για τη διάγνωση και θεραπεία
7. Θα πρέπει να υπάρχει μια συμφωνηθείσα αντιμετώπιση ως προς τα άτομα που ανιχνεύονται με το πληθυσμιακό τεστ ελέγχου
8. Πρέπει να υπάρχει αποδεκτή θεραπεία για ασθενείς με αναγνωρισμένη ασθένεια
9. Το κόστος της εύρεσης περιπτώσεων (συμπεριλαμβανομένης της διάγνωσης και της θεραπείας των διαγνωσθέντων ασθενών) πρέπει να είναι οικονομικά ισορροπημένο σε σχέση με τις πιθανές ιατρικές δαπάνες στο σύνολό τους
10. Η αναζήτηση των παθολογικών περιπτώσεων θα πρέπει να είναι μια συνεχής διαδικασία και όχι ένα σχέδιο «μια για πάντα» [6], [7]

1.4. ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑ ΓΙΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί σημαντικό πρόβλημα Υγείας παγκόσμια γιατί είναι ο τέταρτος συχνότερος καρκίνος στις γυναίκες, μετά τον καρκίνο του μαστού, του παχέος εντέρου και του πνεύμονα. Κάθε λεπτό, μια γυναίκα διαγιγνώσκεται με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και κάθε δύο λεπτά μία γυναίκα πεθαίνει από αυτόν. [8] Είναι το δεύτερο πιο συχνό αίτιο θανάτου από καρκίνο στον γυναικείο πληθυσμό της Ευρώπης στις ηλικίες 15–44 ετών. Συνεπώς, αναπαριστά μία τεράστια νοσολογική επιβάρυνση. Αποτελεί δε τόσο σημαντικό πρόβλημα Υγείας ώστε να επιλεγθεί, ύστερα από έκκληση που είχε απευθύνει τον Μάιο του 2018 ο Γενικός Διευθυντής του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ.), ανάμεσα σε πολλά άλλα νοσήματα παγκοσμίως ως προτεραιότητα για ανάληψη παγκόσμιας δράσης με σκοπό την εξάλειψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Στην προσπάθεια αυτή συντάχθηκε μια κοινοπραξία του Π.Ο.Υ., κρατών-μελών του Π.Ο.Υ., Οργανισμών των Ηνωμένων Εθνών και

άλλων φορέων, ενός «Σχεδίου Παγκόσμιας Στρατηγικής για την εξάλειψη του καρκίνου τραχήλου της μήτρας ως προβλήματος δημόσιας υγείας».

Οι βασικοί σκοποί και οι συμφωνημένοι στόχοι αναμένεται να επιτευχθούν εντός της δεκαετίας που διανύουμε (2020-2030). Αναλυτικότερα, οι στόχοι αυτοί είναι οι εξής:

- 90% των κοριτσιών μέχρι 15 ετών να έχουν εμβολιαστεί πλήρως εναντίον της HPV μόλυνσης,
- 70% των γυναικών να εξετασθούν προληπτικά με ένα τεστ υψηλής ακρίβειας σε ηλικία 35 και 45 ετών
- 90% των γυναικών με προκαρκινικές αλλοιώσεις ή καρκίνο τραχήλου να τύχουν ενδεδειγμένης θεραπευτικής αντιμετώπισης και υποστηρικτικής φροντίδας [9].

Ο ΠΟΥ υπολόγισε ότι εάν οι παραπάνω στόχοι επιτευχθούν μέχρι το 2030, ο καρκίνος τραχήλου μήτρας θα έχει εξαλειφθεί ως παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας και όλες οι χώρες θα καταφέρουν να έχουν επίπτωση της νόσου μικρότερη από 4 περιστατικά ανά 100.000 γυναίκες/έτος [9].

Η Ελληνική Πολιτεία, ως μέλος της Ευρωπαϊκής Ένωσης, η οποία υποστηρίζει και συνυπέγραψε το παραπάνω ψήφισμα, προέβη στις επιβεβλημένες ενέργειες και ρυθμίσεις, έτσι ώστε να καταστεί δυνατή η επίτευξη των παραπάνω στόχων (90/70/90) της Παγκόσμιας Στρατηγικής του Π.Ο.Υ. για το 2030 και στην Ελλάδα. Υπάρχει, δηλαδή, πλέον και στην χώρα μας το νομικό υπόβαθρο [(ΝΟΜΟΣ ΥΠ' ΑΡΙΘΜ. 4958 (ΦΕΚ Αρ. Φύλλου 142/τ.Α'/21-07-2022)] για την πληρέστερη δυνατή εφαρμογή τόσο της πρωτογενούς όσο και της δευτερογενούς πρόληψης του καρκίνου τραχήλου μήτρας, πιθανόν δε και άλλων HPV-σχετιζόμενων καρκίνων, σύμφωνα με τις επιταγές της σύγχρονης έρευνας και βιοτεχνολογίας [10].

2. HPV ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Στις αρχές της δεκαετίας του 1980, ο Γερμανός ιολόγος Harold zur Hausen έκανε μια καθοριστική για την ιστορία της επιστήμης ανακάλυψη- ανακάλυψε την σχέση μεταξύ του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και για αυτό τιμήθηκε με το βραβείο Nobel [11].

Το 1996, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, μαζί με τον Ευρωπαϊκό Ερευνητικό Οργανισμό Γεννητικών Λοιμώξεων και Νεοπλασίας και το Συναινετικό Συνέδριο Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας για τον Καρκίνο του Τραχήλου της Μήτρας αναγνώρισαν από κοινού ότι ο HPV είναι στην συντριπτική πλειοψηφία μια σημαντική αιτία καθώς και ικανή και αναγκαία συνθήκη για την εμφάνιση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Στις μέρες μας, η συσχέτιση μεταξύ στελεχών του HPV και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι καλά τεκμηριωμένη. Μάλιστα, ο βαθμός συσχέτισης μεταξύ του HPV και του καρκινώματος του τραχήλου της μήτρας είναι τόσο ισχυρός που θεωρείται υψηλότερος από αυτόν μεταξύ του καπνίσματος και του καρκίνου του πνεύμονα. Υπολογίζεται ότι περίπου το 99,7% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας προκαλούνται από επίμονη λοίμωξη των γεννητικών οργάνων υψηλού κινδύνου από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) [12].

Περισσότεροι από 200 τύποι HPV έχουν ταυτοποιηθεί με βάση δεδομένα αλληλουχίας DNA που δείχνουν γονιδιωματικές διαφορές και έχουν διαφορετική προγνωστική αξία στην καρκινογένεση. Ειδικότερα, από τους πολλούς τύπους του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV), περισσότεροι από 30 μολύνουν την αναπαραγωγική οδό. Με βάση τη συσχέτισή τους με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και τις πρόδρομες βλάβες, οι HPV μπορούν να ομαδοποιηθούν σε τύπους HPV υψηλού και χαμηλού κινδύνου. Στην ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας κυριότερη και άμεση συσχέτιση έχει η λοίμωξη με υψηλού κινδύνου ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (hrHPV) και η επίμονη εμμένουσα μόλυνση με hrHPV. Οι τύποι HPV χαμηλού κινδύνου περιλαμβάνουν τους τύπους 6, 11, 42, 43 και 44. Οι τύποι HPV υψηλού κινδύνου περιλαμβάνουν τους τύπους 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 και 70. Μάλιστα, το 90% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας προκαλείται από τους HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 και 58. Οι HPV 16 και 18 προκαλούν το 70% των καρκίνων [11], [12], [13].

2.4. ΣΗΜΕΙΟ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Οι περισσότεροι καρκίνοι του τραχήλου της μήτρας εμφανίζονται στην πλακώδη διασταύρωση μεταξύ του κυλινδρικού επιθηλίου του τραχήλου της μήτρας και του πλακώδους επιθηλίου έξω από τον τράχηλο. Σε αυτό το σημείο, υπάρχουν συνεχείς μεταπλαστικές αλλαγές. Η μεταπλαστική διαδικασία απαιτεί πολλαπλές κυτταρικές διαιρέσεις, καθιστώντας ευκολότερη την αναπαραγωγή του ιού. Επίσης, η διαδικασία μετασχηματισμού των μεταπλαστικών κυττάρων βοηθά τον ιό HPV (υψηλού κινδύνου) να προκαλέσει κακοήγη μεταμόρφωση μετά από παρατεταμένη μόλυνση. Το μεταπλαστικό επιθήλιο, δηλαδή, αποτελεί πρόσφορο έδαφος για τον πολλαπλασιασμό του HPV. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος μόλυνσης από HPV συνυπάρχει με τη μεγαλύτερη μεταπλαστική δραστηριότητα [14].

Ωστόσο μπορεί να έχουμε καρκινογένεση και στο αδενικό επιθήλιο του τραχήλου της μήτρας. Τα περισσότερα αδenoκαρκινώματα του τραχήλου της μήτρας προκαλούνται επίσης από HPV υψηλού κινδύνου (συνήθως HPV-16 και 18, αλλά και 45). Τα αδenoκαρκινώματα δεν ταξινομούνται κατά CIN και σε περίπτωση αλλοιώσεων δεν έχουν τις τυπικές προκαρκινωμάτωσης αλλοιώσεις [14].

2.5. ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η καρκινογόνος διαδικασία του HPV στον τράχηλο είναι χρονοβόρα. Συνήθως χρειάζονται 10 έως 30 χρόνια από την πρώτη μόλυνση με HPV υψηλού κινδύνου επειδή το σώμα εκτός από το ανοσοποιητικό σύστημα ενεργοποιεί και ογκοκατασταλτικούς μηχανισμούς (pRb, p53 κ.λπ.) ώστε να καταστραφούν τα καρκινικά κύτταρα και να αποτραπεί ο πολλαπλασιασμός τους

Η λοίμωξη αρχίζει πάντοτε από τη βασική στιβάδα του επιθηλίου. Συνήθως καταλαμβάνει το κάτω τρίτο του επιθηλίου και μετά από λίγο υποχωρεί από μόνο του, δηλαδή καταστέλλεται από το ανοσοποιητικό σύστημα της γυναίκας. Αυτός είναι ο κανόνας για περιπτώσεις μόλυνσης από HPV χαμηλού κινδύνου. Επιπλέον, αυτό γίνεται στο 90% των λοιμώξεων HPV υψηλού κινδύνου. Ωστόσο, στο υπόλοιπο 10%, οι ογκογόνες λοιμώξεις HPV επιμένουν ή υποτροπιάζουν για χρόνια. Όσο περισσότερο διαρκεί η μόλυνση, τόσο πιο πιθανό είναι να επιμείνει. Το ανοσοποιητικό σύστημα αυτών των ασθενών δεν είναι σε θέση να αντισταθμίσει τις επιπτώσεις του ιού [14], [15], [16].

2.6. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΟΥ HPV ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟ

Αν και ο HPV είναι απαραίτητος για τον μετασχηματισμό των επιθηλιακών κυττάρων του τραχήλου της μήτρας, δεν είναι αρκετός από μόνος του για να αναπτυχθεί καρκίνος του τραχήλου της μήτρας. Μια ποικιλία συμπαραγόντων και μοριακών συμβάντων επηρεάζουν την ανάπτυξη αυτή. Η ηλικία είναι επίσης ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας του κινδύνου μόλυνσης από HPV. Η σεξουαλική δραστηριότητα σε νεαρή ηλικία, ορισμένες σεξουαλικές συμπεριφορές όπως πολλαπλοί σύντροφοι, ιστορικό άλλων σεξουαλικά μεταδιδόμενων ασθενειών, κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων, μη φυσιολογικό τεστ Παπανικολάου, πολλαπλές εγκυμοσύνες, ανοσοκαταστολή με HIV, κάπνισμα, χρήση αντισυλληπτικών και διατροφή φαίνεται να είναι επίσης παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου τραχήλου της μήτρας. Τέλος είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι το ικό φορτίο σχετίζεται άμεσα με τη σοβαρότητα της νόσου. Μελέτες που χρησιμοποιούν ποσοτική PCR σε HPV-16, -18, -31, -33 και -45 υψηλού κινδύνου και HPV-6 και -11 χαμηλού κινδύνου έχουν δείξει ότι ο HPV-16 μπορεί να φτάσει σε σημαντικά υψηλότερα ιικά φορτία από άλλους τύπους και μόνο για τον HPV-16, το αυξημένο ικό φορτίο συσχετίστηκε με αυξημένη σοβαρότητα της νόσου του τραχήλου της μήτρας [12],[17].

