

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ**ΠΡΟΟΔΟΙ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ****ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΒΑΣΙΛΙΚΟΥ ΚΟΛΛΕΓΙΟΥ ΜΑΙΕΥΤΗΡΩΝ –
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΩΝ ΛΟΝΔΙΝΟΥ
ΙΟΥΝΙΟΣ 2006****I. M. Τζαφέττας, Δ. Σ. Λόβας***ΕΙΣΑΓΩΓΗ*

Η πρωταρχική δημοσίευση του Παπανικολάου τη δεκαετία του '40¹, που έδειξε ότι τα αποπίπτοντα κύτταρα του τραχήλου μπορούν να συλλεγούν, να επιστρωθούν σε αντικειμενοφόρο πλάκα, να μονιμοποιηθούν και να υποστούν χρώση, αποτέλεσε το θεμέλιο λίθο των προγραμμάτων ανίχνευσης παθολογίας τραχήλου. Η τεχνική αυτή παρέμεινε σχεδόν αναλλοίωτη μέχρι και σήμερα και χρησιμοποιείται παγκοσμίως για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του '60 έγινε προφανές ότι ένα πρόγραμμα ανίχνευσης στο γενικό πληθυσμό θα μπορούσε να ελαττώσει τόσο τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, όσο και τους σχετιζόμενους με την πάθηση αυτή θανάτους, όπως απέδειξε η πρακτική που εφαρμόστηκε για πρώτη φορά στη Βρετανική Columbia².

Το 1968 οι Junger και Wilson δημοσίευσαν μία λίστα δέκα κριτηρίων, βάσει των οποίων έπρεπε να οργανωθούν τα προγράμματα ανίχνευσης³. Ήταν εμφανές ότι η σχετική ευκολία πρόσβασης του τραχήλου, η μακροχρόνια εξέλιξη των αλλοιώσεων πριν αναπτυχθεί η νεοπλασία στον τράχηλο και οι σχετικά συντηρητικοί τρόποι αντιμετώπισης των πρόδρομων αλλοιώσεων καταδείκνυαν την εφαρμοσιμότητα των προγραμμάτων ανίχνευσης. Τέτοια προγράμματα ξεκίνησαν σε πολλές χώρες, μολονότι σε λίγες από αυτές εφαρμόστηκαν λεπτομερείς και ξεκάθαρες διαδικασίες, όπως στην Ισλανδία, Φινλανδία και Βορειοανατολική Σκωτία.

Στα τέλη της δεκαετίας του '70 μία μεγάλη αύξηση των παθολογικών κυτταρολογικών παρασκευασμάτων συνέπεσε χρονολογικά με την ανακάλυψη ότι οι προκαλούμενες από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) αλλοιώσεις, σε κυτταρικό επίπεδο μπορούσαν να είναι ορατές σε κυτταρολογικά παρασκευάσματα⁴. Τα τελευταία 25 χρόνια έχει σημειωθεί ραγδαία πρόοδος στην κατανόηση της καρκινογένεσης στον τράχηλο και η κοινώς παραδεκτή άποψη είναι ότι ο HPV αποτελεί απαραίτητο παράγοντα στην πρόκληση της νόσου. Εάν η HPV λοίμωξη είναι εμμένουσα, μπορεί να επηρεαστεί το ενδοκυτταρικό γονιδίωμα, με αποτέλεσμα την απενεργοποίηση των γονιδίων καταστολής όγκων (tumour suppression genes)⁵, την καταστολή της κυτταρικής απόπτωσης⁶, τη γενετική αστάθεια και τελικά την ανάπτυξη προκαρκινικών αλλοιώσεων. Επιπρόσθετοι τοξικοί σε γενετικό επίπεδο παράγοντες όπως το κάπνισμα, συμβάλλουν περαιτέρω στη διαδικασία της καρκινογένεσης.

Η σταδιακή αύξηση της χρήσης του τεστ Παπανικολάου μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του '70 είχε ως φυσικό επακόλουθο την αύξηση του αριθμού των παθολογικών τεστ. Αυτό με τη σειρά του αύξησε την απαίτηση για διαφορετικούς τρόπους διερεύνησης και θεραπείας των ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών του τραχήλου από την κωνοειδή εκτομή με νυστέρι, που προκαλούσε σημαντική ζημιά στον τράχηλο. Έτσι, η κολποσκόπηση έγινε ευρέως αποδεκτή και η θεραπεία με χρήση laser ή αγκύλης διαθερμίας υψηλής συχνότητας (large loop excision of the transformation zone- LLETZ) αποδείχθηκε επιτυχής. Η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου έπειτα από θεραπεία για CIN3 είναι σήμερα λιγότερο από 1% και η αντίστοιχη θνησιμότητα μικρότερη του 0,5%⁷.