2.7.ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ ΚΑΤΑ CIN

Εάν η βλάβη που προκλήθηκε από ιό του HPV περιορίζεται στο επιθηλιακό στρώμα (δεν εκτείνεται κάτω από τη βασική μεμβράνη), ταξινομείται ιστολογικά ως τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία ή CIN. Αναλυτικότερα, εάν τα άτυπα κύτταρα καταλαμβάνουν το κάτω τρίτο του επιθηλίου, η βλάβη κατηγοριοποιείται ως CIN-1, ενώ εάν καταλαμβάνουν τα δύο τρίτα ή τα τρία τρίτα του επιθηλίου, οι βλάβες κατηγοροποιούνται ως CIN-2 και CIN-3, αντίστοιχα. Οι βλάβες CIN-1 μπορεί να προκληθούν από HPV χαμηλού και υψηλού κινδύνου. Η πιθανότητα υποχώρησης τους είναι υψηλή, ακόμη και όταν οφείλονται σε HPV υψηλού κινδύνου. Στις σοβαρότερες βλάβες, τα άτυπα κύτταρα καταλαμβάνουν τα δύο τρίτα του επιθηλίου (CIN-2) και στη συνέχεια ολόκληρο το πάχος (CIN-3). Η αλληλουχία των αλλοιώσεων δεν είναι πάντοτε βαθμιαία. Οι βλάβες CIN-2 και CIN-3 προκαλούνται μόνο από ιούς υψηλού κινδύνου ενώ οι πιθανότητες αυτόματης υποχώρησης είναι πολύ μικρές. Ένα μεγάλο ποσοστό από τις βλάβες που εμμένουν αργότερα οδηγεί σε καρκίνο [14], [18].

3. ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Ο καρκίνος τραχήλου της μήτρας ως προς την πορεία εξέλιξης από την πρόιμη κατάσταση με τις προκαρκινωματώδεις αλλοιώσεις μέχρι την πλήρη εκδήλωση σε καρκίνο, έχει γνωστή φυσική ιστορία εξέλιξης. Η γνώση αυτή αποκτήθηκε στην άροδο των ετών μέσα από πολλές μελέτες. Καθοριστική για την απόκτηση αυτής ήταν η χρήση της κυτταρολογίας και η έρευνα του Γεωργίου Παπανικολάου, καθώς βοήθησαν στο να δημιουργηθούν αποτελεσματικά εργαλεία δευτερογενούς πρόληψης της νόσου τα οποία εφαρμόστηκαν και απέδωσαν.

3.1 ΤΕΣΤ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΑ

Το τεστ Παπανικολάου, ένα τεστ ρουτίνας προσυμπτωματικού ελέγχου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, με βάση την κυτταρολογία, αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1928 και η αποτελεσματικότητά του αποδείχθηκε το 1941 [19]. Το τεστ αυτό, έγινε γρήγορα ρουτίνα για τον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και χρησιμοποιείται ευρέως έως και τις μέρες μας.

Στην κυτταρολογία προκειμένου να επιτευχθεί διεθνής συναίνεση, συμφωνήθηκε να ακολουθηθεί το λεγόμενο σύστημα Bethesda. Κρίθηκε σκόπιμο ο όρος CIN (ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία), όπου αναλύθηκε πρωτίτερα, να αντικατασταθεί με τον όρο πλακώδης ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση ή SIL (squamous intraepithelial lesion). Σύμφωνα με αυτό το σύστημα, έχουμε βλάβες χαμηλού βαθμού όπου συμπεριλαμβάνονται όλες οι παθολογικές βλάβες βαρύτητας μέχρι CIN-1, ανεξάρτητα από τον τύπο του ιού που τις προκαλεί όπως και τα οξεία κονδυλώματα, καθώς συνήθως δεν εξελίσσονται σε καρκίνο. Οι βλάβες CIN-2 και CIN-3 ταξινομούνται ως βλάβες υψηλού βαθμού επειδή έχουν σαφώς μεγάλη πιθανότητα καρκινογένεσης [13], [15], [16].

Το τεστ Παπανικολάου και η εξελιγμένη μορφή του (υγρή κυτταρολογία), σε συνδυασμό με τη θεραπεία των προκαρκινικών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας και των καρκίνων πρώιμου σταδίου, έχουν αποτρέψει με επιτυχία έως και το 80% των περιπτώσεων διηθητικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στις ανεπτυγμένες χώρες. Ωστόσο, η ευαισθησία του

συμβατικού τεστ Παπανικολάου για την ανίχνευση κυτταρικών ανωμαλιών ποικίλλει και δεν είναι ιδανική, με την ευαισθησία του να κυμαίνεται μεταξύ 51% και 55% και την ειδικότητα μεταξύ 66,6% και 75% [21].

Εξαιτίας αυτών των ποσοστών, η επιτυχία του τεστ ανίχνευσης προκαρκινικών βλαβών σε πρώιμο στάδιο, εξαρτάται από επαναλαμβανόμενους ελέγχους καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής μιας γυναίκας. Όμως, το ποσοστό των γυναικών που συμμετέχουν και υποβάλλονται στον έλεγχο τακτικά δεν είναι το επιθυμητό. Σε καμία από τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης το ποσοστό συμμετοχής δεν ξεπερνάει το 65% ενώ η Ελλάδα έχει συμμετοχή στο 30-35% [21]. Σήμερα στις περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες η κυτταρολογία χρησιμοποιείται σαν τεστ διαλογής των θετικών HPV test όπως θα αναλυθεί και παρακάτω.

3.2 HPV TESTS ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ

Για την επίτευξη των στόχων δευτερογενούς πρόληψης με προσυμπτωματικό έλεγχο υπάρχουν διαφορετικές συστάσεις με βάση τα διαφορετικά κράτη, τις διάφορες ηλικίες και τους διάφορους οργανισμούς που βασίζονται στην ανίχνευση του ιού του HPV σε δείγμα που συλλέγει ο κλινικός γιατρός.

Ενδεικτικά, αναφέρεται η οδηγία του 2022 από την American Society of Clinical Oncology (ASCO). Η ASCO έχει καθιερώσει μια διαδικασία για τη δημιουργία κατευθυντήριων γραμμών, η οποία βασίζεται σε τεκμήρια και στην επίσημη συναίνεση των ειδικών και συμπεριλαμβάνει κατευθυντήριες γραμμές κλινικής πρακτικής άλλων οργανισμών, διαφορετικών πηγών και μικτών μεθόδων. Η ASCO από τον Ιούνιο του 2022 προσεγγίζει τις κατευθυντήριες οδηγίες της ως προς τον προσυμπτωματικό έλεγχο κατά του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στο πλαίσιο τεσσάρων επιπέδων (βασικό, περιορισμένο, ενισχυμένο και μέγιστο), με τις συνιστώμενες ηλικίες και τις συχνότητες ελέγχου να ποικίλλουν. Συγκεκριμένα, με βάση τις νέες οδηγίες στο βασικό επίπεδο ανήκουν γυναίκες ηλικίας 30-49 ετών και ο προσυμπτωματικός έλεγχος συνιστάται από μία έως τρεις φορές στη διάρκεια της ζωής. Στο περιορισμένο επίπεδο ανήκουν γυναίκες ηλικίας 30-49 ετών με σύσταση ελέγχου κάθε δέκα χρόνια. Στο ενισχυμένο επίπεδο συμπεριλαμβάνονται γυναίκες ηλικίας 30-65 ετών. Στην κατηγορία αυτή εάν δύο διαδοχικά τεστ είναι αρνητικά σε μεσοδιαστήματα 5 ετών τότε ο έλεγχος συνιστάται κάθε δέκα χρόνια. Τέλος στο μέγιστο επίπεδο ανήκουν γυναίκες ηλικίας

25-65 ετών με σύσταση ελέγχου ανά πενταετία. Στις οδηγίες της ASCO ο έλεγχος συνιστάται να γίνεται με HPV DNA test [22].

3.3 HPV DNA TEST ΚΑΙ HPV mRNA TEST

Υπάρχουν περισσότερα από 100 τεστ που για εμπορικούς λόγους θα ήταν επιθυμητό να αποτελούν την εθνική επιλογή για προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου (μιλώντας πάντα για δείγματα που συλλέγονται από τον τράχηλο). Τα δυο επικρατέστερα είναι το HPV DNA και το HPV mRNA τεστ. Το 2022 μάλιστα, η ακρίβεια και ευαισθησία του HPV mRNA test, αποτέλεσε αντικείμενο μεταανάλυσης από Arbyn et al. Η ακρίβεια του mRNA test με APTIMA μπορούσε να συγκριθεί με δοκιμές DNA, σε δείγματα που συλλέχθηκαν από κλινικούς γιατρούς. Σε σύγκριση με επικυρωμένες αναλύσεις DNA, το APTIMA είχε παρόμοια ευαισθησία (σχετική ευαισθησία 0,98) και ελαφρώς καλύτερη ειδικότητα για το CIN2+. Η σχετική ευαισθησία για το CIN3+ ήταν 0,98. Ως εκ τούτου πέραν του HPV DNA test, και το APTIMA mRNA test θα μπορούσε να γίνει δεκτό, για πρωτογενή προσυμπτωματικό έλεγχο καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, σε δείγματα τραχήλου της μήτρας που συλλέγονται από κλινικούς ιατρούς. Λαμβάνοντας, όμως, υπόψιν την έλλειψη διαχρονικών ενδείξεων απόδοσης σε μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα, συνιστάται η παρακολούθηση των καρκίνων που εμφανίζονται στο μεσοδιάστημα, σε γυναίκες αρνητικές στο mRNA του hrHPV. [23]

3.4 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΕΣΤ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ ΜΕ HPV ΤΕΣΤ ΩΣ ΤΟ ΠΡΩΤΟ ΤΕΣΤ ΔΙΑΛΟΓΗΣ

Ύστερα από την καινοτόμα ανακάλυψη του Dr. zur Hausen, της σύνδεσης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας με τον ιό του HPV και μετά από εκτεταμένες έρευνες για ανάπτυξη εργαστηριακών κιτ προέκυψε μια δυνατότητα εργαστηριακής εξέτασης, η οποία ελέγχει με επίκρισμα από τον τράχηλο την παρουσία DNA ή mRNA (ή και άλλα μόρια- βιοδείκτες) που παράγονται από διαφορετικούς τύπους HPV.

Οι μοριακές μέθοδοι προσυμπτωματικού ελέγχου ανίχνευσης του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες, και καταδείχτηκε η υπεροχή τους σε σύγκριση

με τις κυτταρολογικές μεθόδους, στην έγκυρη ανίχνευση προκαρκινωματώδων αλλοιώσεων του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Η ανίχνευση του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) όταν χρησιμοποιείται ως κύρια μέθοδος προσυμπτωματικού ελέγχου έχει υψηλότερη ευαισθησία (95%) και ειδικότητα (94% έως 95%) από την κυτταρολογική, για την ανίχνευση πρώιμων βλαβών [20]. Αποτέλεσμα της βελτιωμένης ευαισθησίας και ειδικότητας, είναι πως ένα αρνητικό τεστ HPV, θα μπορούσε να επεκτείνει τα μεσοδιαστήματα του προσυμπτωματικού ελέγχου σε πέντε χρόνια, σύμφωνα με τα τελευταία πρωτόκολλα.

3.5 ΔΕΥΤΕΡΟ ΤΕΣΤ ΔΙΑΛΟΓΗΣ ΜΕΣΩ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΑΣ Η ΜΟΡΙΑΚΩΝ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ

Για να α) αποφευχθεί η υπερβολική παραπομπή και υπερβολική θεραπεία γυναικών με κλινικά λιγότερο επικίνδυνες, σε σχέση με hr-HPV λοιμώξεις, β) μειωθεί το σχετικό κόστος προσυμπτωματικού ελέγχου και γ) για να ελαττωθούν πιθανές βλάβες που προκαλούνται από πιθανή υπερθεραπεία με τις τρέχουσες αφαιρετικές μεθόδους θεραπείας, παρουσιάστηκε η ανάγκη για ένα πρόσθετο τεστ διαλογής που θα μπορεί να διακρίνει τον παραγωγικό από τον ενσωματωμένο hr-HPV που οδηγεί στην καρκινογένεση. Η ανίχνευση ενός πρώτου θετικού αποτελέσματος τεστ δηλαδή, χρειάζεται να οδηγεί σε ένα δεύτερο τεστ που ονομάζεται τεστ διαλογής (triage). Το δεύτερο αυτό τεστ θα επιλέγει τα περιστατικά με αυξημένη πιθανότητα να έχουν σοβαρότερη παθολογία και μόνο αυτά θα οδηγούνται στην εξέταση κολποσκόπησης και βιοψίας. Ο λόγος είναι ότι η κολποσκόπηση και βιοψία εάν και είναι καθοριστική για την τελική διάγνωση, προϋποθέτει επίσκεψη σε εξειδικευμένο πάροχο υγείας, εξοπλισμό και εμπειρία και αποτελεί μια ακριβή εξέταση που καταναλώνει πόρους από το σύστημα υγείας. Γι' αυτό μια βασική παράμετρος αξιολόγησης των αλγορίθμων της δευτερογενούς πρόληψης είναι να μην γίνονται περιττές κολποσκοπήσεις. Να επιτυγχάνεται δηλαδή μέσα από το αρχικό τεστ και το τεστ διαλογής η επιλογή περιστατικών που θα έχουν παθολογικά ευρήματα στην κολποσκόπηση [13], [15].

Σε αυτή την προσπάθεια διαλογής HPV θετικών γυναικών προς το παρόν χρησιμοποιείται η μέθοδος κυτταρολογίας και γονοτύπησης. Το πλεονέκτημα της τελευταίας συνίσταται στο ότι είναι μια αυτοματοποιημένη μέθοδος, χωρίς την ανάγκη ύπαρξης υψηλά εκπαιδευμένου

και καταρτισμένου προσωπικού. Εντοπίζει δηλαδή τον τύπο HPV που έχει μολύνει την αναπαραγωγική οδό και βοηθά στον υπολογισμό ρίσκου καρκινογένεσης (με βάση τον διαχωρισμό, που προαναφέρθηκε, σε ομάδες χαμηλού κινδύνου και υψηλού κινδύνου). Το μειονέκτημα της είναι ότι το κόστος είναι υψηλό [12].

Στην διαλογή των HPV θετικών γυναικών προστέθηκε και η μελέτη διαφορετικών βιοδεικτών (οι οποίοι ιδανικά θα μπορούν να μετρηθούν στο ίδιο δείγμα). Πιο συγκεκριμένα, ως βιοδείκτης ορίζεται ένα καθορισμένο χαρακτηριστικό που μετριέται ως δείκτης φυσιολογικών βιολογικών διεργασιών, παθογόνων διεργασιών ή απαντήσεων σε έκθεση ή παρέμβαση, συμπεριλαμβανομένης της θεραπευτικής παρεμβάσης [24].

Όλες αυτές οι εξετάσεις, αν υπάρχουν πόροι, μπορούν να γίνουν από το ίδιο δείγμα, χωρίς να χρειαστεί να επανεξεταστεί η ασθενής. Στόχος λοιπόν είναι να μαζευτούν από όσες το δυνατόν περισσότερες γυναίκες δείγματα, ακόμη και αν μετρηθούν παράμετροι σε δεύτερο χρόνο.

Επι του παρόντος οι προτεινόμενοι μέθοδοι διαλογής HPV θετικών γυναικών που έχουν αναπτυχθεί είναι :

- Κυτταρολογία
- HPV τυποποίηση-γονοτύπηση
- P16/Ki-67 διπλή χρώση
- Μεθυλίωση γονιδίων του κυττάρου ξενιστή
- Μεθυλίωση γονιδίων του ιού
- HPV E6 πρωτεΐνη
- HPV E7 πρωτεΐνη
- Άλλες μέθοδοι (E6/E7 mRNA, μέθοδοι ανίχνευσης χρωμοσωμικών ανωμαλιών) [24],[25].

4. ΑΥΤΟΛΗΨΗ

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος (screening) και ο εμβολιασμός κατά του HPV μειώνουν τη θνησιμότητα από καρκίνο τραχήλου της μήτρας σε χώρες με ισχυρά προληπτικά προγράμματα. Ωστόσο, στις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, τα εμπόδια στον προσυμπτωματικό έλεγχο εξακολουθούν να υφίστανται. Τα ποσοστά των γυναικών που δεν έχουν υποβληθεί σε προσυμπτωματικό έλεγχο είναι ποικίλα μεταξύ χωρών, θρησκειών και μειονοτήτων. Για παράδειγμα αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι φυλετικές μειονότητες και μειονότητες σεξουαλικών προτιμήσεων έγχρωμων πληθυσμών είναι λιγότερο πιθανό να υποβληθούν στον προσυμπτωματικό έλεγχο κατά του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας [26]. Οι περισσότερες γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας δεν έχουν ποτέ ελεγχθεί ή δεν συμμετέχουν σε τακτικό προσυμπτωματικό έλεγχο για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με μελέτες το 60% του καρκίνου του τραχήλου οφείλεται σε ανεπαρκή προληπτικό έλεγχο [27].

4.1 ΑΙΤΙΑ ΑΝΕΠΑΡΚΟΥΣ ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Έχουν εντοπιστεί αρκετά εμπόδια στην πρόσβαση και συμμετοχή στις υπηρεσίες προσυμπτωματικού ελέγχου καρκίνου τραχήλου της μήτρας. Πολλές γυναίκες αισθάνονται άβολα με την ανάγκη επισκέψεων σε υγειονομικές δομές ενώ αυτό επιδεινώνεται λόγω της δυσκολίας πρόσβασης στα κέντρα υγείας και λόγω των μεγάλων χρόνων αναμονής. Ένα άλλο σημαντικό ποσοστό των γυναικών δεν συμμετέχουν στο screening ή στα αντίστοιχα πρωτόκολλα ανίχνευσης βιοδεικτών και ανοσολογικών παραμέτρων στην προσπάθειά τους να αποφύγουν τη γυναικολογική εξέταση και τη θέση λιθοτομής . Ένας ακόμη λόγος είναι η έλλειψη αντίληψης κινδύνου καθώς και η έλλειψη οικογενειακής υποστήριξης . [20], [27]

Το πρόβλημα του ανεπαρκούς προσυμπτωματικού ελέγχου επιδεινώθηκε κατά τη διάρκεια της πανδημίας του COVID-19, η οποία διεύρυνε τα κενά στην πρόσβαση σε εγκαταστάσεις υγειονομικής περίθαλψης και έπαιξε σημαντικό ρόλο στην αύξηση των περιπτώσεων που καθυστερούν ή δεν συμμετέχουν.[28]

4.2. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΥΤΟΛΗΨΗΣ ΣΤΟΝ ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Η αυτολήψη ή αλλιώς self-sampling μπορεί να είναι επωφελής για να ξεπεραστούν αρκετά από τα παραπάνω εμπόδια όπως και για να μειωθεί ο αντίκτυπος της πανδημίας COVID-19 στον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Συγκεκριμένα, σε σύγκριση με τη δειγματοληψία από κλινικούς ιατρούς, η αυτολήψη είναι λιγότερο επεμβατική και δυνητικά πιο ελκυστική, καθώς μπορεί να γίνει στον προσωπικό χώρο της κάθε γυναίκας, χωρίς την ανάγκη παρουσίας εξειδικευμένου ιατρού. [27] Έτσι, μπορεί να προσελκύσει γυναίκες που δεν υποβλήθηκαν σε έλεγχο και δεν εξετάστηκαν ποτέ, μειώνοντας παράλληλα τα υλικοτεχνικά εμπόδια που συναντώνται κατά τον προσυμπτωματικό έλεγχο βάσει κλινικών ιατρών. Μελέτη από τη Νορβηγία διαπίστωσε ότι η μέθοδος αυτολήψης μπορεί να είναι πιο αποδοτική από τα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου HPV που συλλέγονται από τους κλινικούς ιατρούς [29], [30], [31]. Παλαιότερες και πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η αυτολήψη είναι εξαιρετικά αποδεκτή μεταξύ των γυναικών ακόμη και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή της διερεύνησης υπογονιμότητας. Αυτή η ευρεία αποδοχή, θα μπορούσε εν μέρει να αποδοθεί και στην υπέρβαση του δισταγμού και των ανησυχιών σχετικά με την αποκάλυψη ιστορικού σεξουαλικής δραστηριότητας [32]. Σύμφωνα με δημοσίευση μελέτης σε μια ομάδα 4945 ατόμων του 2022 που αφορούσε την προθυμία αυτολήψης δείγματος για προσυμπτωματικό έλεγχο, το ποσοστό υπερέβη τους μισούς συμμετέχοντες με 52,1% να δηλώνουν πρόθυμοι να υποβληθούν σε τεστ αυτολήψης στο μέλλον [33].

Σε γενικότερο επίπεδο αρκετές μετα-αναλύσεις τελευταίας τεχνολογίας έχουν δείξει ότι οι τεχνικές αυτολήψης αντιπροσωπεύουν μια εφικτή εναλλακτική στρατηγική με δυνητικά ενισχυμένη πληθυσμιακή κάλυψη [27], [29]. Μετα-ανάλυση του 2018 από Arbyn et al επιβεβαιώνει ότι σε κοινότητες που δεν υποβλήθηκαν σε προσυμπτωματικό έλεγχο, οι άμεσες προσφορές συσκευών αυτολήψης προκάλεσαν υψηλά ποσοστά συμμετοχής [34]. Η αυξημένη αυτή συμμετοχή είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς έχει αποδειχθεί ότι είναι γενικά πιο αποδοτικό να επεκταθεί η κάλυψη των μη ελεγχόμενων γυναικών (όπως επιτυγχάνεται με την αυτολήψη) αντί να αυξηθεί ο αριθμός των γυναικών που έχουν ήδη πρόσβαση στον προσυμπτωματικό έλεγχο δια βίου. [30]

Στα δείγματα αυτολήψης που αφορούν τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας αναφέρονται συνηθέστερα τα δείγματα κόλπου και τα δείγματα ούρων. Διαφορετικά μοντέλα έχουν αξιολογηθεί για τον τρόπο διαλογής, λήψης και μεταφοράς των δειγμάτων. [35]

4.3. ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΑΥΤΟΛΗΨΗΣ

Η αναγκαιότητα βελτιστοποίησης της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας των παρεμβάσεων προσυμπτωματικού ελέγχου είναι υψίστης σημασίας και φαίνεται να είναι άλλη μια αιτία για την δημοφιλία της μεθόδου αυτολήψης. Η βιβλιογραφία αναδεικνύει την αυτολήψη HPV ως μια εφικτή, οικονομικά αποδοτική στρατηγική εφαρμογής προσυμπτωματικού ελέγχου, ιδιαίτερα σε περιβάλλοντα χαμηλού εισοδήματος, που δεν διαθέτουν την υποδομή ή και το εξειδικευμένο εργατικό δυναμικό. (αλλά φέρουν το μεγαλύτερο βάρος νοσηρότητας και θνησιμότητας από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας) [36], [37].

Συγκεκριμένα μόνο στις γυναίκες που το αποτέλεσμα δείγματος αυτολήψης θα είναι θετικό θα χρειαστούν περαιτέρω γυναικολογικές εξετάσεις. Επομένως, μειώνεται η ανάγκη για εξειδικευμένο προσωπικό στη φάση του προσυμπτωματικού ελέγχου [37]. Επιπλέον τα δείγματα αυτολήψης δεν απαιτούν ψυχρή φύλαξη μετά τη συλλογή, ελαχιστοποιώντας τις ανάγκες υποδομών και των ειδικών συνθηκών μεταφοράς σε ένα κεντρικό εργαστήριο [38].