Μέχρι τη δεκαετία του '80 το πρόγραμμα ανίχνευσης δεν εφαρμόζοταν συστηματικά στη Μ. Βρετανία, με αποτέλεσμα πολλές γυναίκες υψηλού κινδύνου να μη συμμετέχουν σ' αυτό. Η θνησιμότητα από καρκίνο του τραχήλου δεν είχε πρακτικά μειωθεί μέχρι και την εφαρμογή του εθνικού προγράμματος το 1988. Αρχικά το πρόγραμμα περιλάμβανε έλεγχο με τεστ Παπανικολάου ανά 3-5 χρόνια όλων των γυναικών ηλικίας 20-64 ετών (20-60 ετών στη Σκωτία). Το πρόγραμμα που εφαρμόστηκε έπρεπε συνεχώς να πληροί συγκεκριμένα επίπεδα ποιότητας στις διάφορες φάσεις του: λήψη των τεστ, κυτταρολογικός έλεγχος, κολποσκόπηση.

Οι υπεύθυνοι του προγράμματος πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στη Μ. Βρετανία έχουν εκδώσει κατά καιρούς πολλές οδηγίες⁸ που καλύπτουν όλους τους κύριους τομείς του προγράμματος, όπως η διάγνωση

των αλλοιώσεων, η αντιμετώπισή τους και ο επανέλεγχος των γυναικών. Η εφαρμογή του προγράμματος είχε ένα εκπληκτικό αποτέλεσμα όσον αφορά στη μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας: Η θνησιμότητα έχει ελαττωθεί σήμερα κατά 50% σε σχέση με το 1988^{9,10}. Υπολογίζεται ότι 2.000 γυναίκες σώζονται κάθε χρόνο, πολλές από τις οποίες είναι νεαρής ηλικίας. Το ετήσιο κόστος ύψους 130 εκατομμυρίων λιρών που στοιχίζει το πρόγραμμα πρόληψης, θεωρείται χαμηλό για τα αποτελέσματα που προσφέρει. Παρόμοια πώση στη θνησιμότητα παρατηρήθηκε στη Φινλανδία, στην Ισλανδία και στις ΗΠΑ που εφαρμόζεται το πρόγραμμα πρόληψης.

Ένα πρόγραμμα πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου, μολονότι αποτελεσματικό είναι ταυτόχρονα και περίπλοκο, αφού απαιτεί σωστή δομή της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας σε επίπεδο εργαστηριακό και παροχής γυναικολογικής φροντίδας για την αντιμετώπιση των παθολογικών κυτταρολογικών αποτελεσμάτων. Για το λόγο αυτό πολλές αναπτυσσόμενες χώρες δεν μπορούν να εφαρμόσουν ένα τέτοιο πρόγραμμα, με αποτέλεσμα την υψηλή επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου στον πληθυσμό, με περιορισμένα μέσα αντιμετώπισής του, όπως για παράδειγμα πολλές αφρικανικές χώρες που δεν παρέχουν τη δυνατότητα ακτινοθεραπείας σε ασθενείς. Η συνέπεια των παραπάνω είναι ο καρκίνος του τραχήλου να παραμένει αιτία θανάτου πολλών νεαρών γυναικών παγκοσμίως.

Μολονότι τα προγράμματα πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου δεν έχουν ποτέ αποτελέσει αντικείμενο τυχαίοποιημένων μελετών, λίγοι πλέον διαφωνούν ότι αποτελούν ένα επιτυχές μέτρο προάσπισης της δημόσιας υγείας.

ΣΗΜΕΡΙΝΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Ευαισθησία της μεθόδου

Έχει διαπιστωθεί από συστηματικές ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας ότι ο έλεγχος ρουτίνας με τεστ Παπανικολάου έχει 50-70% ευαισθησία στην ανίχνευση CIN3¹¹. Η πλειονότητα των βλαβών που δεν εντοπίζονται αφορά αποτυχία λήψης κυττάρων από την περιοχή της βλάβης. Αναπόφευκτα επίσης κάποιες περιπτώσεις αστοχίας οφείλονται στη μη διαπίστωση της βλάβης από τους κυτταρολόγους (ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα). Προκειμένου να επιτευχθεί η μέγιστη δυνατή ευαισθησία, είναι απαραίτητο να εστιαστεί η προσοχή μας στις χαμηλότερου βαθμού ανωμαλίες, οι οποίες σχετίζονται με τη χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων και με τα οριακά κυτταρολογικά αποτελέσματα (borderline cytology) που εμφανίζονται τέσσερις φορές συχνότερα από το συνδυασμό μέτριων και σοβαρών δυσκαρτωτικών αλλοιώσεων (CIN2 και CIN3). Αυτό αποτελεί μια από τις σοβαρότερες δυσκολίες στα προγράμματα πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου, δηλαδή η αντιμετώπιση των χαμηλού βαθμού αλλοιώσεων, οι οποίες έχουν πολύ χαμηλή προγνωστική αξία στην ανίχνευση ύπαρξης ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων, αλλά ταυτόχρονα σχετίζονται με ένα σημαντικό αριθμό περιπτώσεων με ύπαρξη υποκείμενων υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων.

Πληθυσμιακή κάλυψη

Η μεγαλύτερη επιτυχία στο πρόγραμμα πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου στη Μ. Βρετανία υπήρξε η αύξηση της πληθυσμιακής κάλυψης, η οποία έφτασε στο 81,2% το 2003, μολονότι ελαφρά χαμηλότερη το 2004 (80,6%). Αυτό επιτεύχθηκε εν μέρει εξαιτίας της αύξησης των αμοιβών στους παρόχους πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας (ιατρούς Γενικής Ιατρικής) στην περίπτωση που επιτύγχαναν συγκεκριμένους στόχους όσον αφορά στην κάλυψη του πληθυσμού ευθύνης τους. Σημαντικότερο ρόλο φαίνεται, όμως, να έπαιξε η εφαρμογή ενός κεντρικού μηχανοργανωμένου προγράμματος κλήσης και επανάκλησης των γυναικών για τεστ Παπανικολάου, όπως επίσης και η βελτίωση της πληροφόρησης του γυναικείου πληθυσμού. Υπάρχουν πληθυσμιακές ομάδες γυναικών που δε συμμετέχουν στο πρόγραμμα, όπως για παράδειγμα κάποιες που ανήκουν σε συγκεκριμένες εθνικές μειονότητες ή γυναίκες που επιλέγουν συνειδητά να μη συμμετέχουν. Ένας σημαντικός αριθμός γυναικών που τελικά εμφανίζουν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας αφορά γυναίκες που δεν ελέγχονται συστηματικά. Χρειάζεται επιπρόσθετη προσπάθεια για να πειστούν αυτές οι γυναίκες ότι ο έλεγχος σώζει ζωές.

Δυνατότητες του προγράμματος πρόληψης της Μ. Βρετανίας

Υπάρχουν ελλείψεις κυτταρολόγων, βοηθών κυτταρολόγων και επιστημόνων βιοϊατρικής, που έχουν ως αποτέλεσμα να καθίσταται χρονοβόρα η διαδικασία παράδοσης των αποτελεσμάτων. Η κυτταρολογία υγρής φάσης (liquid based cytology) έχει βελτιώσει την κατάσταση, λόγω τη ελάττωσης του αριθμού των μη ικανοποιητικών δειγμάτων. Αποτελεί ειρωνεία το γεγονός ότι το πρόγραμμα πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου, που αποδεδειγμένα σώζει ζωές, έχει δεχτεί συνεχή κριτική για πολλά χρόνια. Έχουν συχνά δημοσιευτεί στον τύπο περιπτώσεις γυναικών που συμμετείχαν στο πρόγραμμα και τελικά εμφάνισαν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σαν ένδειξη αποτυχίας του προγράμματος. Είναι απαραίτητο να γίνει κατανοητό από τον κόσμο ότι η εφαρμογή του προγράμματος δεν μπορεί να εξαλείψει τον καρκίνο του τραχήλου και σ' αυτό τον τομέα εστιάζεται το πρόγραμμα ενημέρωσης του κοινού που εφαρμόζεται σήμερα.

ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ**Κυτταρολογία υγρής φάσης**

Η κυτταρολογία υγρής φάσης αναφέρεται στο διάλυμα ενός υγρού μέσου που εμπεριέχει τα κύτταρα που έχουν ληφθεί από τον τραχήλο, σε αντίθεση με τη συμβατική κυτταρολογία που αφορά επίστρωση των κυττάρων σε αντικειμενοφόρο πλάκα. Το κυτταρικό διάλυμα αναρροφάται μέσω ενός φίλτρου και το λεπτό στρώμα που προκύπτει επιστρώνεται σε αντικειμενοφόρο πλάκα. Με την τεχνολογία αυτή παραλαμβάνονται καθαρότερα παρασκευάσματα, που είναι ευκολότερο να αναλυθούν. Προκειμένου να εκτιμηθεί η απόδοση της μεθόδου αυτής, έχει διενεργηθεί πλήθος προκαταρκτικών μελετών με τη χρηματοδότηση του Εθνικού Συστήματος Υγείας της Μ. Βρετανίας. Τα συμπεράσματα των παραπάνω μελετών ήταν ότι η εφαρμογή της κυτταρολογίας υγρής φάσης μπορεί να ελαττώσει τον αριθμό των μη ικανοποιητικών δειγμάτων μέχρι και κατά 80%, τα κυτταρολογικά εργαστήρια μπορούν να τα επεξεργαστούν ταχύτερα και μολονότι το κόστος ανά δείγμα είναι μεγαλύτερο, συνολικά η κυτταρολογία υγρής φάσεως κοστίζει λιγότερο από τη συμβατική. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα την εφαρμογή της μεθόδου αυτής σε όλη την επικράτεια από το 2003¹².

Ηλικιακή κάλυψη και συχνότητα έλεγχου των γυναικών που συμμετέχουν στο πρόγραμμα πρόληψης

Η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου είναι εξαιρετικά χαμηλή σε γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 25 ετών. Στη Μ. Βρετανία ανακοινώνονται λιγότερες από 40 περιπτώσεις κάθε χρόνο. Κάποιοι από αυτούς τους όγκους πιθανότατα δεν μπορούν να ανιχνευθούν και ο προσδιορισμός των προϋπαρχουσών δυσκαρωτωτικών αλλοιώσεων θα απαιτούσε εκτεταμένο έλεγχο όλων των κοριτσιών εφηβικής ηλικίας. Αυτό, όμως, δεν είναι λογικό να γίνει. Κατά το διάστημα 2002-2003 διενεργήθηκαν 450.000 τεστ Παπανικολάου σε γυναίκες μικρότερης των 25 ετών, με κίνδυνο να προκληθούν μεγαλύτερα προβλήματα από όσα επιχειρήθηκε να προληφθούν στις γυναίκες αυτές εξαιτίας της «υπερ-θεραπείας» των χαμηλού βαθμού αλλοιώσεων. Κάθε χρόνο ανιχνεύονται 3.000 περιπτώσεις CIN3 σε γυναίκες κάτω των 25 ετών, αλλά οι βλάβες αυτές δεν εξελίσσονται ραγδαία σε καρκίνο και μπορούν να ανιχνευθούν στην ηλικία των 25. Μία δημοσίευση του 2003 κατέδειξε ότι ο προληπτικός έλεγχος γυναικών κάτω των 25 ετών δεν συμφέρει όσον αφορά στο κόστος (cost effective), στη μείωση των θανάτων από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας¹³. Στην ίδια δημοσίευση αναφέρεται ότι προκειμένου να είναι αποτελεσματικός ο προληπτικός έλεγχος των νεαρών γυναικών, αυτός θα πρέπει να διενεργείται συχνότερα. Για το λόγο αυτό στο καινούργιο πρόγραμμα πρόληψης ο έλεγχος γίνεται ανά τριετία μέχρι την ηλικία των 50 και από εκεί και έπειτα ανά πενταετία μέχρι την ηλικία των 64 ετών, αφού αυτό θεωρείται επαρκές, μιας και οι περισσότερες περιπτώσεις CIN θα έχουν προληφθεί με τον προγενέστερο έλεγχο.