4.4. ΧΩΡΕΣ ΠΟΥ ΕΦΑΡΜΟΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΥΤΟΛΗΨΗ

Οι περισσότερες χώρες που συνιστούν τον πρωτογενή προσυμπτωματικό έλεγχο με βάση HPV τεστ, βρίσκονται στη μεταβατική περίοδο από την κυτταρολογική εξέταση. Σύμφωνα με δημοσίευση του 2021 οι χώρες που συνιστούν προσυμπτωματικό έλεγχο με βάση τον HPV βρίσκονται στην Ευρώπη και την Αμερική. Μία στις τρεις χώρες αυτές έχει επίσης συστήνει την αυτολήψη ως μέθοδο προσυμπτωματικού ελέγχου και επτά ακόμη χώρες εφαρμόζουν πιλοτικά την μέθοδο αυτή. Σε 8 από τις χώρες, η αυτολήψη συνιστάται για την προσέλκυση πληθυσμών που δεν έχουν υποβληθεί σε έλεγχο και σε 9 ως κύρια μέθοδος συλλογής. Μεταξύ των 6 χωρών που σχεδιάζουν να εισαγάγουν screening του HPV, η Νέα Ζηλανδία και ο Καναδάς εφαρμόζουν επίσης πιλοτικά την αυτολήψη. [4]

4.5. ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ ΜΕΘΟΔΟΥ ΑΥΤΟΛΗΨΗΣ

Οι πρόσφατα ενημερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες του ΠΟΥ για το 2021 συνιστούν πλέον σε όλες τις χώρες να εξετάσουν το ενδεχόμενο πρωτογενούς ελέγχου HPV DNA με αυτολήψη, καθώς είναι εξαιρετικά ευαίσθητη και ειδική [39]. Ο ΠΟΥ στήριξε τη σύστασή του σε μια μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε αρχικά το 2018 από Arbyn et al και επικαιροποιήθηκε το 2020 όπου συνέκρινε δείγματα αυτολήψης έναντι δειγμάτων που συλλέγονται από κλινικούς ιατρούς [34]. Η μεταανάλυση αυτή έδειξε ότι η δοκιμή hrHPV με μια δοκιμασία hrHPV που βασίζεται στην μέθοδο PCR στα δείγματα αυτολήψης έχει παρόμοια ευαισθησία και ελαφρώς λιγότερη ειδικότητα σε σχέση με τα δείγματα που συλλέχθηκαν από κλινικούς ιατρούς.

Σημαντικό, όμως, είναι να σημειωθεί ότι ο επιπολασμός οποιουδήποτε τύπου HPV ήταν ελαφρώς υψηλότερος στην αυτολήψη δειγμάτων κόλπου (18,3%) και ούρων (17,5%) [34]. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν από τους Polman N. et al. το 2019 στην Ολλανδία, όπου το ποσοστό θετικότητας στον HPV με την μέθοδο της αυτολήψης ήταν 7,4% έναντι 7,2% με τη δειγματοληψία από κλινικό ιατρό [40]. Στην αυτολήψη κόλπου ή και ούρων, θα μπορούσε να ανακτηθεί μεγαλύτερος αριθμός κυττάρων από τη γεννητική οδό σε σύγκριση με τη δειγματοληψία από κλινικό γιατρό, η οποία συλλέγει μόνο ενδο- και εξωτραχηλικά κύτταρα. Αυτό το γεγονός θα μπορούσε να αποτελεί εξήγηση για τα υψηλότερα ποσοστά θετικότητας στις μεθόδους αυτολήψης.[20]

Μια άλλη πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Δανία διερεύνησε τη συμφωνία της θετικότητας στον hrHPV μεταξύ δειγμάτων ούρων και κόλπου που συλλέγονται με την μέθοδο αυτολήψης στον προσωπικό χώρο της κάθε γυναίκας καθώς και με δείγματα κυτταρολογίας τραχήλου της μήτρας που συλλέχθηκαν από γενικό ιατρό, χρησιμοποιώντας δύο διαφορετικούς προσδιορισμούς hrHPV DNA (COBAS® 4800 & GENOMICA CLART®V4). Τα δείγματα ούρων και κόλπου έδειξαν καλή συμφωνία στην ανίχνευση hrHPV σε σχέση με τα τραχηλικά δείγματα όταν αξιολογήθηκαν με τη δοκιμασία COBAS και μέτρια με το CLART [41].

Ως προς το είδος HPV test, για τα δείγματα κόλπου μελέτη των Arbyn et al του 2022 και μετα-ανάλυση του Lancet Oncology δείχνουν ότι στον προσυμπτωματικό έλεγχο του

καρκίνου του τραχήλου της μήτρας η εξέταση με τη χρήση HPV DNA είναι πιο αποτελεσματική και υπερέχει σε ακρίβεια σε σύγκριση με άλλα τεστ. Από την άλλη η δοκιμή mRNA (APTIMA) παρότι σε σύγκριση με επικυρωμένες αναλύσεις DNA, ήταν παρόμοια ευαίσθητη και ελαφρώς πιο συγκεκριμένη τεστ για το CIN2+ για δείγματα τραχήλου, σε δείγματα αυτολήψης δεν αποδείχθηκε αποδεκτή [42].

4.6. ΑΥΤΟΛΗΨΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΟΥΡΩΝ

Η θεωρία πίσω από την ταυτοποίηση βιοδεικτών στα ούρα συμπεριλαμβανομένου του HPV DNA για τον προσυμπτωματικό έλεγχο κατά του τραχήλου της μήτρας βασίζεται στην ιδέα ότι δεν μας ενδιαφέρουν τα ίδια τα ούρα αλλά η βλέννα και τα υπολείμματα από αποκολλούμενα κύτταρα από τη γεννητική οδό (ιδιαίτερα τον τράχηλο) που περιβάλλουν το άνοιγμα της ουρήθρας, τα μικρά χείλη, και ξεπλένονται με την ροή ούρων. Ως εκ τούτου προκύπτει ότι η αρχική ροή ούρων συγκεντρώνει το μεγαλύτερο μέρος από αυτά τα υπολείμματα, χωρίς να παρεμβαίνει στη φυσική ιστορία μιας HPV μόλυνσης με την απόξεση των κυττάρων του τραχήλου της μήτρας [43], [44].

Ήδη από το 2006, οι Daponte et al., χρησιμοποιώντας μέθοδο PCR, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ανίχνευση του HPV στα ούρα, ειδικότερα σε δείγμα αρχικής ροής των ούρων, σχετίζεται καλά με την ανίχνευση ταυτόχρονου HPV του τραχήλου της μήτρας ακόμη και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [32], [45]. Το 2014 οι Pathak et al δημοσίευσαν τις πρώτες σημαντικές μετα-αναλύσεις όπου αναδείκνυαν το τεστ HPV ούρων ως μια εφικτή και αποδεκτή εναλλακτική λύση σε καθιερωμένες μεθόδους προσυμπτωματικού ελέγχου του τραχήλου της μήτρας, και το υπέδειξαν ως μια πιθανή συμπληρωματική οργανωμένη μέθοδο προσυμπτωματικού ελέγχου [46]. Άλλη μελέτη που διεξάχθη πρόσφατα, επίσης παρατήρησε εξαιρετική συμφωνία στην ανίχνευση του υψηλού κινδύνου HPV μεταξύ ζευγαρωμένων δειγμάτων ούρων και δειγμάτων τραχήλου της μήτρας, ακόμη και με μικρό όγκο δείγματος ούρων [32].

Μελέτη ανασκόπησης του 2021 αναφέρει ωστόσο, στις περισσότερες εργασίες ότι η ειδικότητα της μεθόδου αυτολήψης δείγματος ούρων θεωρείται προβληματική, καθώς εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το ποσοστό θετικότητας του HPV (HPV φορείς) και σημειώθηκε η αναγκαιότητα μελέτης σε πληθυσμό screening για την αξιολόγηση της απόλυτης

ειδικότητας [47]. Επίσης, είναι απαραίτητο σε μελλοντική έρευνα να περιγραφεί, με περισσότερες λεπτομέρειες, πως εφαρμόζεται η μέθοδος και πως γίνεται αποδεκτή από τους εξεταζόμενους στα διάφορα μέρη του κόσμου. Μέχρι στιγμής οι μελέτες ως προς την αποδοχή αυτολήψης ούρων ως τρόπο εξέτασης κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η πλειονότητα των γυναικών αναγνώρισε τα ούρα ως τη μέθοδο δειγματοληψίας επιλογής και ειδικά όταν ρωτήθηκαν γυναίκες που γενικώς δεν συμμετείχαν στο πρόγραμμα προσυμπτωματικού ελέγχου [45].

Σήμερα, η ACES (Alternative Cervical Screening) στο Μάντσεστερ του Ηνωμένου Βασιλείου, μελετά και αποσκοπεί να καθορίσει με ακρίβεια παραμέτρους ώστε οι μετρήσεις αυτολήψης στα ούρα να συγκρίνονται με τη δειγματοληψία τραχήλου της μήτρας για την ανίχνευση προκαρκινικού καρκίνου CIN3 του τραχήλου της μήτρας.

4.7. ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΚΑΙ ΜΕΣΑ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΟΥΡΩΝ

Η απόδοση της μεθόδου αυτολήψης από τα ούρα καθορίζεται σημαντικά από τις συσκευές συλλογής, την ανάλυση του hrHPV και από την προετοιμασία των δειγμάτων. Έτσι, η ευαισθησία των HPV τεστ σε δείγματα αυτολήψης διαφέρει σημαντικά μεταξύ του γενικού τρόπου διαδικασίας ανίχνευσης του HPV. Πέραν όμως της ακρίβειας και ευαισθησίας ανίχνευσης του HPV σημαντικό είναι να λαμβάνονται υπόψιν η απλότητα χρήσης και το κόστος.

Αρκετές συσκευές έχουν αναπτυχθεί και είναι διαθέσιμες για τη συλλογή δειγμάτων ούρων με την μέθοδο αυτολήψης και έχουν εντοπιστεί και αρκετά μέσα συντήρησης για αυτά. Σύμφωνα, όμως, με τις διεθνείς οδηγίες για τον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας τα τεστ που έχουν επικυρωποιηθεί αφορούν μόνο δείγματα τραχήλου της μήτρας και όχι ούρων. Αρκετοί ερευνητές προσπαθούν να αποδείξουν την υπεροχή συσκευών αλλά και συνθηκών λήψης και να τα εντάξουν στις διεθνείς οδηγίες [48].

Καλύτερη διαγνωστική ακρίβεια για την ανίχνευση hr-HPV στα ούρα και καλή αποδοχή από τους χρήστες έχει αναφερθεί όταν συλλέγονται ούρα χρησιμοποιώντας μια κατά παραγγελία συσκευή συλλογής ούρων πρώτης κένωσης που ονομάζεται Colli-Pee. Το Colli-Pee συλλέγει ένα δείγμα 20 mL εκ των οποίων τα 7 mL είναι το προγεμισμένο μέσο διατήρησης ούρων. Η

πρώτη αναφορά από το VALHUDES κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η κλινική ακρίβεια της ανάλυσης Abbott RealTime High Risk HPV (Abbott RT) σε ούρα πρώτης κένωσης που συλλέχθηκαν με συσκευή Colli-Pee, είχε παρόμοια απόδοση με δείγματα τραχήλου της μήτρας στην ανίχνευση CIN2. Επί του παρόντος όμως καμία δοκιμασία HPV δεν έχει τροποποιηθεί ειδικά για τα ούρα πρώτης κένωσης [48].