Χρήση HPV υβριδισμού στις κυτταρολογικές αλλοιώσεις οριακής κακοήθειας

Έχει πραγματοποιηθεί εκτεταμένη έρευνα την τελευταία πενταετία, στην προσπάθεια να αποσαφηνιστεί ο ρόλος του HPV υβριδισμού στο πρόγραμμα πρόληψης του τραχήλου της μήτρας. Η πιο αποτελεσματική εφαρμογή που έχει αποσαφηνιστεί μέχρι σήμερα είναι στην προσπάθεια διαχωρισμού του μεγάλου αριθμού περιπτώσεων γυναικών με κυτταρολογικές αλλοιώσεις οριακής κακοήθειας, σε εκείνες που έχουν μεγάλο κίνδυνο εμφάνισης υψηλού βαθμού κυτταρολογικών αλλοιώσεων από εκείνες που έχουν αντίστοιχα χαμηλό κίνδυνο. Ένας αριθμός μελετών έχει δείξει ότι η αρνητική προγνωστική αξία του αρνητικού ελέγχου για HPV είναι πολύ υψηλή, ενώ η θετική προγνωστική αξία του θετικού ελέγχου για HPV μπορεί να ευνοήσει την πιο πρόωμη χρήση της διαγνωστικής κολποσκοπησης, αποφεύγοντας τη σπατάλη χρόνου για επανάληψη του κυτταρολογικού ελέγχου¹⁴. Μια πρόσφατη μετά-ανάλυση έδειξε ότι ο HPV υβριδισμός αυξάνει την ευαισθησία του κυτταρολογικού ελέγχου και αυτό μπορεί να βοηθήσει στο να είμαστε πιο σίγουροι στη διάγνωση περιπτώσεων CIN σε γυναίκες που ελέγχονται για πρώτη φορά στην ηλικία των 25 ετών. Υπάρχουν σε εξέλιξη μελέτες κυτταρολογίας υγρής φάσης με αυτόματο HPV υβριδισμό σε περιπτώσεις οριακών κυτταρολογικών αλλοιώσεων, των οποίων τα αποτελέσματα αναμένεται να ανακοινωθούν σύντομα. Τα δυνητικά οφέλη περιλαμβάνουν τη μείωση του αριθμού των κυτταρολογικών επανελέγχων, την αποφυγή λαθών από τους επανελέγχους και την αύξηση της ευαισθησίας ανίχνευσης υποκείμενων υψηλού βαθμού αλλοιώσεων με την χρήση της διαγνωστικής κολποσκοπησης σε πιο πρόωμο στάδιο. Η παραπάνω τακτική μπορεί να απαιτεί μεγαλύτερες δαπάνες, αλλά θα τελεσφορούσε οικονομικά, αφού οι γυναίκες με αρνητικές για HPV οριακές κυτταρολογικές αλλοιώσεις θα επέστρεφαν στο πρόγραμμα ελέγχου ρουτίνας.

ΒΡΑΧΥ- ΚΑΙ ΜΕΣΟΠΡΟΘΕΣΜΑ ΠΕΔΙΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΥ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΟΣ**Αυτοματοποίηση του ελέγχου των κυτταρολογικών παρασκευασμάτων**

Έχει αναπτυχθεί τεχνολογικά με τη χρήση μικροσκοπίου καθοδηγούμενο από υπολογιστή, ο αυτόματος έλεγχος των κυτταρολογικών παρασκευασμάτων, με ταυτόχρονο διαχωρισμό των ανώμαλων παρασκευασμάτων, τα

οποία στη συνέχεια προωθούνται στον κυτταρολόγο για πιο ενδελεχή έλεγχο. Μια άλλη εξέλιξη περιλαμβάνει ένα μοντέλο αυτόματου ελέγχου και με τη χρήση υπολογιστικών αλγορίθμων το 25% των λιγότερο παθολογικών παρασκευασμάτων διαγιγνώσκονται ως αρνητικά, χωρίς να ελέγχονται από κυτταρολόγο. Οι τεχνολογίες αυτές είναι εγκεκριμένες από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων στις ΗΠΑ. Η παραπάνω τεχνολογία έχει τη δυνατότητα να κάνει τον προληπτικό έλεγχο πιο αποτελεσματικό, κάτι που είναι σαφώς επιθυμητό, δεδομένης της πίεσης που υφίστανται τα κυτταρολογικά εργαστήρια στην επάνδρωση με προσωπικό.

HPV υβριδισμός

Ο HPV υβριδισμός μπορεί επίσης να παίζει ένα ρόλο κλειδί στο πρωτοβάθμιο πρόγραμμα πρόληψης του τραχήλου της μήτρας, όχι μόνο επειδή οι γυναίκες οι οποίες ελέγχονται ως HPV αρνητικές έχουν πολύ χαμηλό κίνδυνο υψηλού βαθμού κυτταρολογικών αλλοιώσεων, αλλά και γιατί τα θετικά αποτελέσματα έχουν υψηλή ευαισθησία στην ανίχνευση υψηλού βαθμού αλλοιώσεων. Ανασπόμενα η εξειδίκευση της εξέτασης είναι σχετικά χαμηλή, ειδικά σε πολύ νεαρές γυναίκες, στις οποίες η λοίμωξη από HPV είναι συχνή. Για παράδειγμα το 20% των γυναικών ηλικίας 25-30 ετών μπορεί να είναι HPV θετικές. Μερικοί προτείνουν ένα μοντέλο προληπτικού ελέγχου με τη χρήση του HPV test ως κύρια εξέταση και εν συνεχεία κυτταρολογικό έλεγχο του τραχήλου στις γυναίκες που είναι HPV θετικές. Ένα θέμα που πρέπει να αναδειχθεί είναι οι πιθανές ψυχολογικές και ψυχοσεξουαλικές παρενέργειες που μπορεί να έχει ο HPV έλεγχος σε μερικές γυναίκες. Ο ρόλος του HPV ελέγχου στα πρωτοβάθμια προγράμματα πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας αποτελεί αντικείμενο πολλών μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών που διεξάγονται αυτό τον καιρό σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες, τα αποτελέσματα των οποίων αναμένονται με μεγάλο ενδιαφέρον τα επόμενα 3-4 χρόνια.

Δείκτες του κυτταρικού κύκλου

Μια άλλη προσέγγιση που μελετάται είναι η αντικατάσταση της μορφολογικής κυτταρολογίας με τον προσδιορισμό μοριακών δεικτών του κυτταρικού κύκλου με ανοσοϊστοχημικές τεχνικές. Ένας τέτοιος δείκτης θα μπορούσε να εκμεταλλευτεί τον αυτοματοποιημένο έλεγχο κι έτσι να αποφευχθούν οι αντικρουόμενες επιπρόσθετες πληροφορίες που απορρέουν από τον HPV έλεγχο. Η πρόκληση σε μια μέθοδο χρήσης τέτοιων δεικτών θα ήταν η επίτευξη της απαιτούμενης ευαισθησίας, διατηρώντας ταυτόχρονα την εξειδίκευση σε αποδεκτά επίπεδα. Αυτό δεν είναι και τόσο απλό. Έχει προταθεί μια πληθώρα υποψήφιων δεικτών όπως ο P16, αλλά κανένας δεν έχει μελετηθεί σε ένα πρωτοβάθμιο πρόγραμμα πρόληψης, όπου το πολύ μικρό ποσοστό εμφάνισης υψηλού βαθμού αλλοιώσεων είναι μια μεγάλη πρόκληση.