Στην προσπάθεια καθορισμού της ακρίβειας της μεθόδου αυτολήψης ούρων και στην προσπάθεια εφαρμογής της σε πραγματικές συνθήκες προκύπτουν και διάφορα άλλα εμπόδια και ερωτήματα. Ειδικότερα, μεταξύ των κύριων φραγμών είναι ο χρόνος μεταξύ δειγματοληψίας και επεξεργασίας καθώς μελέτες έχουν δείξει ότι οι νουκλεάσες DNA των ούρων μειώνουν τις συγκεντρώσεις του DNA στα ούρα με την πάροδο του χρόνου[49]. Η λήψη απλού δείγματος ούρων οποιασδήποτε ώρας της ημέρας ή η λήψη δείγματος της πρώτης πρωινής ούρησης αποτελεί άλλο ένα ερώτημα προς διευκρίνηση .

Είναι βασικό να έχουμε διαθέσιμες απλές και φθηνές διαδικασίες συλλογής και συντήρησης ούρων, οι οποίες θα μπορέσουν να ξεπεράσουν τις δυσκολίες που περιγράφηκαν και να επιτρέψουν τη χρήση δειγμάτων αυτολήψης ούρων ως κύρια εξέταση για την ανίχνευση του hrHPV στον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Μια ακόμη παράμετρος είναι η θερμοκρασία αποθήκευσης του δείγματος καθώς έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει τη διατήρηση του DNA των ούρων. Τέλος σημαντικό είναι να οριστεί η βέλτιστη συγκέντρωση αιθυλενοδιαμινοτετραοξικού οξέος (EDTA) για τη μείωση της δραστηριότητας των νουκλεασών του DNA. Έρευνα του 2021 στην οποία τέθηκαν οι προαναφερθέντες προβληματισμοί κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το DNA για τον έλεγχο HPV μπορεί να ληφθεί από δείγματα ούρων μόνο με ένα απλό διάλυμα 40 mM EDTA και μπορεί να αποθηκευτεί σε θερμοκρασία δωματίου έως και 72 ώρες πριν από την επεξεργασία [49],[50].

Δύο περαιτέρω πρόσφατες μελέτες χρησιμοποίησαν νανοσύρματα συζευγμένα με πολυαιθυλενιμίνη (PEI-NWs) και εφάρμοσαν στρατηγική απομόνωσης και ανίχνευσης HPV DNA σε δείγματα ούρων. Η ανάλυση έδειξε εξαιρετική ικανότητα ταυτοποίησης HPV DNA από δείγματα ούρων, καθώς παρατηρήθηκε εξαιρετική συμφωνία στην ανίχνευση του υψηλού κινδύνου HPV μεταξύ ζευγαρωμένων δειγμάτων τραχήλου της μήτρας και ούρων [51].

Αξιοσημείωτη και σαφής είναι και η μελέτη των Vorsters που έχει επεξηγήσει ότι η βελτιστοποίηση της ανίχνευσης του HPV DNA των ούρων θα πρέπει να περιλαμβάνει την λήψη δείγματος της πρώτης πρωινής ούρησης (FVU), την πρόληψη της αποικοδόμησης του DNA/HPV κατά την εκχύλιση και την αποθήκευση με την προσθήκη συντηρητικού. Απαραίτητη είναι και η επεξεργασία επαρκούς όγκου ούρων όπως και η χρήση μιας αναλυτικά ευαίσθητης δοκιμασίας HPV που ανιχνεύει και το εξωκυττάριο HPV DNA [32], [52].

4.8 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΕΘΥΛΙΩΣΗΣ ΣΤΑ ΟΥΡΑ

Σε ένα HPV θετικό δείγμα ούρων πέραν της παρουσίας του ιού μπορούμε συχνά να εντοπίσουμε παράγοντες μεθυλίωσης και άλλους βιοδείκτες. Η παρουσία των παραγόντων αυτών εξαρτάται και από το ιικό φορτίο του HPV. Αναλυτικότερα, οι βιοδείκτες μεθυλίωσης, αντιπροσωπεύουν μια πολλά υποσχόμενη και ελκυστική προσέγγιση ενώ η χρήση των ούρων που μπορούν εύκολα να ληφθούν με τη διαδικασία της αυτολήψης φαίνεται να αποτελεί ενεργό κομμάτι της προσέγγισης αυτής. [54] Οι Van den Helder et al. μελέτησαν μια ομάδα πέντε δεικτών μεθυλίωσης (ASCL1, GHSR, LHX8, SST, ZIC1) σε τρία διαφορετικά κλάσματα ούρων: ούρα πλήρης κένωσης ούρων, ίζημα ούρων και υπερκείμενο υγρό ούρων. Βρέθηκαν ισχυρές συσχετίσεις ($r > 0,60$) μεταξύ των κλασμάτων των ούρων και των επιπέδων μεθυλίωσης, οι οποίες αυξήθηκαν σημαντικά με την επιδείνωση της σοβαρότητας της υποκείμενης νόσου και στα τρία κλάσματα, με το ίζημα των ούρων να έχει την καλύτερη απόδοση για την ανίχνευση του CIN3 [55].

Συμπεραίνουμε λοιπόν, ότι παρόλο που ακόμη απαιτούνται μεγάλης κλίμακας μελέτες επικύρωσης, οι παράγοντες μεθυλίωσης στα ούρα μπορούν να χρησιμεύσουν ως πρόσθετη μέθοδος διαλογής κατά του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και βιοδείκτης προσυμπτωματικού ελέγχου σε μελέτες δεύτερης φάσης. Το συμπέρασμα αυτό είναι ιδιαίτερα ελπιδοφόρο και ενισχύει την υπόθεσή μας ότι το DNA του HPV και οι υποψήφιοι βιοδείκτες ξεπλένονται με τα ούρα πρώτης κένωσης, μαζί με υπολείμματα, απολεπισμένα κύτταρα και ακαθαρσίες. Σημαντικό ωστόσο είναι να σημειωθεί ότι κανένας από τους βιοδείκτες δεν μπορεί ακόμη να προσφέρει επαρκή προγνωστική αξία αυτή την στιγμή. Ως εκ τούτου, κανένας δεν χρησιμεύει ως ιδανική μέθοδος διαλογής και προς το παρόν αναμένεται να δημιουργηθεί μια ομάδα βιοδεικτών με καλή κλινική ευαισθησία και ειδικότητα.

4.9 ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΑΥΤΟΛΗΨΗΣ ΟΥΡΩΝ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ HPV ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΩΝ

Με βάση την θεωρία πίσω από την ταυτοποίηση βιοδεικτών στα ούρα όπου έχει αναλυθεί προηγουμένως, η χρήση ούρων πρώτης κένωσης για τον υπολογισμό συγκεντρώσεων αντισωμάτων HPV μοιάζει να είναι μια ελκυστική προσέγγιση παρακολούθησης των εμβολιασμών HPV. Μελέτη των Van Keer et al κατέδειξε ότι τα αντισώματα που προκαλούνται από το εμβόλιο κατά του HPV είναι ανιχνεύσιμα στα ούρα πρώτης κένωσης. Παρουσιάστηκαν επίσης ισχυρές θετικές συσχετίσεις μεταξύ των αντισωμάτων HPV6/11/16/18 στα ούρα πρώτης ούρησης και των ζευγαρωμένων ορών. Χρειάζονται ωστόσο πολλές περαιτέρω αναλύσεις, αξιολογήσεις και καλοσχεδιασμένες μελέτες όπου θα μπορούν να ανιχνεύουν μετατοπίσεις στον επιπολασμό του γονότυπου HPV στο πλαίσιο εντοπισμού πιθανών τύπων αντικατάστασης σε μια κοορτή μετά τον εμβολιασμό [56].

4.10 ΑΥΤΟΛΗΨΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΟΛΠΟΥ

Το τεστ HPV επιτρέπει τη χρήση και κολπικών δειγμάτων, προσφέροντας στις γυναίκες την επιλογή αυτολήψης αυτών. Η θεωρία πίσω από την ανίχνευση HPV στον προσυμπτωματικό έλεγχο σε δείγμα κόλπου συμβαδίζει με αυτή του δείγματος ούρων, η οποία βασίζεται στην ανίχνευση HPV στα κύτταρα και υπολείμματα αυτών που αποκολλώνται.

Μελέτες σε ανεπτυγμένα αλλά και σε αναπτυσσόμενα κράτη αναφέρουν αποδοχή της κολπικής αυτολήψης και συχνά προτίμηση έναντι της δειγματοληψίας από τον τράχηλο της μήτρας. Η αυτολήψη δείγματος από την περιοχή του κόλπου περιγράφεται ως εύκολη και άνετη ενώ οι συμμετέχοντες συνήθως παρουσιάζουν αυτοπεποίθηση ως προς την σωστή εκτέλεση της εξέτασης αυτής. Μάλιστα σε μελέτη που έγινε στην Μαλαισία το δείγμα κόλπου με την μέθοδο της αυτολήψης θεωρήθηκε ως η προτιμώμενη επιλογή προσυμπτωματικού ελέγχου του τραχήλου της μήτρας [57].

Οι Arbyn et al. απέδειξαν ότι τα δείγματα κόλπου που λαμβάνονται με την μέθοδο της αυτολήψης στα πλαίσια προσυμπτωματικού ελέγχου και οι αναλύσεις hrHPV που

βασίζονται στην μέθοδο PCR είναι τόσο ευαίσθητα όσο και στα δείγματα που συλλέχθηκαν από κλινικούς ιατρούς για την ανίχνευση CIN2+ ή CIN3+, με τις δοκιμές hrHPV που βασίζονται στην ενίσχυση σήματος, να δείχνουν λιγότερη ευαισθησία στην αυτολήψη [34].

Οι Landy et al διερεύνησαν τη διαγνωστική απόδοση και την αποδοχή των κολπικών δειγμάτων. Ελήφθησαν κολπικά δείγματα από κλινικό γιατρό χωρίς τη χρήση κολποδιαστολέα και άλλα με τον συνήθη έλεγχο του τραχήλου της μήτρας (με κολποδιαστολέα) . Τα αποτελέσματά τους υποδηλώνουν ότι η δειγματοληψία από κλινικό ιατρό χωρίς κολποδιαστολέα έχει καλή διαγνωστική ακρίβεια για την ανίχνευση προκαρκινικών αλλοιώσεων και υψηλή αποδοχή [58] .

Παρόλα αυτά σε κάποιες μελέτες αναφέρεται ότι τα κολπικά δείγματα που συλλέγονται με τη μέθοδο της αυτολήψης σε σύγκριση με δείγματα τραχήλου της μήτρας που συλλέγονται από γιατρό εμφανίζουν υψηλότερο επιπολασμό καρκινογόνων HPV. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί, τουλάχιστον εν μέρει, από την διασταυρούμενη ευαισθησία του παλιότερα δημοφιλούς τεστ HC-2 με μη ογκογόνους τύπους που μπορεί να είναι πιο συχνά παρόντες στον κόλπο από ότι στον τράχηλο [59].

Λόγω των συνεχών αναδυόμενων δεδομένων που προκύπτουν χρειάζονται περαιτέρω έρευνες και μελέτες ως προς την αυτολήψη δείγματος κόλπου. Σήμερα, μεγάλες πιλοτικές μελέτες που αφορούν την αυτολήψη κολπικού υγρού βρίσκονται σε εξέλιξη (YouScreen και HPVvalidate) και στόχο έχουν να επιβεβαιώσουν την σκοπιμότητα της εφαρμογής της μεθόδου αυτής σε εθνικό επίπεδο screening.

4.11 ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΚΑΙ ΜΕΣΑ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΟΛΠΟΥ

Για την αυτολήψη κολπικού δείγματος δημιουργήθηκαν και δοκιμάζονται διαφορετικές συσκευές, τρόποι συντήρησης και μεταφοράς. Σε μεγάλη μελέτη προσυμπτωματικού ελέγχου του τραχήλου της μήτρας σε πληθυσμό της Ολλανδίας από το 2018 στα δείγματα κόλπου τα χρησιμοποιημένα κολπικά βουρτσάκια μεταφέρθηκαν σε 20 mL υγρού PreservCyt [60]. Στο ‘Dutch Improve trial’ το σύστημα αυτολήψης Evalyn χρησιμοποίησε μόνο 1.5 mL PreservCyt και έδειξε σχετική ευαισθησία και ειδικότητα για CIN3+ 0.99 και 1.00, αντίστοιχα [61]. Μια μετααναλυση από VALHUDES απέδειξε ότι υπήρχε απώλεια ευαισθησίας όταν τα κολπικά

δείγματα μεταφέρθηκαν σε 20 mL PreservCyt και όχι όταν μεταφέρθηκαν σε 2.5 mL. Αποτελεσματικά, προτάθηκε η μείωση του όγκου υλικού μεταφοράς [62], [63].

Σε ότι αφορά το διάλυμα PreservCyt χρησιμοποιείται ευρέως για την συντήρηση και μεταφορά των κολπικών δειγμάτων. Η βάση του είναι το αλκοόλ και χρησιμοποιείται για τη διενέργεια τεστ Παπανικολάου με βάση το υγρό σε δείγματα τραχήλου της μήτρας. Εφόσον ο έλεγχος HPV εκτελείται συνήθως στον ίδιο τύπο δείγματος έτσι, κατ' αναλογία, τα κολπικά επιχρίσματα σε δείγματα αυτολήψης χρησιμοποιούν το διάλυμα PreservCyt. Παρόλα αυτά τα διαλύματα φέρουν αρκετά μειονεκτήματα και χρήζουν περαιτέρω βελτίωσης. Αναλυτικότερα, λόγω της υψηλής ποσότητας μεθανόλης το διάλυμα είναι εύφλεκτο και απαιτεί ειδικό χειρισμό ως προς την μεταφορά του, γεγονός που το καθιστά δαπανηρό. Το PreservCyt είναι επίσης τοξικό, καθιστώντας δύσκολη τη χρήση του, ιδιαίτερα σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος [63].

Το να βρεθεί μια βελτιωμένη και οικονομικά αποδοτική λύση για τον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας που βασίζεται σε κολπικά δείγματα που συλλέγονται με την μέθοδο της αυτολήψης, έχει ιδιαίτερη σημασία ιδιαίτερα σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητο να βρεθεί ένα μέσο χωρίς αλκοόλη για την συντήρηση των δειγμάτων, το οποίο υποστηρίζει τη σταθερότητα του νουκλεϊκού οξέος του HPV και είναι κατάλληλο για μοριακή ανάλυση του HPV.

Στην προσπάθεια αυτή ένα εναλλακτικό μη εύφλεκτο διάλυμα μη βασισμένο σε αλκοόλη, συμβατό με τρεις διαφορετικούς καινοτόμους προσδιορισμούς HPV, ονομαζόμενο ως eNat, μελετήθηκε ως πιθανή λύση. Μια μελέτη συνέκρινε την ανίχνευση hrHPV DNA σε κολπικά δείγματα αυτολήψης που τοποθετήθηκαν στα δύο διαφορετικά μέσα eNat και ThinPrep-PreservCy, με το eNat να αποδεικνύεται ως μια καλή εναλλακτική στρατηγική για περαιτέρω μείωση του κόστους, η οποία επιτρέπει και την απενεργοποίηση του ιού. [63] Απαραίτητες ωστόσο, για την αξιολόγηση και εύρεση του καλύτερου διαλύματος, μεταξύ και άλλων διαλυμάτων, είναι μελλοντικές μελέτες που θα περιλαμβάνουν μεγαλύτερο αριθμό κλινικών δειγμάτων και άλλων εναλλακτικών μέσων συντήρησης.

Σε ότι αφορά την συσκευή αυτολήψης, σε πρόσφατη μελέτη, οι Cadman et al. συνέκριναν την απόδοση τεσσάρων κολπικών συσκευών αυτολήψης, συμπεριλαμβανομένων μεθόδων υγρής και ξηρής μεταφοράς μεταξύ τους και ενός αρχικού δείγματος ούρων με τη χρήση της

δοκιμασίας Becton Dickinson Onclarity σε 600 γυναίκες που παραπέμφθηκαν για κολποσκόπηση. Οι γυναίκες τυχαιοποιήθηκαν, οδηγώντας σε τέσσερις ομάδες ίσου μεγέθους, για να χρησιμοποιήσουν είτε το κιτ συλλογής δειγμάτων γυναικείων επιχρισμάτων που βασίζονται σε Dacron digene (Qiagen GmbH) τοποθετημένο σε υγρό μέσο μεταφοράς δείγματος 1 mL και το Copan FLOQswab (Copan Diagnostics Inc) ως ξηρό δείγμα (dry flocced-DF) ή τα πιο περίπλοκα Qvintip (Apronix AB; QT) και HerSwab (Eve Medical)- και τα δύο ως ξηρά δείγματα. [35] Τόσο το WD όσο και το DF έδωσαν καλά αποτελέσματα και υπήρχε πολύ καλή συμφωνία στη θετικότητα του HPV ($\kappa = 0,801$). Ένα σημαντικό πλεονέκτημα του DF είναι δυνατότητα μεταφοράς των δειγμάτων σε ξηρή κατάσταση. Μεταξύ των QT και HS η συμφωνία ήταν χαμηλότερη ($\kappa = 0,753$). Η υψηλότερη ευαισθησία συνολικά για το CIN3+ επιτεύχθηκε με το dacron swab (WD = 91,2%). Ως προς την αποδοχή από τις γυναίκες τα ούρα, το DF και το WD έτυχαν καλής αποδοχής, ενώ οι συσκευές Qvintip και HerSwab ήταν λιγότερο ικανοποιητικές. Συμπερασματικά, οι συσκευές που προτείνονται κυρίως επι του παρόντος είναι οι DF (συγκρίνοντας το κόστος, την απλότητα χρήσης και την ακρίβεια στην ανίχνευση του HPV) [64].

4.12 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΑΥΤΟΛΗΨΗΣ ΑΠΟ ΚΟΛΠΟ ΚΑΙ ΟΥΡΑ

Στην έρευνα Cadman et al. όπου αναφέρθηκε παραπάνω πέραν της σύγκρισης 4 διαφορετικών κιτ λήψης δείγματος από τον κόλπο, συγκρίθηκαν και τα δείγματα κόλπου με ένα πρώτο δείγμα ούρων (το οποίο συλλέχθηκε με συσκευή Colli-Pee). Τα ποσοστά θετικότητας στον hrHPV διέφεραν για τα κολπικά δείγματα σε ένα στενό εύρος από 65,1–71,7%, ενώ η αντίστοιχη τιμή για τα ούρα ήταν 76%. Επιπλέον, η αυτολήψη δείγματος ούρων είχε καλύτερη αποδοχή σε σχέση με την αυτολήψη δείγματος από τον κόλπο, με τις γυναίκες να βρίσκουν τα ούρα πιο εύκολα στη συλλογή τους και με τις γυναίκες να αισθάνονται μεγαλύτερη αυτοπεποίθηση ως προς την ορθή λήψη του δείγματος ούρων. Βέβαια, και τα δείγματα που ελήφθησαν με απλές συσκευές από τον κόλπο (WD και DF) απέδωσαν καλά και είχαν και αυτά πολύ καλή αποδοχή. Τέλος, δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές ή εμφανείς διαφορές στη θετικότητα του γονότυπου ανά συσκευή [64].

4.13 ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΡΟΣΒΑΣΗΣ ΣΤΑ ΤΕΣΤ ΑΥΤΟΛΗΨΗΣ

Όπως φαίνεται από την βιβλιογραφία και έχει αναφερθεί και προηγουμένως, η αυτολήψη των δειγμάτων είτε από ούρα ή από κόλπο αυξάνει την συμμετοχή των γυναικών στον προσυμπτωματικό έλεγχο κατά του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η μέθοδος, όμως, με την οποία οι γυναίκες θα λάβουν τις συσκευές αυτολήψης φαίνεται επίσης να παίζει ρόλο στο τελικό ποσοστό των γυναικών που θα συμμετάσχουν.

Μια μετα-ανάλυση του 2019 από Yeh αξιολόγησε τις διαφορετικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την παράδοση κιτ αυτολήψης HPV σε γυναίκες που ήταν κατάλληλες για προσυμπτωματικό έλεγχο αλλά και δεν είχαν κάνει ποτέ τεστ. Όσον αφορά την στρατηγική διανομής των κιτ αυτολήψης, παρατηρήθηκε ότι τα κιτ τα οποία παραδόθηκαν από έναν εργαζόμενο τομέα υγείας ή ταχυδρομικά σημείωσαν μια στατιστικά σημαντική αύξηση της πρόσληψης δείγματος αυτολήψης, με την λεγόμενη στρατηγική 'από πόρτα σε πόρτα' να πετυχαίνει υπερδιπλάσια πρόσληψη δειγμάτων στις γυναίκες συγκριτικά με άλλες στρατηγικές [65]. Επιπλέον, οι προσκλήσεις για εξέταση προσυμπτωματικού ελέγχου από κλινικό ιατρό κρίθηκαν υποδεέστερες ως προς την πρόσληψη δείγματος σε σχέση με την ταχυδρομική αποστολή των κιτ. Συμπερασματικά, ένα κιτ αυτολήψης HPV (με κατανοητές οδηγίες χρήσης) το οποίο παραδίδεται στον προσωπικό χώρο της γυναίκας μπορεί να διευκολύνει ιδιαίτερα τις γυναίκες να συμμετάσχουν στον προσυμπτωματικό έλεγχο κατά του καρκίνου τραχήλου της μήτρας, παρά τα γεγονότα ότι το δείγμα πρέπει αργότερα να σταλεί ή να ταχυδρομηθεί σε μια μονάδα υγειονομικής περίθαλψης [48]. Θετικός αντίκτυπος στο ποσοστό λήψης παρατηρήθηκε επίσης μέσα από την κοινωνική ευαισθητοποίηση.

Άλλη μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε σε γυναίκες της υποσαχάριας Αφρικής και περιλαμβάνεται στην ανασκόπηση Tesfahunei 2021, απέδειξε ότι η διαθεσιμότητα δειγμάτων αυτολήψης είχε μια στατιστικά σημαντική επίδραση στην αύξηση των γυναικών που συμμετείχαν στον προσυμπτωματικό έλεγχο. Η ίδια μετα-ανάλυση έδειξε ότι η συμμετοχή στην εξέταση ήταν σημαντικά υψηλότερη στις γυναίκες που συνέλεξαν τα δείγματα αμέσως μόλις τους προσφέρθηκαν και ότι ο καθορισμός ενός συγκεκριμένου χρονικού πλαισίου επίσης συμβάλλει στην συμμετοχή των γυναικών [66].

4.14 ΒΕΛΤΙΟΠΟΙΗΣΗ ΜΕΘΟΔΟΥ ΑΥΤΟΛΗΨΗΣ

Με βάση όλα τα παραπάνω συμπεραίνεται ότι η μέθοδος της αυτολήψης είναι ιδιαίτερα υποσχόμενη, χρειάζεται ωστόσο, να διασφαλιστεί η εγκυρότητα της με αρκετές ακόμη μελέτες. Τα περιθώρια βελτίωσης είναι αρκετά και αφορούν διαφορετικούς τομείς.

Ως προς την ευαισθησία, ο προσυμπτωματικός έλεγχος που βασίζεται σε αυτολήψη θα πρέπει να έχει τουλάχιστον την ίδια ευαισθησία για την ανίχνευση ιστολογικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας βαθμού 2 ή χειρότερου (CIN2+) και βαθμού 3 ή χειρότερου (CIN3+), όπως η δειγματοληψία από επαγγελματίες γιατρούς. Οι αμφιβολίες σχετικά με την ευαισθησία των δοκιμών αυτολήψης ακόμη εξετάζονται, καθώς υπάρχουν περιορισμένες μελέτες. Για την διασφάλιση της ευαισθησίας αυτής σημαντικό είναι να βρεθεί η καταλληλότερη συσκευή συλλογής και το αποτελεσματικότερο μέσο αποθήκευσης και αραίωσης. Προς το παρόν καμία συσκευή και κανένα μέσο αποθήκευσης δεν έχει αποδειχτεί να υπερέχει καθώς όλα τα κιτ έχουν δείξει παρόμοια αποτελέσματα μεταξύ τους και η έρευνα συνεχίζεται. Συνιστάται να επικυρώνονται συγκεκριμένοι συνδυασμοί συσκευών για συγκεκριμένα HPV τεστ. Πρέπει επίσης να χρησιμοποιούνται μόνο τα τεστ HPV που είναι πιστοποιημένα. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αποδοχή και πιστοποίηση ενός HPV test είναι οι εξής:

- Κλινική ευαισθησία για την ανίχνευση CIN2+ ΟΧΙ μικρότερη από το 90% της κλινικής ευαισθησίας του HC2 σε γυναίκες άνω των 30 ετών.
- Κλινική ειδικότητα για την ανίχνευση CIN2+ ΟΧΙ μικρότερη του 98% της ειδικότητας του HC2 σε γυναίκες άνω των 30 ετών.
- Ικανοποιητική ενδο-εργαστηριακή και δια-εργαστηριακή επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων που καθορίζεται από συμφωνία των αποτελεσμάτων σε ποσοστό το οποίο να έχει κατώτερο όριο εμπιστοσύνης όχι κάτω του 87% [67].

Ως προς την εκτέλεση της μεθόδου αυτολήψης, μελέτες έχουν δείξει ότι οι γυναίκες συχνά δεν είναι σίγουρες εάν διεξήγαγαν σωστά την αυτολήψη και είναι λιγότερο σίγουρες για τα αποτελέσματα από τα αποτελέσματα των εξετάσεων που διεξήγαγε ένας γιατρός. Το γεγονός αυτό αναδεικνύει την πιθανότητα εσφαλμένης εκτέλεσης του τεστ και τραυματισμού κατά τη διαδικασία, κάτι που θα μπορούσε να επηρεάσει τα αποτελέσματα και την ακρίβεια της μελέτης. Με βάση τα προαναφερθέντα, απαραίτητες κρίνονται περαιτέρω προσπάθειες παρέμβασης στην εκπαίδευση για τη βελτίωση της γνώσης σχετικά με τον HPV και τον τρόπο

λήψης των δειγμάτων. Οι οδηγίες θα πρέπει να είναι σαφείς και κατανοητές και να βοηθούν τις γυναίκες, να συμμετάσχουν στον προσυμπτωματικό έλεγχο [68], [69].

Ως προς την μετέπειτα παρακολούθηση των θετικών δειγμάτων αυτολήψης και την συνολική αποτελεσματικότητα αυτής υπάρχουν επίσης περιθώρια βελτίωσης. Γενικά υπάρχουν δυο αποτελέσματα από ένα HPV τεστ με την μέθοδο της αυτολήψης. Το HPV αρνητικό το οποίο θα οδηγούσε σε επιστροφή στον έλεγχο ρουτίνας και το θετικό το οποίο θα οδηγούσε σε περαιτέρω έλεγχο με τεστ διαλογής (ιδανικά στο ίδιο δείγμα για να μην χρειάζεται να ξαναεξετασθεί η γυναίκα) [54] .Η μέθοδος της αυτολήψης ωστόσο παρότι φαίνεται ότι προσελκύει ένα ποσοστό γυναικών που προηγουμένως δεν είχε υποβληθεί στον προσυμπτωματικό έλεγχο HPV, δεν εξασφαλίζει την μετέπειτα παρακολούθηση των θετικών αποτελεσμάτων. Μόνο όμως, εάν αυτό διασφαλιστεί, επιτυγχάνεται ο στόχος, διαφορετικά η αυξημένη συμμετοχή δεν ωφελεί. Για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας της αυτολήψης, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να δημιουργηθεί ένα σύστημα το οποίο θα ελέγχει και θα προωθεί την παρακολούθηση των γυναικών μετά από την λήψη θετικού αποτελέσματος αλλά και θα εμπεριέχει αλγορίθμους θεραπείας.

Σημαντικός θα ήταν και ο προσδιορισμός του θετικού αποτελέσματος και ο διαχωρισμός του σε αυξημένου και μειωμένου ρίσκου. Σε αυτή τη διαδικασία ποσοτικοποίησης ρίσκου, θα μπορούσε να βοηθήσει η μελέτη και αξιολόγηση και άλλων βιοδεικτών και παραγόντων, όπως το ιικό φορτίο και το προφίλ μεθυλίωσης. Έτσι θα μπορούσε ευκολότερα να γίνει η διαλογή των περιστατικών που θα παραπεμφθούν άμεσα για κολποσκόπηση (χειρότερης πρόγνωσης) και των περιστατικών που θα επαναλάβουν την αυτολήψη σε 3-12 μήνες [63].

Με την βελτίωση όλων των παραπάνω η αυτολήψη θα μπορούσε να είναι μια πρόσθετη μέθοδος επιλογής για τον προσυμπτωματικό έλεγχο κατά του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, ειδικότερα για γυναίκες που δεν θα συμμετείχαν στον αρχικά προτεινόμενο έλεγχο.

5. ΕΠΙΛΟΓΟΣ/ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Όπως αναλύθηκε στο παραπάνω κείμενο ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ένας από τους 4 συχνότερους καρκίνους στις γυναίκες παγκοσμίως και η εξάλειψη του αποτελεί πυλώνα στην βελτίωση της δημόσιας υγείας.

Το κύριο μέσο για την πρόληψη των συνεπειών του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι ο εμβολιασμός και ο έγκαιρος έλεγχος ανίχνευσης.

Οι μέθοδοι δευτερογενούς προσυμπτωματικού ελέγχου όπως αναφέρονται συχνότερα περιλαμβάνουν την κυτταρολογία και τα HPV τεστ. Τα HPV τεστ αποδεικνύεται να υπερέχουν έναντι της κυτταρολογίας και φαίνεται να χρησιμοποιούνται ως μέθοδος επιλογής από τα περισσότερα κράτη.

Η μέθοδος της αυτολήψης φαίνεται να συνεισφέρει στον προσυμπτωματικό έλεγχο και να αποτελεί μια οικονομικά αποδοτική λύση διαλογής των διαφόρων περιστατικών. Σημαντικό της πλεονέκτημα είναι ότι αυξάνει το ποσοστό συμμετοχής στα προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου και ειδικότερα σε γυναίκες που δεν συμμετείχαν σε αυτά.

Ο ΠΟΥ σε οδηγίες του 2022 προτείνει την συμπερίληψη της αυτολήψης στον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, με τη χρήση HPV DNA τεστ. Αρκετές είναι οι χώρες που βρίσκονται σε πιλοτικές δοκιμές και μελέτες για την συμπερίληψη της στον προσυμπτωματικό έλεγχο, ενώ άλλες την έχουν ήδη συμπεριλάβει.

Η περαιτέρω τυποποίηση και βελτίωση της μεθόδου αυτολήψης θα επιτρέψει στο μέλλον τη μεγαλύτερη ενσωμάτωσή της μεθόδου στον πρωτογενή πληθυσμιακό έλεγχο, στην διαλογή και παρακολούθηση προκαρκινωματώδων αλλοιώσεων του τραχήλου και στην επιβεβαίωση εξάλειψης του ιού (test of cure).

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Loud JT, Murphy J. Cancer Screening and Early Detection in the 21st Century. *Semin Oncol Nurs.* 2017;33(2):121-128. doi:10.1016/j.soncn.2017.02.002
2. Aggarwal P. Cervical cancer: Can it be prevented? *World J Clin Oncol.* 2014;5(4):775-780. doi:10.5306/wjco.v5.i4.775
3. Aggarwal P. Cervical cancer: Can it be prevented? *World J Clin Oncol.* 2014;5(4):775-780. doi:10.5306/wjco.v5.i4.775
4. Serrano B, Ibáñez R, Robles C, Peremiquel-Trillas P, de Sanjosé S, Bruni L. Worldwide use of HPV self-sampling for cervical cancer screening. *PrevMed.*2022;154:106900. doi:10.1016/j.ypmed.2021.106900
5. Προσυμπτωματικός Έλεγχος (για Καρκίνο Τραχήλου της μήτρας). Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας. <https://eody.gov.gr/disease/prosymptomatikos-elegchos-gia-karkino-trachiloy-tis-mitras/>. Published June 13, 2019. Accessed November 9, 2022.
6. Dobrow MJ, Hagens V, Chafe R, Sullivan T, Rabeneck L. Consolidated principles for screening based on a systematic review and consensus process. *CMAJ.* 2018;190(14):E422-E429. doi:10.1503/cmaj.171154
7. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ.* 2008;86(4):317-319. doi:10.2471/blt.07.050112
8. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-E386. doi:10.1002/ijc.29210
9. Ελληνική Εταιρεία Έρευνας & Αντιμετώπισης Ιού HPV: HPV society. Ελληνική Εταιρεία Έρευνας & Αντιμετώπισης Ιού HPV | HPV Society. <https://www.hpvsociety.gr/>. Accessed November 9, 2022.
10. ΥΓΕΙΑ. e. <https://www.e-nomothesia.gr/kat-ygeia/>. Accessed November 9, 2022.
11. zur Hausen H. (2009). Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology*, 384(2), 260–265. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.11.046>
12. Agorastos T, Chatzistamatiou K, Katsamagkas T, et al. Primary screening for cervical cancer based on high-risk human papillomavirus (HPV) detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology. *PLoS One.* 2015;10(3):e0119755. Published 2015 Mar 20. doi:10.1371/journal.pone.0119755

13. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16(1):1-17. doi:10.1128/CMR.16.1.1-17.2003
14. Tsikouras, P., Zervoudis, S., Manav, B., Tomara, E., Iatrakis, G., Romanidis, C., Bothou, A., & Galazios, G. (2016). Cervical cancer: screening, diagnosis and staging. *Journal of B.U.ON. : official journal of the Balkan Union of Oncology*, 21(2), 320–325
15. Campos NG, Burger EA, Sy S, et al. An updated natural history model of cervical cancer: derivation of model parameters. *Am J Epidemiol.* 2014;180(5):545-555. doi:10.1093/aje/kwu159
16. Nygård, J. F., Sauer, T., Skjeldestad, F. E., Skare, G. B., & Thoresen, S. Ø. (2003). CIN 2/3 and cervical cancer after an ASCUS pap smear. A 7-year, prospective study of the Norwegian population-based, coordinated screening program. *Acta cytologica*, 47(6), 991–1000. <https://doi.org/10.1159/000326673>
17. Chelimo, C., Wouldes, T. A., Cameron, L. D., & Elwood, J. M. (2013). Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. *The Journal of infection*, 66(3), 207–217. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.10.024>
18. Trimble CL, Piantadosi S, Gravitt P, et al. Spontaneous regression of high-grade cervical dysplasia: effects of human papillomavirus type and HLA phenotype. *Clin Cancer Res.* 2005;11(13):4717-4723. doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-2599
19. Vilos G. A. (1998). The history of the Papanicolaou smear and the odyssey of George and Andromache Papanicolaou. *Obstetrics and gynecology*, 91(3), 479–483. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(97\)00695-9](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(97)00695-9)
20. Vega Crespo B, Neira VA, Ortíz Segarra J, et al. Role of Self-Sampling for Cervical Cancer Screening: Diagnostic Test Properties of Three Tests for the Diagnosis of HPV in Rural Communities of Cuenca, Ecuador. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(8):4619. Published 2022 Apr 12. doi:10.3390/ijerph19084619
21. Elfström KM, Sundström K, Andersson S, et al. Increasing participation in cervical screening by targeting long-term nonattenders: Randomized health services study. *Int J Cancer.* 2019;145(11):3033-3039. doi:10.1002/ijc.32374
22. Article tools. JCO Global Oncology. <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/GO.22.00217>. Accessed November 9, 2022.
23. Arbyn M, Simon M, de Sanjosé S, et al. Accuracy and effectiveness of HPV mRNA testing in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2022 Aug;23(8):e370]. *Lancet Oncol.* 2022;23(7):950-960. doi:10.1016/S1470-2045(22)00294-7

24. Kostopoulou E, Samara M, Kollia P, et al. Different patterns of p16 immunoreactivity in cervical biopsies: correlation to lesion grade and HPV detection, with a review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2011;32(1):54-61.
25. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer*. 2009;124(3):516-520. doi:10.1002/ijc.24010
26. Jeronimo J, Castle PE, Temin S, et al. Secondary Prevention of Cervical Cancer: ASCO Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. *J Glob Oncol*. 2016;3(5):635-657. Published 2016 Oct 12. doi:10.1200/JGO.2016.006577
27. Agorastos T, Chatzistamatiou K, Tsertanidou A, et al. Implementation of HPV-based Cervical Cancer Screening Combined with Self-sampling Using a Midwifery Network Across Rural Greece: The GRECOSELF Study. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2019;12(10):701-710. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-19-0192
28. Miller MJ, Xu L, Qin J, et al. Impact of COVID-19 on Cervical Cancer Screening Rates Among Women Aged 21-65 Years in a Large Integrated Health Care System - Southern California, January 1-September 30, 2019, and January 1-September 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(4):109-113. Published 2021 Jan 29. doi:10.15585/mmwr.mm7004a1
29. Chatzistamatiou K, Vrekoussis T, Tsertanidou A, et al. Acceptability of Self-Sampling for Human Papillomavirus-Based Cervical Cancer Screening. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020;29(11):1447-1456. doi:10.1089/jwh.2019.8258
30. Malone C, Barnabas RV, Buist DSM, Tiro JA, Winer RL. Cost-effectiveness studies of HPV self-sampling: A systematic review. *Prev Med*. 2020;132:105953. doi:10.1016/j.ypmed.2019.105953
31. Shastri SS, Temin S, Almonte M, et al. Secondary Prevention of Cervical Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline Update. *JCO Glob Oncol*. 2022;(8):e2200217. doi:10.1200/GO.22.00217
32. Daponte A, Michail G, Daponte AI, Daponte N, Valasoulis G. Urine HPV in the Context of Genital and Cervical Cancer Screening-An Update of Current Literature. *Cancers (Basel)*. 2021;13(7):1640. Published 2021 Apr 1. doi:10.3390/cancers13071640
33. Lesack A, Smith LW, Racey CS, et al. Willingness to Self-Collect a Sample for HPV-Based Cervical Cancer Screening in a Well-Screened Cohort: HPV FOCAL Survey Results. *Curr Oncol*. 2022;29(6):3860-3869. Published 2022 May 26. doi:10.3390/curroncol29060308

34. Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P; Collaboration on Self-Sampling and HPV Testing. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. *BMJ*. 2018;363:k4823. Published 2018 Dec 5. doi:10.1136/bmj.k4823
35. Boggan JC, Walmer DK, Henderson G, et al. Vaginal Self-Sampling for Human Papillomavirus Infection as a Primary Cervical Cancer Screening Tool in a Haitian Population. *Sex Transm Dis*. 2015;42(11):655-659. doi:10.1097/OLQ.0000000000000345
36. Nelson EJ, Maynard BR, Loux T, Fatla J, Gordon R, Arnold LD. The acceptability of self-sampled screening for HPV DNA: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2017;93(1):56-61. doi:10.1136/sextrans-2016-052609
37. de Sanjose S, Holme F. What is needed now for successful scale-up of screening?. *Papillomavirus Res*. 2019;7:173-175. doi:10.1016/j.pvr.2019.04.011
38. Drysdale H, Marlow LA, Lim A, Sasieni P, Waller J. Self-sampling for cervical screening offered at the point of invitation: A cross-sectional study of preferences in England. *J Med Screen*. 2022;29(3):194-202. doi:10.1177/09691413221092246
39. Nguyen DTN, Simms KT, Keane A, et al. Towards the elimination of cervical cancer in low-income and lower-middle-income countries: modelled evaluation of the effectiveness and cost-effectiveness of point-of-care HPV self-collected screening and treatment in Papua New Guinea. *BMJ Glob Health*. 2022;7(3):e007380. doi:10.1136/bmjgh-2021-007380
40. Polman NJ, Ebisch RMF, Heideman DAM, et al. Performance of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples for the detection of cervical intraepithelial neoplasia of grade 2 or worse: a randomised, paired screen-positive, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(2):229-238. doi:10.1016/S1470-2045(18)30763-0
41. Tranberg M, Jensen JS, Bech BH, Andersen B. Urine collection in cervical cancer screening - analytical comparison of two HPV DNA assays. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):926. Published 2020 Dec 4. doi:10.1186/s12879-020-05663-7
42. Arbyn M, Simon M, de Sanjosé S, et al. Accuracy and effectiveness of HPV mRNA testing in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2022 Aug;23(8):e370]. *Lancet Oncol*. 2022;23(7):950-960. doi:10.1016/S1470-2045(22)00294-7

43. Yeh PT, Kennedy CE, de Vuyst H, Narasimhan M. Self-sampling for human papillomavirus (HPV) testing: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health*. 2019;4(3):e001351. Published 2019 May 14. doi:10.1136/bmjgh-2018-001351
44. Flezar MS. Urine and bladder washing cytology for detection of urothelial carcinoma: standard test with new possibilities. *Radiol Oncol*. 2010;44(4):207-214. doi:10.2478/v10019-010-0042-8
45. Daponte A, Tsezou A, Oikonomou P, et al. Use of real-time PCR to detect human papillomavirus-16 viral loads in vaginal and urine self-sampled specimens. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(6):619-621. doi:10.1111/j.1469-0691.2008.01974.x
46. Pathak N, Dodds J, Zamora J, Khan K. Accuracy of urinary human papillomavirus testing for presence of cervical HPV: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;349:g5264. Published 2014 Sep 16. doi:10.1136/bmj.g5264.
47. Cadman L, Reuter C, Jitlal M, et al. A Randomized Comparison of Different Vaginal Self-sampling Devices and Urine for Human Papillomavirus Testing-Predictors 5.1. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021;30(4):661-668. doi:10.1158/1055-9965.EPI-20-1226
48. Latsuzbaia A, Vanden Broeck D, Van Keer S, et al. Clinical Performance of the RealTime High Risk HPV Assay on Self-Collected Vaginal Samples within the VALHUDES Framework. *Microbiol Spectr*. 2022;10(5):e0163122. doi:10.1128/spectrum.01631-22
49. Cannas A, Kalunga G, Green C, et al. Implications of storing urinary DNA from different populations for molecular analyses. *PLoS One*. 2009;4(9):e6985. Published 2009 Sep 10. doi:10.1371/journal.pone.0006985
50. Hernández-López R, Hermsillo L, León-Maldonado L, et al. Performance of an affordable urine self-sampling method for human papillomavirus detection in Mexican women. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254946. Published 2021 Jul 21. doi:10.1371/journal.pone.0254946
51. Giubbi C, Martinelli M, Vallini I, et al. Human papillomavirus (HPV) detection in vaginal self-samples: evaluation of eNat® as an alternative suspension medium to ThinPrep®PreservCyt® for vaginal swabs. *Open Res Europe*; 2022. DOI: 10.12688/openreseurope.14344.1.
52. Vorsters A, Van Keer S, Biesmans S, et al. Long-Term Follow-up of HPV Infection Using Urine and Cervical Quantitative HPV DNA Testing. *Int J Mol Sci*. 2016;17(5):750. Published 2016 May 17. doi:10.3390/ijms17050750

53. van den Helder R, van Trommel NE, van Splunter AP, Lissenberg-Witte BI, Bleeker MCG, Steenbergen RDM. Methylation analysis in urine fractions for optimal CIN3 and cervical cancer detection. *Papillomavirus Res.* 2020;9:100193.
doi:10.1016/j.pvr.2020.100193
54. Valasoulis G, Koliopoulos G, Founta C, et al. Alterations in human papillomavirus-related biomarkers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2011;121(1):43-48. doi:10.1016/j.ygyno.2010.12.003
55. van den Helder R, van Trommel NE, van Splunter AP, Lissenberg-Witte BI, Bleeker MCG, Steenbergen RDM. Methylation analysis in urine fractions for optimal CIN3 and cervical cancer detection. *Papillomavirus Res.* 2020;9:100193.
doi:10.1016/j.pvr.2020.100193
56. Pattyn J, Van Keer S, Téblick L, Van Damme P, Vorsters A. Non-invasive Assessment of Vaccine-Induced HPV Antibodies via First-Void Urine. *Front Immunol.* 2020;11:1657. Published 2020 Aug 5. doi:10.3389/fimmu.2020.01657
57. Khoo SP, Lim WT, Rajasuriar R, Nasir NH, Gravitt P, Woo YL. The Acceptability and Preference of Vaginal Self-sampling for Human Papillomavirus (HPV) Testing among a Multi-ethnic Asian Female Population. *Cancer Prev Res (Phila).* 2021;14(1):105-112. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-20-0280
58. Castle PE, Schiffman M, Burk RD, et al. Restricted cross-reactivity of hybrid capture 2 with nononcogenic human papillomavirus types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(11):1394-1399.
59. Polman NJ, Haan Yde, Veldhuijzen NJ, et al. Experience with HPV self-sampling and clinician-based sampling in women attending routine cervical screening in the Netherlands. *Preventive Medicine.*
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0091743519301641>. Published May 2, 2019. Accessed November 9, 2022.
60. The improve trial: Cervical cancer screening in the Netherlands gets a boost. The IMPROVE trial: Cervical cancer screening in the Netherlands gets a boost.
<https://www.amsterdamumc.org/en/research/institutes/cancer-center-amsterdam/highlights/the-improve-trial-cervical-cancer-screening-in-the-netherlands-gets-a-boost.htm>. Accessed November 9, 2022.
61. Latsuzbaia A, Vanden Broeck D, Van Keer S, et al. Clinical Performance of the RealTime High Risk HPV Assay on Self-Collected Vaginal Samples within the VALHUDES Framework. *Microbiol Spectr.* 2022;10(5):e0163122. doi:10.1128/spectrum.01631-22

62. Giubbi C, Martinelli M, Vallini I, et al. Human papillomavirus (HPV) detection in vaginal self-samples: evaluation of eNat® as an alternative suspension medium to ThinPrep®PreservCyt® for vaginal swabs. *Open Res Europe*; 2022. DOI: 10.12688/openreseurope.14344.1.
63. Cadman L, Reuter C, Jitlal M, et al. A Randomized Comparison of Different Vaginal Self-sampling Devices and Urine for Human Papillomavirus Testing-Predictors 5.1. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021;30(4):661-668. doi:10.1158/1055-9965.EPI-20-1226
64. Yeh, P.T.; Kennedy, C.E.; De Vuyst, H.; Narasimhan, M. Self-sampling for human papillomavirus (HPV) testing: A 541 systematic review and meta-Analysis. *BMJ Glob. Health* **2019**, *4*, e001351. DOI: doi:10.1136/bmjgh-2018-001351
65. Tesfahunei, H.A.; Ghebreyesus, M.S.; Assefa, D.G.; Zeleke, E.D.; Acam, J.; Joseph, M.; Getachew, E.; Kajogoo, V.D.; 532 Bekele, D.; Manyazewal, T. Human papillomavirus self-sampling versus standard clinician-sampling for cervical 533 cancer screening in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. 534 *Infect. Agent. Cancer.* **2021**, *16(1)*: 43. DOI: 10.1186/s13027-021-00380-5; PMID: 34147103.
66. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer.* 2009;124(3):516-520. doi:10.1002/ijc.24010
67. Ma GX;Zhu L;Zhai S;Lin TR;Tan Y;Johnson C;Fang CY;Belinson JL;Wang MQ; Empowering low-income Asian American women to conduct human papillomavirus self-sampling test: A community-engaged and culturally tailored intervention. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center.* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35193408/>. Accessed November 9, 2022.
68. Howard M, Lytwyn A, Lohfeld L, Redwood-Campbell L, Fowler N, Karwalajtys T. Barriers to acceptance of self-sampling for human papillomavirus across ethnolinguistic groups of women. *Can J Public Health.* 2009;100(5):365-369. doi:10.1007/BF03405272