Προφυλακτικά εμβόλια

Το ιδανικό σενάριο θα ήταν η ανάπτυξη προγραμματίων προφυλακτικού εμβολιασμού, τα οποία θα αφορούσαν νεαρές εφήβους χωρίς σεξουαλικές σχέσεις, εμποδίζοντας με αυτό τον τρόπο τη λοίμωξη από τον HPV και την επακόλουθη παθολογία του τραχήλου. Τέτοια εμβόλια εξελίσσονται και οι πρώτες ενδείξεις από τη χρήση τους είναι ενθαρρυντικές. Μελέτες με μεγάλο αριθμό γυναικών που συμμετέχουν βρίσκονται σε εξέλιξη¹⁵⁻¹⁷. Τα ακανθώδη ζητήματα που παραμένουν είναι η διάρκεια της προστασίας που τα εμβόλια παρέχουν, η αποδοχή από την κοινωνία και η ανάγκη προστασίας εναντίον πολλών στελεχών του HPV, πέραν του σχετικά υψηλού κόστους. Παρά την εφαρμογή ενός τέτοιου προγράμματος, οι γυναίκες που βρίσκονται σήμερα ανάμεσα στην εφηβεία και την ηλικία των 64 ετών και έχουν HPV λοίμωξη θα χρειαστεί να ενταχθούν σε κάποιο πρόγραμμα πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας έως ότου βρεθεί ο τρόπος εκρίζωσης του HPV. Επιπρόσθετα, γυναίκες που έχουν εμβολιαστεί ενάντια στα στελέχη 16 και 18 του HPV μπορεί να μολυνθούν από άλλα ογκογόνα στελέχη του ιού. Μπορεί να χρειαστεί οι εμβολιασθείσες γυναίκες να ελέγχονται για HPV λοίμωξη στην ηλικία εισόδου, στο πρόγραμμα πρόληψης και εάν βρίσκονται θετικές ν' ακολουθεί κυτταρολογικός έλεγχος του τραχήλου της μήτρας. Τα προγράμματα πρόληψης θα συνεχίσουν να εφαρμόζονται παράλληλα για τις γυναίκες που δεν θα έχουν εμβολιαστεί.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Το πρόγραμμα πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας έχει σημειώσει αλματώδη πρόοδο και συνεχίζει να ενσωματώνει αποδεδειγμένα ωφέλιμες νέες εξελίξεις. Η μεγάλη προσπάθεια οδήγησε στη δημιουργία ενός προγράμματος υψηλής ποιότητας, που από μερικούς θεωρείται ως το καλύτερο παγκοσμίως, δίνοντας πρόσβαση σε αυτό σε όλες τις γυναίκες, μολονότι ένας σημαντικός αριθμός δε συμμετέχει σε αυτό. Φαίνεται πιθανό ότι παρόλα τα προγράμματα εμβολιασμού που θα εφαρμοστούν την επόμενη δεκαετία, το πρόγραμμα πρόληψης θα είναι χρήσιμο για πολλές δεκαετίες ακόμη.

Με την έγκριση του Βασιλικού Κολεγίου Μαιευτήρων - Γυναικολόγων του Λονδίνου για την αντιπροσωπεία του σε Ελλάδα και Κύπρο (RCOG – Hellenic Representative Committee).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1941; 42:193–206.
2. Fidler HK, Boyes DA, Worth AJ. Cervical cancer detection in British Columbia – a progress report. *J Obstet Gynaecol Br Common* 1968; 75:392–404.
3. Wilson JMG, Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease. WHO Public Paper 34. Geneva: WHO 1968.
4. Meisels A, Fortin R. Condylomatous lesions of the cervix and vagina. I. Cytologic patterns. *Acta Cytol* 1976; 20:505–9.
5. Boyer SN, Wazer DE, Band V. E7 protein of human papillomavirus-16 induces degradation of retinoblastoma protein through the ubiquitin–proteasome pathway. *Cancer Res* 1996; 56:4620–4.
6. Schefner M, Werness B, Huibregtse JM, Levine AJ, Howley PM. The E6 oncoprotein encoded by HPV 16 and 18 promotes degradation of p53. *Cell* 1990; 63:1129–36.
7. Soutter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A, Monaghan JM, Duncan ID, Paraskeivaidis E, et al. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1997; 349:978–80.
8. Luesley DM, Leeson SC, editors. Colposcopy and Programme Management: Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. NHSCSP Publication No 20. Sheffield: NHS Cancer Screening Programme; 2004 [www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/nhscsp20.pdf].
9. Peto J, Gillham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* 2004; 362:249–56.
10. Cancer Research UK website [<http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/cervix/mortality/>].
11. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselbad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132:810–19.
12. National Institute of Clinical Excellence. Guidance on the Use of Liquid-based Cytology for Cervical Screening. Technology Appraisal 69. London: NICE 2003 [www.nice.org.uk/page.aspx?o=TA069guidance].
13. Sasieni P, Adams J, Cuzick J. Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. *Br J Cancer* 2003; 89:88–93.
14. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, Sherman ME, Shieh-Ngai J, Kurman RJ, et al. Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 1999; 281:1605–10.
15. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347:1645–51.
16. Harper DM, Franco E, Wheeler CM, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:1757–65.
17. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6:271–8.

I. Μ. Τζαφέττας, MD, FRCOG

Δ. Σ. Δόβας, MD, DFFP

Β' Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική

Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης