



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ**

**“ΥΣΤΕΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΕΝΔΟΤΡΑΧΗΛΟΥ
ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ CIN”**

**ΑΝΑΦΟΡΙΔΟΥ ΜΑΡΙΑ- ΕΥΓΕΝΙΑ
ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2024



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ**

**“ΥΣΤΕΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΕΝΔΟΤΡΑΧΗΛΟΥ
ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ CIN”**

**ΑΝΑΦΟΡΙΔΟΥ ΜΑΡΙΑ- ΕΥΓΕΝΙΑ
ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2024

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

Ημερομηνία αίτησης της κας Αναφορίδου Μαρίας Ευγενίας: 12-6-2014

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 766^α/10-7-2014

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Παρασκευαΐδης Ευάγγελος, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας

Μέλη:

Πασχόπουλος Μηνάς, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας

Ναυρόζογλου Ιορδάνης, Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στη Γυναικολογική Ογκολογία και Παθολογία του Μαστού

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 25-7-2014

«Υστεροσκοπική διαφοροποίηση του ενδοτραχήλου μετά από θεραπεία CIN»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 1027^α/27-9-2022

1. Παρασκευαΐδης Ευάγγελος, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Πασχόπουλος Μηνάς, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Ναυρόζογλου Ιορδάνης, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στη Γυναικολογική Ογκολογία και Παθολογία του Μαστού του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Ζηκόπουλος Κωνσταντίνος, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Σοφικίτης Νικόλαος, Καθηγητής Ουρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Μπαλτογιάννης Δημήτριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ουρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Τζίμας Πέτρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ανασυγκρότηση Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής: 1089^α/19-3-2024

1. Παρασκευαΐδης Ευάγγελος, Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Πασχόπουλος Μηνάς, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Ναυρόζογλου Ιορδάνης, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στη Γυναικολογική Ογκολογία και Παθολογία του Μαστού του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Βατοπούλου-Βουγιούκα Αναστασία, Επίκουρη Καθηγήτρια Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στην Παιδική και Εφηβική Γυναικολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Σοφικίτης Νικόλαος, Καθηγητής Ουρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Γκρόζου Φανή, Επίκουρη Καθηγήτρια Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στη Γυναικολογική Ενδοσκόπηση του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Σκέντου Χαρίκλεια, Επίκουρη Καθηγήτρια Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στην Εμβρυομητρική Ιατρική του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 16-5-2024

Ιωάννινα 13-6-2024

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Σπυρίδων Κονιτσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

Αικατερίνη Λαγού

Στους γονείς μου
και στις αδελφές μου

Στον σύζυγο
και τα παιδιά μου

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Αντικείμενο μελέτης στην παρούσα διδακτορική διατριβή είναι η υστεροσκοπική διαφοροποίηση του ενδοτραχήλου μετά από αφαιρετική θεραπεία λόγω υψηλόβαθμων ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας σε άτοκες γυναίκες αλλά και σε γυναίκες που είχαν ένα τοκετό και επιθυμούσαν μελλοντική κύηση μετά την επέμβαση. Επιπλέον μελετήσαμε το εξατομικευμένο ποσοστό του τραχήλου τη μήτρας που αφαιρέθηκε στις γυναίκες αυτές και πώς αυτό μπορεί να επηρεάσει την έκβαση μελλοντικής κύησης.

Αποτελεί μέρος της ευρύτερης έρευνας και συνέχεια στον άξονα, στον οποίο εστιάζεται η ομάδα μελέτης, με επικεφαλής τον καθηγητή κ. Ευάγγελο Παρασκευαΐδη.

Η έρευνα, που παρουσιάζεται στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε στο Ιατρείο Παθολογίας Τραχήλου και Κολποσκόπησης της Μαιευτικής - Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, με επιβλέποντα καθηγητή τον κ. Ευάγγελο Παρασκευαΐδη.

Η αρχική υπόθεση της έρευνας είναι ότι οι γυναίκες που υποβάλλονται σε αφαιρετική θεραπεία, λόγω υψηλόβαθμων ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας, είναι πιθανό να παρουσιάσουν αυξημένο κίνδυνο μαιευτικών επιπλοκών σε μια μελλοντική κύηση. Αρκετές δημοσιεύσεις από την ερευνητική ομάδα καταλήγουν σε ευρήματα που δείχνουν ότι στις γυναίκες, στις οποίες υποβάλλεται η αφαιρετική θεραπεία, ελλοχεύει ο κίνδυνος αποβολών, προωρότητας, βαριάς προωρότητας και περιγεννητικής θνησιμότητας (1-4).

Τα δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία καταδεικνύουν πως ο κίνδυνος για μελλοντική προωρότητα βρίσκεται σε άμεση σχέση με τον τύπο της αφαιρετικής θεραπείας. Πιο συγκεκριμένα, θεραπείες που οδηγούν σε αφαίρεση περισσότερου τραχηλικού ιστού, φαίνεται ότι αυξάνουν πολύ περισσότερο τον κίνδυνο αυτό, σε σύγκριση με εκείνες που, κατά κανόνα, αφαιρούν λιγότερο.(5) Πολλοί συγγραφείς, συνέδεσαν τον κίνδυνο με το μήκος, το βάθος και τον όγκο του κώνου που αφαιρείται, το οποίο επιβεβαιώνεται από την μετα- ανάλυση της κ. Κύργιου και συνεργατών που συμπεριέλαβε δεδομένα σχετικά με το βάθος εκτομής και έδειξε αυξημένο κίνδυνο προωρότητας όταν το βάθος εκτομής ξεπερνά τα 10mm. Επιπλέον, αναδρομικές μελέτες έδειξαν ότι η αύξηση του βάθους εκτομής πάνω από ένα κρίσιμο όριο (>20mm) οδηγεί σε κατακόρυφη αύξηση των ποσοστών προωρότητας (6,7). Η διαπίστωση αυτή αποτέλεσε αφορμή για το ενδιαφέρον στο σχεδιασμό τη μελέτης αυτής, μας ώθησε στον παρακάτω συλλογισμό για το επόμενο

βήμα. Πλέον γνωρίζουμε ότι ο όγκος του τραχήλου και το μήκος του τραχήλου της μήτρας, διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των γυναικών. Παρόμοιοι σε όγκο κώνοι που αφαιρέθηκαν κατά την θεραπεία, αντιπροσωπεύουν διαφορετικά ποσοστά εκτομής σε σχέση με το συνολικό όγκο του τραχήλου σε διαφορετικές γυναίκες (8,9). Επομένως, ίσως η βαρύτητα των δυσμενών μαιευτικών επιπλοκών να σχετίζεται περισσότερο με το ποσοστό της αφαίρεσης του τραχήλου, εξατομικευμένα για την κάθε γυναίκα, από ό,τι με τον όγκο του κώνου ή το βάθος της εκτομής, μεμονωμένα.

Προκειμένου να υπολογιστεί το ποσοστό αφαίρεσης του τραχήλου, μετρήσαμε τον όγκο του τραχήλου της μήτρας πριν την επέμβαση υπερηχογραφικά και τον όγκο του κώνου που αφαιρέθηκε, σύμφωνα με την Αρχή του Αρχιμήδη. Έπειτα υπολογίσαμε το ποσοστό του τραχήλου που αφαιρέθηκε εξατομικευμένα. Η υπόθεση ότι είναι πιθανό η ανάπλαση του τραχήλου να μην έχει παρόμοια ποιότητα στο σύνολο των γυναικών μάς οδήγησε στην απόφαση να πραγματοποιηθεί η υστεροσκόπηση έξι μήνες μετά την επέμβαση.

Η μελέτη αποτελείται από δυο μέρη, το γενικό και το ειδικό.

Το γενικό μέρος περιλαμβάνει έντεκα κεφάλαια. Στο πρώτο κεφάλαιο παρουσιάζονται συνοπτικά γενικές γνώσεις σχετικά με τον ιό των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων, η ιστορική αναδρομή του ιού, η ονοματολογία και η ταξινόμηση των HPV γονότυπων, καθώς επίσης η δομή του ιού και η βιολογία της HPV λοίμωξης. Στο δεύτερο κεφάλαιο παρουσιάζεται, συνοπτικά επίσης, η φυσική ιστορία της λοίμωξης από τον ιό των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων. Στο τρίτο κεφάλαιο επιγραμματικά περιγράφεται σε μοριακό επίπεδο η διαδικασία καρκινογένεσης σχετιζόμενων με τον ιό των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων. Στο τέταρτο κεφάλαιο παρουσιάζονται γενικά και στατιστικά στοιχεία σχετικά με την επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Στο πέμπτο κεφάλαιο περιγράφεται η ταξινόμηση των προκαρκινικών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας. Στο έκτο κεφάλαιο παρουσιάζονται με σχετική λεπτομέρεια η πρωτογενής και η δευτερογενής πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας καθώς επίσης και τα διαγνωστικά εργαλεία που διαθέτουμε. Στο έβδομο κεφάλαιο περιγράφονται αναλυτικά οι μέθοδοι θεραπείας των ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας. Το όγδοο κεφάλαιο αναφέρεται στην αναγέννηση του τραχήλου της μήτρας μετά από αφαιρετικές θεραπείες λόγω υψηλόβαθμων αλλοιώσεων από τον ιό των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων. Στο ένατο κεφάλαιο παρουσιάζονται τόσο οι άμεσες, όσο και οι έμμεσες επιπλοκές μετά από αφαιρετικές θεραπείες λόγω της HPV λοίμωξης, οι επιπτώσεις στη

γονιμότητα και η έκβαση μελλοντικής κύησης. Το δέκατο κεφάλαιο περιγράφει τους πιθανούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς των απότερων μαιευτικών επιπλοκών μετά από αφαιρετικές θεραπείες και τις νεότερες μελέτες των επιστημών. Το γενικό μέρος ολοκληρώνεται με την περιγραφή των απεικονιστικών εξετάσεων που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη αυτή.

Το ειδικό μέρος περιλαμβάνει πέντε κεφάλαια. Το πρώτο κεφάλαιο περιέχει περιγραφικά στοιχεία του θέματος της μελέτης. Στο δεύτερο κεφάλαιο παρουσιάζεται αναλυτικά ο σκοπός την μελέτης. Στο τρίτο κεφάλαιο περιγράφονται ο σχεδιασμός και τα βήματα που ακολουθήθηκαν στην μελέτη. Στο τέταρτο κεφάλαιο παρουσιάζονται αναλυτικά τα αποτελέσματα της μελέτης. Στο πέμπτο και τελευταίο κεφάλαιο αυτής της ενότητας αναπτύσσεται η συζήτηση και τα συμπεράσματα που προέκυψαν.

Ολοκληρώνοντας τη διδακτορική μου διατριβή θεωρώ υποχρέωσή μου και αισθάνομαι βαθύτατα την επιθυμία να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στους καθηγητές και μέλη της τριμελούς επιτροπής, οι οποίοι με βοήθησαν ποικιλοτρόπως στην ολοκλήρωση της διδακτορικής διατριβής. Ήταν μεγάλη τιμή για μένα να συνεργαστώ μαζί τους και να αποκομίσω από τη συνεργασία μας πολλαπλά οφέλη.

Θα ήθελα, καταρχάς, να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στον επιβλέποντα Καθηγητή Μαιευτικής -Γυναικολογίας στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Ευάγγελο Παρασκευαΐδη, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, αναθέτοντάς μου την έρευνα αυτή. Οι γνώσεις του, η αμέριστη καθοδήγηση και η υπομονή ήταν πολύ σημαντικές από το αρχικό στάδιο μέχρι την ολοκλήρωση της διδακτορικής μου διατριβής. Αισθάνομαι ακόμη την ανάγκη, να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου για τη διαρκή και γενναιόδωρη συνδρομή του στην εκπαίδευσή μου, την επιστημονική μου κατάρτιση και την επαγγελματική μου σταδιοδρομία.

Θα ήθελα, επίσης, να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στον Καθηγητή Μαιευτικής - Γυναικολογίας στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και Διευθυντή της Μαιευτικής - Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων κ. Πασχόπουλο Μηνά. Η συμβολή του ήταν ουσιαστική, κυρίως για την εκπαίδευση και διεκπεραίωση των υστεροσκοπήσεων που πραγματοποιήθηκαν, χωρίς τις οποίες δε θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωση της διδακτορικής μου διατριβής. Επίσης, για την υποστήριξη του με ιδιαίτερη προθυμία, προσφέροντας μου τις χρήσιμες συμβουλές και τις εποικοδομητικές παρατηρήσεις, καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Επιπροσθέτως, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στον Καθηγητή Μαιευτικής - Γυναικολογίας με έμφαση στη Γυναικολογική Ογκολογία και Παθολογία του Μαστού, στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Ναυρόζογλου Ιορδάνη για την αμέριστη συμπαράσταση, τις πολύτιμες συμβουλές και παρατηρήσεις που μου προσέφερε σε όλα τα στάδια που μεσολάβησαν μέχρι την ολοκλήρωση της διδακτορικής μου διατριβής. Επίσης, για τα πολύτιμα σχόλια και τις καταλυτικές υποδείξεις του στην κριτική ανάλυση των ευρημάτων, όπως και την ενθάρρυνση για την ολοκλήρωση της μελέτης στις αλλεπάλληλες επιστημονικές συναντήσεις και τις γόνιμες συζητήσεις που είχα μαζί του.

Θα ήθελα, επιπλέον, να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όλο το προσωπικό των κλινικών, των εξωτερικών και ειδικών ιατρείων της Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων τα οποία με βοήθησαν, ποικιλοτρόπως καθ' όλη τη διάρκεια της έρευνας, ώστε να ολοκληρωθεί η παρούσα μελέτη. Θέλω ακόμη να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην κ. Μαρία Κύργιου, Καθηγήτρια Μαιευτικής - Γυναικολογίας στην Ιατρική Σχολή του Imperial College του Λονδίνου. Η βοήθειά της στην πραγματοποίηση της έρευνας, με την εμπειρία και τη γνώση της πάνω στο αντικείμενο της παθολογίας τραχήλου, υπήρξε καθοριστική.

Επιθυμώ επίσης να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της Επταμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: τον κ. Νικόλαο Σοφικίτη, Καθηγητή Ουρολογίας του Π. Ι, την κ. Αναστασία Βατοπούλου, Επ. Καθηγήτρια Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Π. Ι, την κ. Φανή Γκρόζου, Επ. Καθηγήτρια Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Π. Ι. και την κ. Χαρίκλεια Σκέντου, Επ. Καθηγήτρια Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Π. Ι. για τις εποικοδομητικές παρατηρήσεις τους. Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου σε όλες τις γυναίκες που δέχτηκαν να συμμετάσχουν στην έρευνα για την εκπόνηση της διδακτορικής μου διατριβής. Η επιστήμη θα προχωρά όσο υπάρχουν άνθρωποι που δέχονται εθελοντικά να συμμετέχουν σε έρευνες και να υποστούν την όποια ταλαιπωρία, προκειμένου να προκύψουν επιστημονικά δεδομένα που πιθανώς να ωφελήσουν γυναίκες με παρόμοια προβλήματα στο μέλλον.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένειά μου, στην οποία οφείλω πολλά. Με τη βοήθεια, τη συμπαράσταση και την κατανόηση στην προσπάθειά μου με βοήθησαν να ανταπεξέλθω στις υποχρεώσεις μου σε όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διδακτορικής μου διατριβής.

Πίνακας περιεχομένων

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	1
I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	7
Κεφάλαιο 1	9
Ο ΙΟΣ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΘΗΛΩΜΑΤΩΝ-HPV	9
1.1.Ιστορική αναδρομή.....	9
1.2.Ονοματολογία και ταξινόμηση.....	10
1.3.Δομή και γενωμική οργάνωση του HPV	11
1.4.Βιολογία της HPV λοίμωξης.....	13
Κεφάλαιο 2.....	15
ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ HPV ΛΟΙΜΩΣΗΣ	15
2.1. Μολυσματικός κύκλος του ιού των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων.....	15
2.2. Φυσική πορεία της HPV λοίμωξης.....	17
Κεφάλαιο 3.....	19
ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ	19
Κεφάλαιο 4.....	22
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ	22
Κεφάλαιο 5.....	24
ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ 24	
5.1. Ταξινόμηση πλακώδους ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης κατά Bethesda 2014.....	26
Κεφάλαιο 6.....	30
ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ	30
6.1. Πρωτογενής πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας	30
6.2. Δευτερογενής πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.....	35
6.3. Τεχνικές μοριακής βιολογίας.....	37
6.4. Κολποσκόπηση.....	43
Κεφάλαιο 7.....	45
ΜΕΘΟΔΟΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΕΝΔΟΕΠΙΘΗΛΙΑΚΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ	45
7.1. Κωνοειδής εκτομή με νυστέρι-Cold Knife Conization	46
7.2. Κωνοειδής εκτομή με Laser- Laser Conization.....	46
7.3. Η ευρεία εκτομή της ζώνης μετάπτωσης με αγκύλη διαθερμία-LLETZ/LEEP	47
7.4. Εξάχνωση με χρήση Laser- Laser ablation.....	47
7.5. Κρυοθεραπεία- Cryotherapy	48
Κεφάλαιο 8.....	49
ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ	49

Κεφάλαιο 9.....	53
ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	53
9.1. Άμεσες επιπλοκές.....	53
9.2. Απώτερες επιπλοκές.....	53
Κεφάλαιο 10	56
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΠΩΤΕΡΩΝ ΜΑΙΕΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ	56
10.1. Τραχηλική βλέννα	56
10.2. Κολπική Λοίμωξη.....	57
10.3. HPV λοίμωξη- μικροβίωμα.....	57
10.4. Χρόνος σύλληψης μετά από κωνοειδή εκτομή	59
10.5. Ο ρόλος του μήκους και του όγκου του αφαιρεθέντος κώνου	59
Κεφάλαιο 11	61
ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ	61
11.1. Υστεροσκόπηση	61
11.2. Υπέρηχος ως μέσο μέτρησης του όγκου του τραχήλου της μήτρας.....	61
II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	63
1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ	65
2.ΣΚΟΠΟΣ.....	66
3.ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	67
3.1 Σχεδιασμός μελέτης.....	67
3.2 Υπερηχογραφική μέτρηση του όγκου του τραχήλου της μήτρας.....	68
3.3 Μέτρηση του όγκου του αφαιρεθέντος κώνου	69
3.4. Υστεροσκοπική εκτίμηση του ενδοτραχήλου	70
3.5. Στατιστική ανάλυση	71
4.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	73
4.1 Περιγραφική Στατιστική Ανάλυση.....	73
4.2 Ανάλυση κανονικότητας	77
4.3. Επαγωγική Στατιστική.....	77
4.4. Σύνοψη Κεφαλαίου	92
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΣΥΖΗΤΗΣΗ	94
6. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ.....	99
7. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ (ΕΚΤΕΝΗ).....	101
8. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	105
9.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	111

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1

Ο ΙΟΣ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΘΗΛΩΜΑΤΩΝ-HPV

Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων είναι η πιο συχνά σεξουαλικά μεταδιδόμενη νόσος. Είναι τόσο διαδεδομένη που υπολογίζεται ότι το 80% του ενεργού σεξουαλικά πληθυσμού έχει έρθει σε επαφή με τον ιό κάποια στιγμή στη ζωή του (10).

1.1.Ιστορική αναδρομή

Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων υπήρξε αιτία μόλυνσης στον άνθρωπο για χιλιάδες χρόνια. Οι πρώτες αναφορές σχετικά με τα κονδυλώματα ανάγονται χρονικά στην εποχή του Ιπποκράτη, περί τα τέλη του 5ου αιώνα π.Χ. Το ιστορικό του ιού των θηλωμάτων, η γνώση του αιτιολογικού τους ρόλου στην καλοήγη και κακοήγη νόσο και τα δομικά τους χαρακτηριστικά, η ανάπτυξη του εμβολίου για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και η ελπίδα ότι θα καταφέρουμε να τον εξαλείψουμε είναι μία μεγάλη διαδρομή ερευνών, που ξεκίνησε από τον Γερμανό ιολόγο Harald zur Hauen.

Ο Harald zur Hausen (Νόμπελ Φυσιολογίας της Ιατρικής, 2008) το 1970, άρχισε να μελετά τον ιό HPV και την πιθανή συσχέτισή του με τα επιθηλιακά καρκινώματα, χρησιμοποιώντας την τεχνική του υβριδισμού. Τα πρώτα αποτελέσματα δημοσιεύτηκαν το 1974 και το 1977, ο zur Hausen με τους συνεργάτες του ανακοίνωσαν για πρώτη φορά την ύπαρξη τεσσάρων διαφορετικών τύπων του ιού (11–13) και εξέφρασαν, για πρώτη φορά, την πεποίθηση ότι ο ιός των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων, παίζει ρόλο στην ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (14,15).

Κατά την διάρκεια της δεκαετίας του 1980, η έρευνα για τον ιό των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων εντατικοποιήθηκε. Πρώτοι ο Shah και οι συνεργάτες του, το 1980, απέδειξαν την παρουσία του ιού στο 50% των δυσπλασιών του τραχήλου της μήτρας με τη μέθοδο της ανοσοϊπεροξυδάσης (16). Την ίδια χρονιά μάλιστα απομονώθηκαν 2 νέοι τύποι HPV από θηλώματα του γεννητικού συστήματος, HPV 6 και ο HPV 11, (17,18) ενώ από βιοψίες καρκίνου του τραχήλου της μήτρας απομονώθηκαν οι τύποι HPV 16 και HPV 18 (19,20). Λόγω της επιλεκτικής επικράτησης των διαφόρων HPV τύπων, η οποία παρατηρήθηκε τόσο μεταξύ των χαμηλόβαθμων ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων, όσο και

μεταξύ των υψηλόβαθμων ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων και των καρκινωμάτων (21–23), κρίθηκε αναγκαίος ο διαχωρισμός των ιικών γονότυπων σε τύπους «υψηλής ογκογεννητικότητας» και «χαμηλής ογκογεννητικότητας» (24)

Ακολούθησαν αρκετές μελέτες όσον αφορά την επικράτηση των διαφόρων γονότυπων του ιού, από τις οποίες προέκυψε ότι ο γονότυπος HPV 18 ανιχνεύεται σε χαμηλής διαφοροποίησης καρκίνωμα (25) και συνδυάζεται με κακή πρόγνωση (26–28).

1.2. Ονοματολογία και ταξινόμηση

Ο ιός του θηλώματος (Papilloma) ανήκει στη οικογένεια Papovaviridae. Το όνομα papovira είναι ένα ακρωνύμιο και προέρχεται από την σύνθεση των δύο πρώτων γραμμάτων των ονομάτων καθενός από τους τρεις ιούς, που πρώτοι συγκρότησαν την οικογένεια αυτή:

- i. pa=papilloma virus, ιός του θηλώματος,
- ii. po=polyoma virus, ιός πολυώματος των ποντικών και
- iii. va=simian vacuolating virus- SV40, ιός κενотоπιώδους εκφύλισης νεφρικών κυττάρων πιθήκων.

Η ονοματολογία του ιού HPV καθορίστηκε το 1978 και αναθεωρήθηκε το 1995 στο ετήσιο συνέδριο του ιού των θηλωμάτων, όπου και καθορίστηκε ότι για τον προσδιορισμό καινούριου γονότυπου ιού θα πρέπει να υπάρχει διαφορά στο ανοιχτό πλαίσιο ανάγνωσης L1 πάνω από 10% αναφορικά με τους ήδη καθορισμένους τύπους.

Ανάμεσα στους τύπους του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων υπάρχει μια αξιοσημείωτη ετερογένεια. Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωρισθεί 189 υπότυποι του ιού των θηλωμάτων, από τους οποίους οι 120 υπότυποι προσβάλλουν τον άνθρωπο (HPV) και περίπου 40 είναι σεξουαλικά μεταδιδόμενοι (29).

Οι HPV γονότυποι διαφέρουν ως προς την ικανότητά τους να προκαλούν ογκογόνο μετασχηματισμό. Με βάση αυτό το κριτήριο, διακρίνονται τρεις κατηγορίες:

1. Στους τύπους HPV «χαμηλού κινδύνου» (low risk): 6,11, 42,44, 54,61, 62,71,72,81,83,84 και 89, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι κυρίως για τα εξωφυτικά κονδυλώματα (condyloma acuminatum), τα επίπεδα κονδυλώματα (condyloma planum) και τις χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις του πλακώδους επιθηλίου (LSIL).

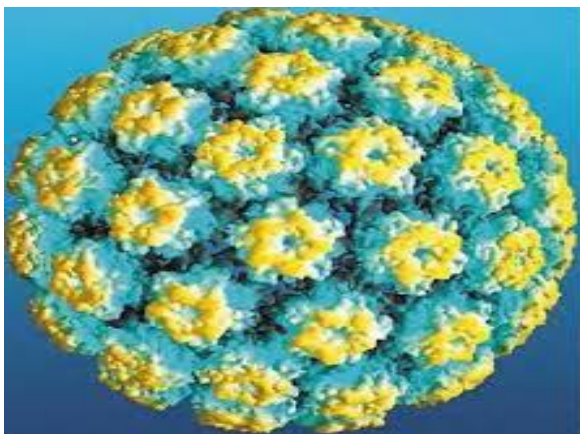
2. Στους τύπους HPV «ενδιάμεσου κινδύνου» (intermediate risk):31,33,35,51 και 52, από κάποιους επιστήμονες κατατάσσονται σε αυτή την ομάδα λόγω της μικρότερης επικράτησης τους σε καρκινώματα από ό,τι σε πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις χαμηλού και υψηλού βαθμού.
3. Στους τύπους HPV «υψηλού κινδύνου» (high risk): 16,18,26,39,45, 53,56,58,59,66,68,70,73,82 και 85 οι οποίοι ευθύνονται κυρίως για τις υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις του πλακώδους επιθηλίου (HSIL), καθώς και την πλειονότητα των διηθητικών καρκίνων. (30)

1.3.Δομή και γενωμική οργάνωση του HPV

Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων είναι μικρός σε μέγεθος DNA ιός, διαμέτρου 52-55nm, ο οποίος αποτελείται από ομοιοπολικώς κλειστό, κυκλικό, δίκλωνο DNA που περιβάλλεται από κυβοειδές εικοσαεδρικό πρωτεϊνικό καψίδιο των 72 καψομεριδίων (31). Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο αποκαλύπτεται η διάταξη των καψομεριδίων σε 12 πενταμερή και 60 εξαμερή σύνολα, διαταγμένα σε μία T=7 συμμετρία (Εικόνα 1).

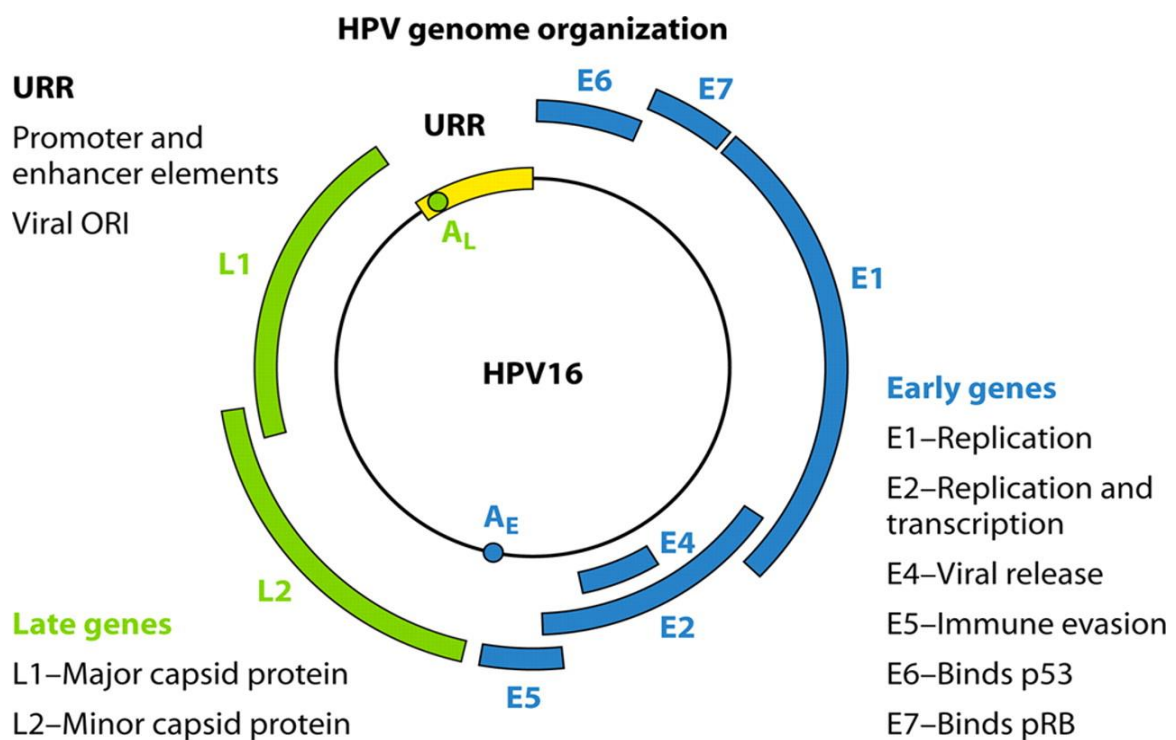
Το γονιδίωμα του HPV έχει μέγεθος 8.000 ζεύγη βάσεων (base pair-bp) περίπου, μοριακό βάρος $5,2 \times 10^6$ daltons και λόγο γουανίνης/κυτοσίνης (G/C) περίπου 42%. Το ιικό DNA παρουσιάζει ομοιότητες με το κυτταρικό, από την άποψη ότι είναι συνδεδεμένο με ιστόνες κυτταρικής προέλευσης και έχει μορφή μικρού χρωμοσώματος (πλασμιδίου), όπως συμβαίνει και στα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας Papovaviridae (32).

Η επιφάνεια του ιικού σωματιδίου φέρει αντιγονικές ομάδες ανάλογα με τον τύπο (type-specific), ενώ αντιγονικές ομάδες ειδικές για το γένος (genus-specific) εντοπίζονται στο εσωτερικό του ιού.



Εικόνα 1. Κρυοηλεκτρογραφία του HPV καψιδίου

Το γονιδίωμα των papilloma ιών περιλαμβάνει 6 μη δομικά ικά γονίδια E1, E2, E4, E5, E6, E7 και δύο δομικά γονίδια L1,L2 (33). Το γένωμα των papilloma ιών περιέχει οχτώ ανοιχτά πλαίσια ανάγνωσης (Open Reading Frames- ORF), όπου οι γονιδιακές περιοχές που κωδικοποιούν πρωτεΐνες περιορίζονται στη μια αλυσίδα του ικού DNA. Η συμπληρωματική αλυσίδα περιλαμβάνει περιοχές, οι οποίες δεν κωδικοποιούν πρωτεΐνες ή κωδικοποιούν βραχέα τμήματα (34). Το ικό γονιδίωμα διαιρείται σε τρεις περιοχές, βάση των λειτουργικών δραστηριοτήτων αυτών (Εικόνα 2).



Εικόνα 2. Το γονιδίωμα του ιού HPV 16 και οι επιμέρους περιοχές του (29)

1. Την πρώιμη περιοχή ή Early-E (περίπου 4,5 Kb), η οποία περιλαμβάνει 6 γονίδια E1,E2,E4,E5,E6,E7 που εκφράζονται αμέσως μετά την είσοδο του HPV στα κύτταρα και κωδικοποιούν πρωτεΐνες απαραίτητες για την αντιγραφή του DNA του ιού και για την εξαλλαγή των κυττάρων.
2. Την όψιμη περιοχή ή Late-L (περίπου 2,5 Kb), η οποία περιλαμβάνει 2 γονίδια, τα L1 και L2, που κωδικοποιούν δομικές πρωτεΐνες του καψιδίου και εκφράζονται στα τελικά στάδια του κύκλου του ιού και

3. Μία μη κωδική ρυθμιστική περιοχή (περίπου 1 Kb), η οποία ονομάζεται ανοδικός ρυθμιστής ανάγνωσης (Upstream Reading Regulator-URR) και η οποία ρυθμίζει τη μεταγραφή και την έναρξη αντιγραφής του DNA.

1.4.Βιολογία της HPV λοίμωξης

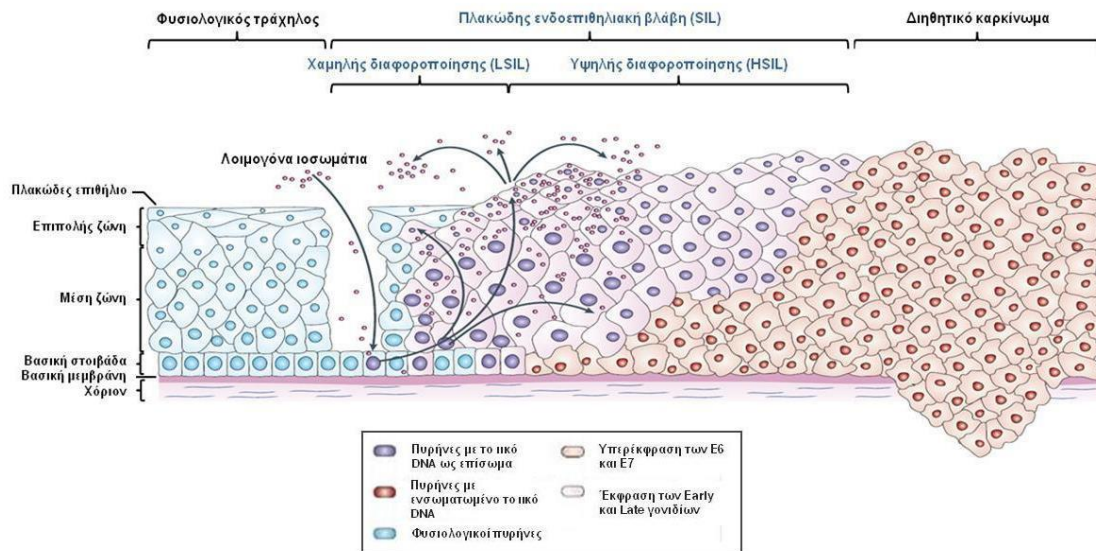
Τα κύτταρα των ανωτέρων στιβάδων του πλακώδους επιθηλίου, που έχουν προσβληθεί από HPV τύπους, παρουσιάζουν συγκεκριμένη μορφολογία, γνωστή ως κοιλοκυττάρωση.

Η μόλυνση από τους τύπους HPV δεν σημαίνει απαραίτητα και εκδήλωση της νόσου. Η μόλυνση του επιθηλίου από HPV μπορεί να παραμείνει λανθάνουσα ή να εξελιχθεί σε λοίμωξη με υποκλινικές ή και κλινικές εκδηλώσεις.

Η εκδήλωση ή μη της λοίμωξης, όπως και η έκτασή της εξαρτάται από τη σχέση της ιογόνου δράσης και της ανοσολογικής απάντησης του ξενιστή. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, το ανοσοποιητικό σύστημα δεν επιτρέπει να αναπτυχθεί λοίμωξη. Ο χρόνος επώασης κυμαίνεται από 6 εβδομάδες έως και 8 μήνες. Στη λανθάνουσα μορφή, ο ιός παραμένει ως επίσωμα και το χρονικό διάστημα μεταξύ της μόλυνσης και της κλινικής εκδήλωσης της νόσου μπορεί να φτάσει μέχρι και 10 έτη.

Ωστόσο, όταν το ανοσοποιητικό σύστημα δε λειτουργεί σωστά, η μόλυνση θα εξελιχθεί σε λοίμωξη παραγωγικού τύπου. Στη λοίμωξη αυτή, το ιϊκό DNA δεν ενσωματώνεται ακόμη στο γενετικό υλικό του ξενιστή. Καθώς τα βασικά κύτταρα διαφοροποιούνται και ωριμάζουν, ο αριθμός των πολλαπλασιασμένων αντιγράφων του επισωματικού ιού αυξάνεται και έτσι εκδηλώνονται τα κλινικά, κυτταρολογικά και ιστολογικά ευρήματα της νόσου.

Εάν η μόλυνση έχει προκληθεί από ογκογόνους HPV τύπους και για κάποιο λόγο δεν λειτουργούν οι ογκοκατασταλτικοί μηχανισμοί του οργανισμού, θα υπάρξει εμφάνιση προκαρκινικών αλλοιώσεων. Όταν μάλιστα συνυπάρχει επιπλέον πλημμελής άμυνα του οργανισμού σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες (όπως κάπνισμα, εξωγενείς ορμόνες, ανοσοκατασταλτικά φάρμακα), οι προκαρκινικές αλλοιώσεις εξελίσσονται σε καρκίνο. Μελέτες που διενεργήθηκαν σε περιπτώσεις καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, καθώς και σε κυτταρικές σειρές από κύτταρα προερχόμενα από τον τράχηλο της μήτρας που ήταν θετικά για τον ιό HPV, απέδειξαν ότι το ιϊκό γονιδίωμα ήταν τις πιο πολλές φορές ενσωματωμένο στο κύτταρο (34,35), ενώ αντίθετα στις περιπτώσεις χαμηλόβαθμων αλλοιώσεων, ήταν επισωματικό (36) (Εικόνα 3).



Εικόνα 3. Η πορεία της μόλυνσης από τον ιό HPV και η εξέλιξη των ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων του τραχηλικού επιθηλίου σε διηθητικό καρκίνο (37).

Κεφάλαιο 2

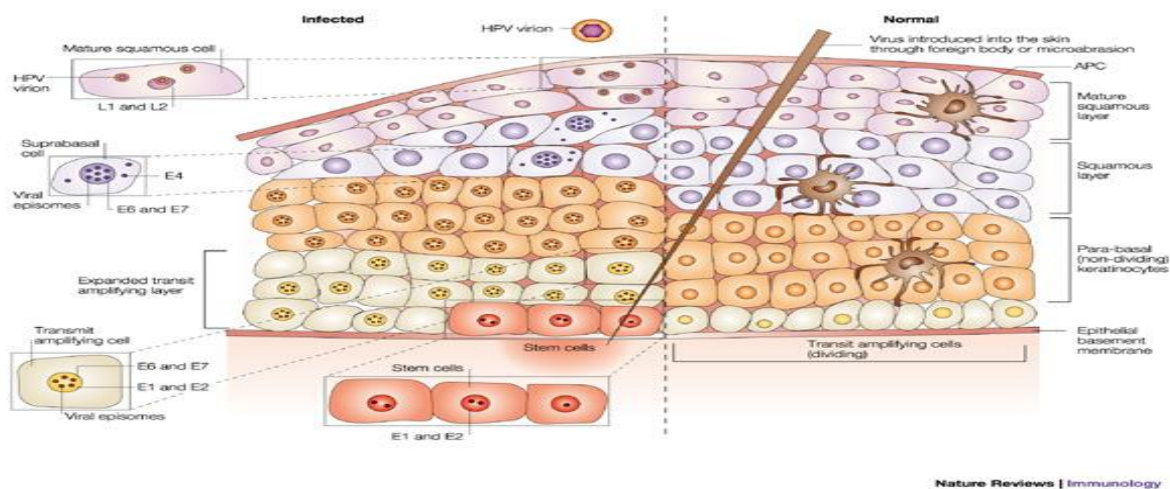
ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ HPV ΛΟΙΜΩΞΗΣ

2.1. Μολυσματικός κύκλος του ιού των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων

Οι HPV γονότυποι παρουσιάζουν εξειδικευμένο επιθηλιοτροπισμό. Χαρακτηριστική είναι η εκλεκτική εντόπισή τους και η πρόκληση λοίμωξης στα επιθήλια (επιθηλιοτρόποι ιοί) ορισμένων περιοχών του ανθρώπινου σώματος, όπως το κατώτερο γεννητικό σύστημα, η ουρήθρα, το δέρμα, το τραχειοβρογχικό δέντρο, η ρινική και οι παραρινικές κοιλότητες, το στόμα, ο οισοφάγος και ο λάρυγγας.

Οι HPV γονότυποι αναπτύσσουν μια εξειδικευμένη στρατηγική αντιγραφής, η οποία εξαρτάται απόλυτα από τους μηχανισμούς διαφοροποίησης του κυττάρου ξενιστή. Αρχικά, προσβάλλουν το πλακώδες επιθήλιο του δέρματος και των βλεννογόνων, ενώ στη συνέχεια αυξάνουν τη μιτωτική του δραστηριότητα και προκαλούν την εμφάνιση διαφόρων αλλοιώσεων, η φύση των οποίων εξαρτάται από την περιοχή του σώματος και τον τύπο του HPV.

Ο μολυσματικός κύκλος του HPV ξεκινάει με την είσοδο και εγκατάσταση του ιού διαμέσου του τραυματισμένου επιθηλίου. Στις γυναίκες, ο οπίσθιος θόλος του κόλπου, η ζώνη μετάπλασης του τραχήλου της μήτρας και οι παρακείμενοι ιστοί είναι συχνά σημεία εντόπισης της βλάβης. Στους άντρες, πρωταρχικά σημεία εντόπισης της βλάβης είναι ο χαλινός, η στεφάνη και το έσω πέταλο της ακροποσθίας (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Η θέση στο πλακώδες επιθήλιο των κύριων σταδίων του κύκλου ζωής του ιού των θηλωμάτων. (38)

Οι κυτταρικοί παράγοντες, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την είσοδο του ιικού σωματιδίου στα κύτταρα, δεν έχουν πλήρως καθοριστεί. Πιστεύεται ότι, προκειμένου να μολυνθεί το κύτταρο - στόχος, ο HPV προσκολλάται σε ειδικούς επιφανειακούς κυτταρικούς υποδοχείς (39,40). Η α6-ιντεγκρίνη έχει προταθεί ως ο κυτταρικός επιθηλιακός υποδοχέας για τον HPV 6, αλλά το ίδιο δεν ισχύει για τους HPV 16,33,31 και 58 (41–45).

Έχει αποδειχθεί ότι οι γονότυποι HPV 16 και HPV 33, όπως και μερικοί άλλοι, προσκολλώνται στο κύτταρο- ξενιστή, μέσω της κυτταρικής επιφανειακής θεϊκής ηπαράνης, η οποία αντιδρά με το καρβοξυτελικό άκρο της HPV L1 πρωτεΐνης (44,46–48) και παράλληλα, μέσω ενός δεύτερου υποδοχέα ή πρωτεογλυκανικού σταθεροποιητή (43).

Όταν ο ιός διεισδύσει στο κύτταρο- ξενιστή, το καψίδιο του λύεται στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου (απέκδυση) και το γονιδίωμα του, αφού διεισδύσει στην πυρηνική μεμβράνη, καταλήγει στον πυρήνα του προσβεβλημένου κυττάρου (49–51). Ο ακριβής μηχανισμός αυτής της μετατόπισης, καθώς και η απέκδυση του πυρηνικού οξέος, δεν έχει προς το παρόν αποσαφηνιστεί πλήρως. Παρ' όλα αυτά, για τους HPV 11,16 και 45 έχει παρατηρηθεί ότι απαιτείται η διάσπαση τους σε καψομερίδια για την είσοδο τους στον πυρήνα (49,50).

Το ιικό DNA πολλαπλασιάζεται, καθώς η βασική στιβάδα των επιθηλιακών κυττάρων διαφοροποιείται. Στη βασική στοιβάδα, η ιική αναπαραγωγή είναι μη παραγωγική και ο ιός εδραιώνεται ως επίσωμα (με τη μορφή πλασμιδίου). Η έκφραση των πρώιμων γονιδίων του ιού, τα οποία ρυθμίζουν τη σύνθεση του ιικού DNA, ανιχνεύονται στη στοιβάδα αυτή. Έτσι, χρησιμοποιώντας το μηχανισμό της DNA αντιγραφής του κυττάρου- ξενιστή, ο ιός συνθέτει το δικό του ιικό DNA, κατά μέσο όρο μία φορά ανά κυτταρικό κύκλο (48,52).

Καθώς η βασική στοιβάδα των επιθηλιακών κυττάρων διαφοροποιείται, ο ιός κινείται προς τα ανώτερα στρώματα του επιθηλίου (επιφανειακές στιβάδες). Στα διαφοροποιημένα κερατινοκύτταρα, ο ιός πολλαπλασιάζει το DNA του σε μεγάλο αριθμό αντιγραφών, συνθέτει καψιδιακές πρωτεΐνες (τα όψιμα γονίδια που κωδικοποιούν τις δομικές αυτές πρωτεΐνες εκφράζονται) και προκαλεί την πλήρη συγκρότηση των ιικών σωματιδίων του (52).

Αν και η αντιγραφή του HPV DNA, γίνεται σε επιθηλιακά κύτταρα με υψηλό βαθμό διαφοροποίησης, ωστόσο υπάρχουν βάσιμες ενδείξεις ότι οι τύποι HPV είναι σε θέση να τροποποιούν την ίδια επιθηλιακή διαφοροποίηση (53).

2.2. Φυσική πορεία της HPV λοίμωξης

Σήμερα γνωρίζουμε ότι η λοίμωξη από τον ιό HPV είναι «αναγκαία αλλά όχι ικανή» συνθήκη για την ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (54).

Η πορεία της HPV λοίμωξης χαρακτηρίζεται από τα παρακάτω στάδια(Εικόνα 5):

Στάδιο 1: Λοίμωξη από τον HPV συνήθως στην εφηβική και νεαρή ηλικία κατά την έναρξη των σεξουαλικών επαφών, με αποτέλεσμα να διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο (55). Όπως γνωρίζουμε, ο χρόνος επώασης του ιού κυμαίνεται από 6 εβδομάδες έως και 8 μήνες από την λοίμωξη. Όταν ο ιός βρίσκεται σε επισωματική μορφή, το χρονικό διάστημα ανάμεσα στη μόλυνση και στην πιθανή εκδήλωση της νόσου μπορεί να ξεπερνά και τη δεκαετία (56–58). Στην περίπτωση που το ανοσοποιητικό σύστημα δεν καταφέρει να εκκαθαρίσει τον ιό, αναπτύσσεται λοίμωξη παραγωγικού τύπου και εφόσον το ιικό DNA δεν έχει ενσωματωθεί στο γενετικό υλικό του ξενιστή, τότε τα αντίγραφα του ιού πολλαπλασιάζονται, προκαλώντας χαμηλόβαθμες αλλοιώσεις (36). Κατά την διάρκεια της παραγωγικής λοίμωξης, οι χαμηλού βαθμού δυσπλασίες του τραχήλου της μήτρας μπορεί να είναι ανιχνεύσιμες κατά την εξέταση (κυτταρολογικά, μοριακά και κολποσκοπικά) ως χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις (LSIL). Μελέτες έχουν δείξει πως περίπου το 70% των νέων αυτών λοιμώξεων θα εξαφανιστούν μέσα σε 12 μήνες και περίπου 80% μέσα σε 18μήνες (56–58). Σε άλλες μελέτες βρέθηκε πως το ποσοστό υποχώρησης της λοίμωξης ανέρχεται έως και 91% σε διάστημα 24 μηνών (59).

Στάδιο 2: Επιμονή της λοίμωξης. Όσο περισσότερο επιμένει μία λοίμωξη τόσο ελαττώνεται η πιθανότητα κάθαρσής της. Η πιθανότητα παραμονής μίας λοίμωξης για 6 ακόμη μήνες φαίνεται να αυξάνει από 37% για νέες λοιμώξεις σε 65% για λοίμωξη που ήδη έχει επιμείνει για 18 μήνες και άνω. Εφόσον έχει προηγηθεί η ενσωμάτωση του γενετικού υλικού του HPV σε αυτό του ξενιστή, η εξέλιξη της βλάβης εξαρτάται κυρίως από το καλοήθες ή κακοήθες δυναμικό του τύπου του HPV.Λοιμώξεις με τύπους υψηλού κινδύνου τείνουν να διαρκούν περισσότερο από εκείνες με χαμηλού κινδύνου στελέχη, ενώ πλέον επίμονη αναδεικνύεται συνήθως η λοίμωξη από HPV 16 (60–63). Η συνύπαρξη πολλαπλών υπότυπων HPV φαίνεται να έχει θετική συσχέτιση με την εμμένουσα λοίμωξη όπως προκύπτει από μελέτες (59,64,65).

Άλλοι παράγοντες που μπορεί να συμβάλουν στην επιμονή της λοίμωξης είναι το κάπνισμα, τα αντισυλληπτικά, η εξωγενείς χορήγηση ορμονών και η χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (66–68).

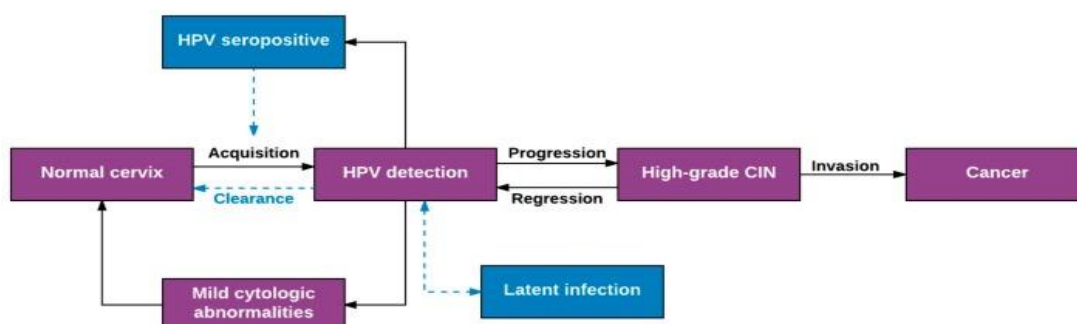
Στάδιο 3: Προκαρκινικές αλλοιώσεις. Το γενετικό υλικό του HPV ενσωματώνεται σε αυτό του ξενιστή και η εξέλιξη ενός κλώνου επίμονα μολυσμένων κυττάρων οδηγεί σε υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις (HSIL) και τελικά σε καρκίνο εάν δεν προηγηθεί θεραπεία.

Είναι γενικά αποδεκτό ότι η πλειοψηφία των λοιμώξεων εξαφανίζεται αυτόματα μέσα σε 2 χρόνια. Ωστόσο, οι λοιμώξεις που παραμένουν έχουν μεγάλη πιθανότητα να παραμείνουν ακόμη περισσότερο και να εξελιχθούν σε προκαρκινικές αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας και χωρίς έγκαιρη θεραπεία σε καρκίνο.

Η μέγιστη επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, εμφανίζεται σε γυναίκες, κατά δύο με τρεις δεκαετίες, μεγαλύτερες από την ηλικιακή ομάδα μέγιστης επίπτωσης της μόλυνσης από τον ιό HPV (57,69).

Οι ερευνητές προσπαθούν να απαντήσουν στο ερώτημα σχετικά με την φυσική ιστορία της HPV λοίμωξης εάν σε ένα άτομο η μόλυνση από τον ιό HPV που μετατρέπεται σε μη ανιχνεύσιμη σε επαναλαμβανόμενες εξετάσεις έχει καθαριστεί πραγματικά ή ενδεχομένως ο ιός επιμένει σε χαμηλά, μη ανιχνεύσιμα επίπεδα ή έχει εισέλθει σε λανθάνουσα κατάσταση (70). Το ποσοστό που οφείλεται σε νέα μόλυνση κυμαίνεται από 64% έως 82%, ενώ το υπόλοιπο πιθανό να οφείλεται σε εκ νέου ανίχνευση προηγούμενης λοίμωξης (71,72). Η πιθανότητα ότι η πρόσφατα ανιχνεύσιμη HPV λοίμωξη οφείλεται σε νέα λοίμωξη έναντι της εκ νέου ανίχνευσης προηγούμενης λοίμωξης μειώνεται με την ηλικία (70) (Εικόνα 5).

Πρόσφατα μία νέα μελέτη παρουσίασε μοριακά δεδομένα σχετικά με την εμφάνιση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας μετά από λανθάνουσα λοίμωξη του HPV, ωστόσο ο κίνδυνος παραμένει ασαφής(73).



Εικόνα 4. Σχηματικό μοντέλο φυσικής ιστορίας της HPV λοίμωξης (64).

Κεφάλαιο 3

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

Σε μοριακό επίπεδο οι αρχικές αλλοιώσεις στο επιθήλιο, που ιστολογικά ταξινομούνται ως CIN, σχετίζονται με συνεχή αναπαραγωγή και διείσδυση του ιού (74). Η μετάπτωση σε μεγαλύτερου βαθμού δυσπλασία (CIN 2,3) και, τελικά, σε καρκίνο σχετίζεται συνήθως με τη μετάπτωση του ιικού γονιδιώματος από επισωματική σε ενσωματωμένη μορφή. Η ενσωμάτωση του γεννητικού υλικού του ιού στο γονιδίωμα του κυττάρου ξενιστή από μόνη της δεν είναι αρκετή για την κακοήθη εξαλλαγή. Η κακοήθης εξαλλαγή είναι ένα πολύπλοκο γεγονός στο οποίο συμβάλλουν πολλοί παράγοντες, όπως η έκφραση κυτταροκερατινών, γενετικές μεταλλάξεις, συμμετοχή ογκοπρωτεϊνών και ανοσολογικοί παράγοντες του ξενιστή. Η λοίμωξη από HPV αποτελεί το εναρκτήριο γεγονός, το οποίο όμως απαιτεί πολύχρονη διαδικασία για την τελική εξέλιξη σε καρκίνο (75).

Έχει παρατηρηθεί ότι, στα περισσότερα καρκινώματα του τραχήλου της μήτρας, ο ιός HPV ενσωματώνεται στο γένωμα του ξενιστή, με αποτέλεσμα την απώλεια της έκφρασης του E2 ιικού γονιδίου, το οποίο είναι μεταγραφικός καταστολέας της έκφρασης των γονιδίων E6 και E7, γεγονός που οδηγεί στην αυξημένη έκφραση των E6 και E7 ογκοπρωτεϊνών.

Οι E6 και E7 πρωτεΐνες των τύπων HPV υψηλού κινδύνου έχουν ισχυρή ικανότητα μετασχηματισμού, καθώς έχει παρατηρηθεί ότι αθανατοποιούν κύτταρα *in vitro* και επάγουν τη δημιουργία όγκων στο δέρμα διαγονιδιακών ζώων (76). Οι ικές πρωτεΐνες του HPV στοχεύουν σε καταστολή ογκοκατασταλτικών γονιδίων, έχοντας ως αποτέλεσμα την απορρύθμιση της κυτταρικής αύξησης. Η πρωτεΐνη E6 προσδέεται στην p53 και επάγει την αποικοδόμησή της, ενώ η E7 δημιουργεί σύμπλοκα με πρωτεΐνες της οικογένειας του ρετινοβλαστώματος (Rb) (77,78). Το συνολικό αποτέλεσμα είναι η απορρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και η αναστολή της απόπτωσης.

Η πρωτεΐνη p53 λειτουργεί ως μεταγραφικός ενεργοποιητής γονιδίων που είναι απαραίτητα για τη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και την καταστολή ανάπτυξης όγκων. Σε καρκίνους του τραχήλου της μήτρας όπου ανιχνεύεται ο ιός HPV, η απενεργοποίηση της p53 συμβαίνει λόγω της δημιουργίας συμπλόκου της E6 πρωτεΐνης των υψηλά ογκογόνων στελεχών HPV με την p53, γεγονός που οδηγεί στην ταχεία αποικοδόμηση της τελευταίας. Η δέσμευση της p53 από την πρωτεΐνη E6 στελεχών χαμηλού κινδύνου

δημιουργεί ασθενές σύμπλοκο και δεν αποικοδομεί την p53. Η αποικοδόμηση της p53 γίνεται μέσω πρωτεολυτικού συστήματος, το οποίο εξαρτάται από την ουβικουτίνη. Η ουβικουτίνη είναι μια πρωτεΐνη 76 αμινοξέων, συντηρημένη μεταξύ των ευκαρυωτικών οργανισμών. Οι πολυ-ουβικουινιλιωμένες πρωτεΐνες αναγνωρίζονται και αποικοδομούνται από το 26S πρωτεόσωμα. Στο σύστημα αυτό συμμετέχουν τρεις ομάδες πρωτεϊνών:

1. Το E1 ένζυμο που ενεργοποιεί την ουβικουτίνη, καταλύοντας τη δημιουργία υψηλής ενέργειας θειοεστέρα μεταξύ του καρβοξυτελικού άκρου της ουβικουτίνης και της θειικής ομάδας της κυστεΐνης του E1 ενζύμου με την κατανάλωση ATP
2. Τα E2 ένζυμα που συνδέουν την ουβικουτίνη με το υπόστρωμα, καταλύοντας τη δημιουργία ισιπεπτιδικού δεσμού μεταξύ της ενεργοποιημένης ουβικουτίνης και της λυσίνης του υποστρώματος και
3. Την E3 πρωτεΐνη που απαιτείται επιπλέον στο σύστημα για την αναγνώριση του ειδικού υποστρώματος. Στην περίπτωση της παρουσίας HPV E6 ογκοπρωτεΐνης, η ενεργότητα του E2 ενζύμου κατά την αποικοδόμηση της p53 εξασφαλίζεται από την UBC5 ανθρώπινη πρωτεΐνη, ενώ του ενζύμου E3 από το σύμπλεγμα HPV E6+E6-AP. Η E6-AP (E6 Associated Protein) είναι μια κυτταρική πρωτεΐνη 100Kb, η οποία απαιτείται για την δημιουργία συμπλόκου της E6 με την p53. Σε απουσία HPV E6 ογκοπρωτεϊνών, η E6-AP δεν δημιουργεί σύμπλοκο με την p53.

Η πρωτεΐνη E7 στους HPV γονότυπους υψηλού κινδύνου σχηματίζει ισχυρά σύμπλοκα με τις κυτταρικές πρωτεΐνες p107, p130 και Rb, γεγονός που αποτελεί προϋπόθεση για τη μετασχηματιστική της ενεργότητα και την αλλαγή του φυσιολογικού ελέγχου του κυτταρικού κύκλου. Σε μη μετασχηματισμένα κύτταρα, οι πρωτεΐνες αυτές συνδέονται με τους E2F παράγοντες της μεταγραφής και συμμετέχουν στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου. Βασικό ρόλο στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου παίζουν οι κινάσες, οι οποίες σχηματίζουν σύμπλοκα με κυκλίνες και απαρτίζουν την οικογένεια των κυκλινοεξαρτώμενων κινασών (cdks). Η δημιουργία των συμπλόκων E7-κυκλίνη A και E7-κυκλίνη E μεταβάλλει την ομαλή λειτουργία των cdks στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, γεγονός που οδηγεί στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Η πρόσδεση της E7 πρωτεΐνης με τις p107, p130 και Rb οδηγεί στην απελευθέρωση των μεταγραφικών παραγόντων E2F, οι οποίοι ενεργοποιούν τα κυτταρικά γονίδια που σχηματίζονται με την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου.

Επίσης, η πρωτεΐνη p16INK4A έχει βρεθεί να υπερ-εκφράζεται σε περιπτώσεις CIN3 και καρκινωμάτων του τραχήλου της μήτρας. Το γεγονός αυτό προκαλεί παράδοξο καθώς η p16INK4A είναι μια ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη, η οποία μέσω της κυκλίνης D διατηρεί το RB αποφωσφωλυριωμένο και συνεπώς προσδεδεμένο στον E2F. Μέσω του μηχανισμού ανάδρασης, έχουμε συνεχή παραγωγή της p16INK4A από τον E2F, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα η p16INK4A να μην μπορεί να ολοκληρώσει το κύκλωμα, καθώς η απενεργοποίηση του Rb πλέον εξαρτάται από την E7 ογκοπρωτεΐνη του ιού.

Κεφάλαιο 4

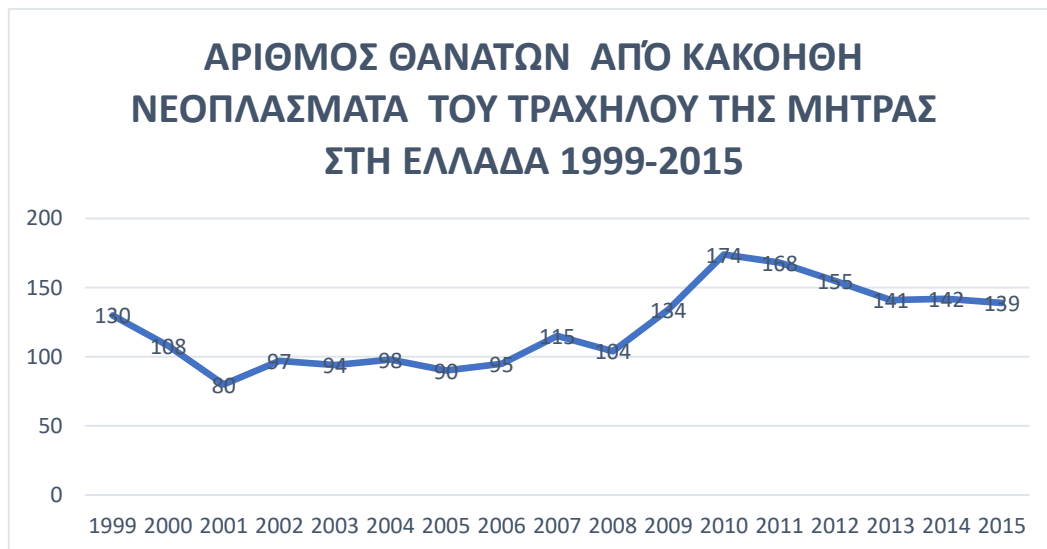
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) είναι ο τέταρτος συχνότερος καρκίνος στις νέες γυναίκες, με περίπου 604.000 νέες περιπτώσεις και 342.000 θανάτους παγκοσμίως το 2020. Το 90% περίπου των θανάτων συμβαίνουν σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, ενώ το 80% των περιπτώσεων παγκοσμίως εντοπίζεται στις αναπτυσσόμενες χώρες. Επίσης στις χώρες με χαμηλό εισόδημα κατατάσσεται στη δεύτερη θέση και είναι η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο σε 42 χώρες, οι περισσότερες βρίσκονται στην υποσαχάρια Αφρική και την νοτιοανατολική Ασία (79).

Όσον αφορά στην Ευρωπαϊκή Περιφέρεια του ΠΟΥ και την Ελλάδα ειδικότερα, σύμφωνα με τις εκτιμήσεις του Παγκόσμιου Παρατηρητηρίου Καρκίνου (Global Cancer Observatory) του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας και του Διεθνούς Οργανισμού Έρευνας για τον Καρκίνο, το 2020 υπολογίστηκε ότι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί τη 10η πιο συχνή κακοήθεια στις γυναίκες, ενώ για τις γυναίκες ηλικίας μεταξύ 15-44 ετών αποτελεί την 3η πιο συχνή κακοήθεια.

Στην Ελλάδα μέχρι σήμερα δεν υπάρχει οργανωμένο δίκτυο καταγραφής των επιδημιολογικών δεδομένων του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Παρ' όλα αυτά από δεδομένα εγγραφών από τη βάση δεδομένων Υγείας του Ο.Ο.ΣΑ (Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης) προκύπτει ότι η επίπτωση της νόσου για την χρονική περίοδο 2000-2005 ήταν 9,3/100.000 γυναίκες και η θνησιμότητα 1,8/100.000 γυναίκες.

Σύμφωνα με την ΕΛΣΤΑΤ (Ελληνική Στατιστική Αρχή) οι θάνατοι από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας στην Ελλάδα ακολουθούν φθίνουσα πορεία από το 2011 έως το 2015 (Σχεδιάγραμμα 1). Ο μεγαλύτερος αριθμός σημειώθηκε το 2010 με 174 θανάτους, από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.



Σχεδιάγραμμα 1. Ο αριθμός θανάτων από κακοήθη νεοπλασμάτα του τραχήλου της μήτρας στην Ελλάδα για τα έτη 1999-2015. ΕΛΣΤΑΤ (Ελληνική Στατιστική Αρχή).

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ένα παγκόσμιο κοινωνικοοικονομικό φαινόμενο που απασχολεί την ιατρική κοινότητα. Ο σημαντικότερος αιτιολογικός παράγοντας για την ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι η επίμονη λοίμωξη από το ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Human Papilloma Virus) (80,81). Η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας φαίνεται να σχετίζεται με την επικράτηση της HPV λοίμωξης στον πληθυσμό. Σε χώρες με υψηλό ποσοστό εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, ο επιπολασμός της λοίμωξης HPV είναι περίπου 10% έως 20%, ενώ σε χώρες με χαμηλή συχνότητα είναι 5% έως 10% (82). Η ανοσοποίηση έναντι του HPV αποτρέπει την μόλυνση από τους τύπους HPV για τους οποίους υπάρχει κάλυψη από τα εμβόλια τα οποία είναι διαθέσιμα, επομένως αναμένεται να αποτρέψει τον σχετιζόμενο με HPV καρκίνο στις γυναίκες (83–86).

Άλλοι πρόσθετοι παράγοντες κινδύνου, που σχετίζονται με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, είναι το κάπνισμα, η πολυτοκία, η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων, η πρόωμη έναρξη σεξουαλικών επαφών, ο αριθμός σεξουαλικών συντρόφων, ιστορικό σεξουαλικώς μεταδιδόμενων νοσημάτων και ορισμένα αυτοάνοσα νοσήματα (ερυθματώδης λύκος και σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου) (87,88).

Κεφάλαιο 5

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Από την εισαγωγή της κυτταρολογίας ως μέθοδο πληθυσμιακού ελέγχου του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας το 1940 μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί ποικίλα συστήματα περιγραφής και ταξινόμησης των προκαρκινικών αλλοιώσεων. Το πρώτο οργανωμένο σύστημα περιγράφηκε από τον Γεώργιο Παπανικολάου, ο οποίος εισήγαγε και τον όρο «δυσκαρύωση» περιγράφοντας τα μη φυσιολογικά κύτταρα (Πίνακας 1).

Κατηγορία I	Απουσία κυτταρικών στοιχείων ενδεικτικών φλεγμονής, προκαρκινωματώδους αλλοίωσης ή καρκινώματος.
Κατηγορία II	Παρουσία κυττάρων με χαρακτήρες φλεγμονώδους αλλοίωσης.
Κατηγορία III	Παρουσία κυττάρων που εγείρουν την υπόνοια κακοήθειας, χωρίς να είναι δυνατή η διάγνωση υπέρ αυτής.
Κατηγορία IV	Παρουσία κυττάρων που εγείρουν έντονα την υπόνοια κακοήθειας.
Κατηγορία V	Κυτταρολογική εικόνα συμβατή με κακοήθεια.

Πίνακας 1. Ταξινόμηση προκαρκινικών αλλοιώσεων κατά Γ. Παπανικολάου

Μία δεκαετία αργότερα ο Δρ. Reagan εισήγαγε τον όρο «δυσπλασία» για να περιγράψει τις προκαρκινικές αλλοιώσεις και να τις ταξινομήσει ανάλογα με το βαθμό της βλάβης και τον τύπο των κυττάρων (89). Λίγα χρόνια μετά χρησιμοποίησε τον όρο «τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία», που είχε εφαρμογή στην ιστοπαθολογία του τραχήλου της μήτρας (90).

Με το πέρασμα του χρόνου έγινε αποδεκτό ότι οι ιστολογικές και οι κυτταρολογικές ορολογίες πρέπει να είναι παρόμοιες, αν όχι ίδιες, ώστε να διευκολύνουν την επικοινωνία μεταξύ κλινικών και εργαστηριακών ιατρών. Κατά συνέπεια η ταξινόμηση κατά Παπανικολάου αντικαταστάθηκε από διάφορες περιγραφικές ορολογίες, που προσπάθησαν να συσχετίσουν την κυτταρολογική με την ιστολογική εικόνα.

Σήμερα το πιο διαδεδομένο σύστημα απόδοσης της κυτταρολογικής διάγνωσης του τραχήλου της μήτρας είναι το σύστημα ονοματολογίας κατά Bethesda. Το σύστημα αυτό αντιπροσωπεύει τη συναίνεση διαφόρων αμερικανικών και διεθνών επιστημονικών κυτταρολογικών εταιρειών, οι οποίοι παρευρέθηκαν σε μια συνάντηση που οργανώθηκε από το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου (NCI) το 1988. Από το 1988, το σύστημα κατά Bethesda (TBS) τροποποιήθηκε τρεις φορές, το 1991, 2001 και το 2014 (Πίνακας 2) (91–96).

ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΞΙΝΟΜΗΣΗΣ BETHESDA 2014	
Καταλληλότητα υλικού	<ol style="list-style-type: none"> 1. Κατάλληλο για κυτταρολογική εξέταση 2. Ακατάλληλο για κυτταρολογική εξέταση
Αρνητικό για ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση ή κακοήθεια	<ul style="list-style-type: none"> • Παρουσία μικροοργανισμών • Αλλοιώσεις φλεγμονής • Αλλοιώσεις ακτινοβολίας • Αλλοιώσεις από χρήση ενδομητρικών αντισυλληπτικών συσκευών (IUD) • Ατροφία
Μη διαγνωστική ατυπία	<ul style="list-style-type: none"> • Μη διαγνωστική ατυπία κυττάρων του πλακώδους επιθηλίου (ASC-US) • Μη διαγνωστική ατυπία κυττάρων του πλακώδους επιθηλίου στην οποία δεν μπορεί να αποκλειστεί υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση (ASC-H) • Μη διαγνωστική ατυπία αδενικών κυττάρων «απροσδιόριστη» (AGC-NOS) • Μη διαγνωστική ατυπία αδενικών κυττάρων «μάλλον νεοπλασματική» (AGC-H)
Ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση	<ul style="list-style-type: none"> • Χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση κυττάρων του πλακώδους επιθηλίου (L-SIL) • Υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση κυττάρων του πλακώδους επιθηλίου (H-SIL) • Αδενοκαρκίνωμα ενδοτραχήλου in situ
Θετικό για κακοήθεια	<ul style="list-style-type: none"> • Πλακώδες καρκίνωμα • Αδενοκαρκίνωμα • Άλλο

Πίνακας 2. Σύστημα ταξινόμησης Bethesda 2014 (91–96).

Αρχικά το σύστημα Bethesda έθεσε κανόνες σχετικά με τον προσδιορισμό του δείγματος (συμβατική κυτταρολογία ή κυτταρολογία υγρής φάσης), την επάρκεια του δείγματος (ικανοποιητικό δείγμα ή ανεπαρκές δείγμα) και συμφωνήθηκε ότι η κυτταρολογική έκθεση θα πρέπει να αναφέρεται πλέον ως «ερμηνεία» ή «συμπέρασμα» και όχι ως διάγνωση, έχοντας συμβουλευτικό χαρακτήρα ως προς το τελικό αποτέλεσμα της διάγνωσης και αντιμετώπισης.

Η πλέον σημαντική τροποποίηση του συστήματος Bethesda είναι η αντικατάσταση του όρου προκαρκινικές αλλοιώσεις με τον όρο πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις (SIL), που στηρίζεται στην παρατήρηση ότι ένας μεγάλος αριθμός ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων θα υποστραφεί αυτόματα, χωρίς θεραπεία, ενώ η εξέλιξη σε διηθητικό καρκίνο είναι πολύ σπάνια. Η δεύτερη σημαντική τροποποίηση είναι ο διαχωρισμός ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων σε δύο μεγάλες κατηγορίες και το δυαδικό σύστημα ταξινόμησης, που είναι: χαμηλόβαθμες ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις LSIL και υψηλόβαθμες ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις- HSIL.

5.1. Ταξινόμηση πλακώδους ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης κατά Bethesda 2014

5.1.1. Χαμηλόβαθμες ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις- Low grade Squamous Intraepithelial Lesions (LgSIL)

Η κυτταρολογική διάγνωση του LgSIL βασίζεται στην παρουσία κυττάρων με ευρεία ανώμαλη περιπυρηνική άλω που ονομάζονται κοιλοκύτταρα, καθώς και παρουσία υπερκεράτωσης, παρακεράτωσης, δυσκεράτωσης και κυττάρων της επιπολής ή και της διάμεσης στιβάδας με δυσκαρυωτικούς πυρήνες. Η σχέση πυρήνα προς κυτταρόπλασμα είναι τουλάχιστον ίση με 1:3. Τα κύτταρα διατάσσονται μεμονωμένα ή σε κυτταρικές αθροίσεις, διατηρώντας τα κυτταροπλασματικά του όρια. Τα κύρια διαγνωστικά χαρακτηριστικά είναι η παρουσία πυρηνικής μεγέθυνσης και η ατυπία.

Κυτταρολογικά επιχρίσματα με χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση παρατηρούνται συχνότερα σε νεαρές γυναίκες από 16 έως 26 ετών με τον κίνδυνο να κορυφώνεται στην ηλικία των 25 ετών, ωστόσο αυτός μειώνεται με την πρόοδο της ηλικίας.

Οι μελέτες δείχνουν ότι η εμφάνιση χαμηλόβαθμων ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων είναι πιο συχνές σε γυναίκες νεαρής ηλικίας και ταυτόχρονα πιο συχνή είναι και η υποστροφή αυτών των αλλοιώσεων. Όμως ένα ποσοστό 28% αυτών των γυναικών θα έχουν ιστολογικά επιβεβαιωμένη διάγνωση CIN 2-3 (93). Η μετα-ανάλυση των Melnikow και συν. έδειξε ότι το 53% των δειγμάτων LgSIL εμφάνισαν υποστροφή μέσα στα δύο πρώτα χρόνια, το 21% περίπου εξελίχθηκε σε CIN 2-3 και το 0,1-0,2% εξελίχθηκε σε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (97).

5.1.2. Υψηλόβαθμες ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις- High grade Squamous Intraepithelial Lesions (HgSIL)

Τα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά των υψηλόβαθμων ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων αφορούν την παρουσία μικρών κυττάρων της διάμεσης στιβάδας ή κυττάρων με χαρακτηήρες πλακώδους μετάπλασης με έντονη δυσκαρύωση. Ανάλογα με την βαρύτητα της αλλοίωσης, η σχέση πυρήνα προς κυτταρόπλασμα κυμαίνεται από 2:3 έως 3:4. Τα κύτταρα διατάσσονται μεμονωμένα ή σε σφικτούς συγκυτιακούς σωρούς.

Περίπου το 60% των γυναικών με HgSIL θα έχει ιστολογική διάγνωση τουλάχιστον CIN 2 σε βιοψία, με περίπου 2% να παρουσιάζουν διηθητικό καρκίνο, το οποίο είναι πιθανότερο σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας. Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στις γυναίκες άνω των 30 ετών είναι 5% μετά από κυτταρολογία υψηλόβαθμης ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης (98).

5.1.3. Άτυπα κύτταρα του πλακώδους επιθηλίου - Atypical Squamous Cells (ASC)

Κάποιες φορές οι κυτταρολόγοι βρίσκονται αντιμέτωποι με ένα δείγμα που τα κυτταρολογικά του χαρακτηριστικά βρίσκονται μεταξύ LSIL και HSIL. Από τη δημοσίευση του TBS-2001 είχε προταθεί ένας ενδιάμεσος όρος που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε αυτές τις περιπτώσεις LSIL - H, όταν δεν θα ήταν δυνατόν να αποκλειστεί η υψηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση. Καθώς όμως προετοιμαζόταν η τελευταία αναθεώρηση του Bethesda 2014, αποφασίστηκε πως μία νέα ορολογία θα δημιουργούσε μεγαλύτερη σύγχυση στην ιατρική κοινότητα (κυτταρολόγους, παθολογοανατόμους και κλινικούς ιατρούς) και ενδεχομένως το αποτέλεσμα θα ήταν η ακατάλληλη διαχείριση των περιστατικών, επιστρέφοντας πάλι σε ένα τριφασικό σύστημα ταξινόμησης.

Όλα τα παραπάνω οδήγησαν στην χρήση του όρου «άτυπα κύτταρα αδιευκρίνιστης σημασίας», όταν δεν ήταν δυνατόν να αποκλειστεί η χαμηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση ASC-US και τον όρο «άτυπα κύτταρα αδιευκρίνιστης σημασίας» στα οποία δεν μπορεί να αποκλειστεί η υψηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση ASC-H.

Η κλινική σημασία των κυτταρολογικών αυτών δειγμάτων έχουν ως αποτέλεσμα ότι μία γυναίκα με κυτταρολογία ASC-US σε έλεγχο ρουτίνας, έχει πιθανότητα 5% έως 16% να επιβεβαιώσει HgSIL σε βιοψία. Επίσης μία μετα-ανάλυση έδειξε ότι η επίπτωση HgSIL ήταν 9,7% (99), ενώ σε γυναίκες με κυτταρολογία ASC-H το ποσοστό των βιοψιών που θα επιβεβαιώσει υψηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση φτάνει το 50%. Μία προοπτική

μελέτη έδειξε ότι η πλειοψηφία των κυτταρολογικών αποτελεσμάτων με ASC-H που ήταν 82,6% είχε μη φυσιολογικά κολποσκοπικά ευρήματα και ότι κατά την διάρκεια της παρακολούθησης δύο στις τρεις γυναίκες ανέπτυξαν υψηλού βαθμού αλλοιώσεις (100,101).

5.1.4. Καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί ίσως το καλύτερα μελετημένο κακοήθες νεόπλασμα του ανθρώπου. Οι προσπάθειες για την αντιμετώπισή του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας έχουν ως αφετηρία τα τέλη του 19ου αιώνα και συνεχίζουν να βελτιώνονται και να εξατομικεύονται ανάλογα με την ηλικία της γυναίκας και την επιθυμία τεκνοποίησης. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας εκ πλακωδών κυττάρων αποτελεί το 85%-90% όλων των τύπων του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Σε κυτταρολογικά επιχρίσματα που προέρχονται από περιπτώσεις καρκινωμάτων του πλακώδους επιθηλίου αναγνωρίζονται κύτταρα ποικίλου μεγέθους και σχήματος, με πλέον χαρακτηριστικό εκείνο που μοιάζει με «γυρίνο» το οποίο περιέχει πυρήνες με ανώμαλο σχήμα.

5.1.5. Άτυπα αδενικά κύτταρα -AGC

Με τον όρο άτυπα αδενικά κύτταρα επιχειρείται η περιγραφή κυττάρων τα οποία διατάσσονται σε συμπαγείς αθροίσεις με μικρού βαθμού πυρηνική αλληλοεπικάλυψη, η παρουσία των οποίων συνηγορεί υπέρ νεοπλασίας. Και σε αυτήν την κατηγορία έχουμε δύο υποκατηγορίες:

- Άτυπα αδενικά κύτταρα απροσδιόριστης προέλευσης -AGC-NOS και
- Άτυπα αδενικά κύτταρα μάλλον νεοπλασματικής αιτιολογίας- AGC-H.

5.1.6. Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας εκ αδενικών κυττάρων

Το αδενοκαρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας αποτελεί το 6% έως 18% όλων των κακοήθων όγκων του τραχήλου της μήτρας.

Το κυλινδρικό επιθήλιο που καλύπτει τον ενδοτραχηλικό αυλό, αποτελείται από ένα στίχο βλεννοεκκριτικών κυλινδρικών κυττάρων, ο πυρήνας των οποίων βρίσκεται στη βάση του κυττάρου, κοντά στη βασική μεμβράνη.

Τα εφεδρικά κύτταρα που βρίσκονται κάτω από το κυλινδρικό επιθήλιο λειτουργούν όπως τα βλαστικά κύτταρα, ως δηλαδή αδιαφοροποίητα κύτταρα με πολλαπλή δυναμική εξέλιξη. Μπορεί να εξελιχθούν σε φυσιολογικό κυλινδρικό επιθήλιο, σε μεταπλαστικό επιθήλιο ή σε φυσιολογικό πλακώδες επιθήλιο. Κατά την διάρκεια αυτής της εξελικτικής διαδικασίας και υπό ειδικές συνθήκες, μπορεί να προκύψουν νεοπλασίες από το αδενικό επιθήλιο.

Στα επιχρίσματα που περιγράφονται με τον όρο αδenoκαρκίνωμα αναγνωρίζονται αδενικού τύπου κύτταρα με έντονη διαταραχή της σχέσης πυρήνα προς κυτταρόπλασμα, τα οποία μπορεί να διατάσσονται μεμονωμένα ή σε τρισδιάστατες αθροίσεις.

Κεφάλαιο 6

ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

6.1. Πρωτογενής πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο δεύτερος σε συχνότητα γυναικολογικός καρκίνος και αποτελεί την δεύτερη αιτία θανάτου στις γυναίκες από καρκίνο σε παγκόσμια κλίμακα.

Η λοίμωξη του ιού των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων είναι η πιο συχνή σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη στην εποχή μας. Μελέτες υποστηρίζουν πως όλες οι γυναίκες που είναι ενεργά σεξουαλικές θα έρθουν σε επαφή με τον ιό HPV.

Η ανταπόκριση του ανοσολογικού συστήματος στην HPV λοίμωξη είναι αργή και συχνά καθυστερεί έως και αρκετούς μήνες μετά την ανίχνευση του HPV DNA στον τράχηλο της μήτρας, ενώ η ανάπτυξη αντισωμάτων κατά του HPV μετά από φυσική λοίμωξη είναι αμφισβητήσιμη (102).

Σήμερα ξέρουμε ότι η μόλυνση από τον ιό HPV δεν εμφανίζει συμπτώματα, είναι παροδική και συνήθως υποχωρεί αυτόματα (64). Περισσότερες από το 90% των λοιμώξεων που ανιχνεύονται υποχωρούν εντός 2 ετών (103). Ωστόσο, σε μια σημαντική μειοψηφία γυναικών η λοίμωξη από τον ιό του HPV είναι επίμονη και οδηγεί σε μία γενετική δυσλειτουργία που προκαλείται σε μεγάλο βαθμό από τα ογκογονίδια του HPV E6 και E7.

Τα προφυλακτικά εμβόλια βασίστηκαν στην ιδέα ότι η παραγωγή αντισωμάτων εξουδετέρωσης ειδικά για κάθε τύπο HPV που στρέφονται κατά του ιού και είναι ικανά να αποτρέψουν την μόλυνση του τραχήλου της μήτρας. Η ανακάλυψη που οδήγησε στην δημιουργία των σημερινών εμβολίων είναι η κύρια πρωτεΐνη του ιικού καψιδίου του HPV L1, η οποία μπορεί να αυτοσυναρμολογηθεί στα λεγόμενα VLPs (virus-like particles: σωματίδια που μοιάζουν με τον ιό), τα οποία έχουν αποδειχθεί ιδιαίτερα ανοσογόνα.

Τα εμβόλια περιέχουν μη-λοιμογόνα ιόμορφα σωματίδια που αποτελούνται μόνο από το καψίδιο του ιού (L1 πρωτεΐνη), χωρίς το ιικό DNA. Επομένως, δεν αποτελούν ζώντες -εξασθενημένους ιούς και δεν μπορούν να προκαλέσουν λοίμωξη.

Στόχος του εμβολιασμού είναι η μείωση της επίπτωσης των νοσημάτων του γεννητικού συστήματος, που σχετίζονται με τους αντίστοιχους τύπους του HPV. Τα νοσήματα αυτά

περιλαμβάνουν τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, του πρωκτού, του αιδοίου, του κόλπου καθώς και τις αντίστοιχες προκαρκινικές αλλοιώσεις. Επιπλέον το τετραδύναμο και το εννιαδύναμο εμβόλιο στοχεύουν και στη μείωση της επίπτωσης των οξυτενών κονδυλωμάτων και της θηλωμάτωσης του λάρυγγα.

Ο HPV 16 είναι η κύρια αιτία καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και μαζί με τον HPV 18 προκαλούν περίπου το 73% όλων των περιστατικών καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στην Ευρώπη (περιλαμβάνονται και στα τρία εμβόλια). Επιπλέον ο HPV 18 σχετίζεται στενότερα με το αδενοκαρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας, το οποίο είναι πιο δύσκολο να ανιχνευθεί μέσω διαγνωστικού ελέγχου, σε σχέση με το καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων.

Τα εμβόλια είναι τα εξής:

1. Το διδύναμο εμβόλιο έναντι των τύπων HPV 16 και 18 (Cervarix).

Το εμβόλιο περιέχει ιόμορφα σωματίδια (VLPs) από δύο διαφορετικούς τύπους HPV (HPV 16 και HPV 18) και παράγεται με γονιδιακή τεχνολογία, σε ένα σύστημα έκφρασης βακίλοϊού. Το Cervarix κυκλοφόρησε στη χώρα μας το Δεκέμβριο του 2007 και χορηγείται σε τρεις δόσεις των 0,5ml ενδομυϊκά στο δελτοειδή μυ τους μήνες 0,1,6.

2. Το τετραδύναμο εμβόλιο έναντι των τύπων HPV 6,11,16 και 18 (Gardasil 4).

Το εμβόλιο περιέχει ιόμορφα σωματίδια (VLPs) από τέσσερις διαφορετικούς τύπους HPV (HPV 6,11,16,18) και παράγεται με γονιδιακή τεχνολογία, χρησιμοποιώντας ζυμομύκητες. Το ανοσοενισχυτικό στο εμβόλιο περιλαμβάνει 225μg θειικού υδροφωσφορικού αργιλίου. Το Gardasil κυκλοφόρησε στην Ελλάδα τον Ιανουάριο του 2007 και χορηγείται σε τρεις δόσεις των 0,5ml ενδομυϊκά στο δελτοειδή μυ τους μήνες 0,2,6.

3. Το εννεαδύναμο εμβόλιο έναντι των τύπων HPV 6,11,16,18,31,33,45,52 και 58 (Gardasil 9).

Το εμβόλιο βασίζεται στις ίδιες αρχές με το Gardasil 4 (6,11,16,18) στο οποίο προστέθηκαν 5 τύποι (31,33,45,52,58), που ταξινομούνται στους τύπους υψηλής ογκογεννητικότητας. Το Gardasil 9 εγκρίθηκε από τον FDA (Food and Drug Administration) το 2014 και ο παγκόσμιος οργανισμός φαρμάκων ενέκρινε την χορήγηση του στην Ευρωπαϊκή Ένωση τον Ιούνιο του 2015.

Ο Εθνικός Οργανισμός στις ΗΠΑ ενέκρινε τον Οκτώβριο του 2018 τη χρήση του εμβολίου κατά του HPV Gardasil 9 και στις ηλικίες 27-45 ετών.

Στην Ελλάδα το Εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού παιδιών και εφήβων 2023 για τον ιό των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων ενδείκνυται για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας καθώς και για την πρόληψη άλλων καρκίνων και καλοήθων νοσημάτων σχετιζόμενων με τον ιό. Το σχήμα του εμβολιασμού σε κορίτσια και αγόρια στις ηλικίες των 9-12 ετών είναι δύο δόσεις στους 0 και 6 μήνες αντίστοιχα.

Και σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Ενηλίκων (2023), συνιστάται το εννεαδύναμο HPV9 εμβόλιο για ανεμβολίαστους γυναίκες και άνδρες, ηλικίας 18-45 ετών και ανήκουν στις παρακάτω ειδικές ομάδες αυξημένου κινδύνου:

1. Πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής ανοσοκαταστολή με επηρεασμένη κυτταρική ή χυμική ανοσία, όπως ανεπάρκειες Β και Τ-κυττάρων.
2. Λοίμωξη HIV.
3. Κακοήθη νεοπλάσματα.
4. Μεταμόσχευση.
5. Αυτοάνοσα νοσήματα.
6. Λήψη ανοσοκατασταλτικής αγωγής.
7. Γυναίκες που είναι ανεμβολίαστες και έχουν υποβληθεί ή πρόκειται να υποβληθούν σε κωνοειδή εκτομή (CIN2+).
8. Άνδρες που κάνουν σεξ με άνδρες (MSM).

Στις ειδικές ενδείξεις δεν περιλαμβάνονται καταστάσεις όπως, ασπληνία, άσθμα, χρόνια κοκκιωματώδης νόσος, χρόνια πνευμονική, νεφρική ή ηπατική νόσος, σακχαρώδης διαβήτης, διαταραχές συμπληρώματος, καρδιοπάθεια, ανατομικά ελλείμματα ΚΝΣ.

Συνιστάται η διενέργεια δύο δόσεων με μεσοδιάστημα 6 μηνών (σχήμα 0, 6) για όλες τις παραπάνω ομάδες με τις παρακάτω εξαιρέσεις: άτομα με λοίμωξη HIV και άτομα με ανοσοκαταστολή ή λήψη ανοσοκατασταλτικής αγωγής στα οποία συνιστάται η διενέργεια τριών δόσεων (σχήμα 0,1-2, 6 μήνες).

Επίσης τα εμβόλια έναντι του HPV δεν συστήνονται κατά την διάρκεια της κύησης, ωστόσο δεν είναι απαραίτητο να προηγείται τεστ εγκυμοσύνης πριν την έναρξη του εμβολιασμού. Σε περίπτωση που διαπιστωθεί εγκυμοσύνη, μετά τη χορήγηση του εμβολίου, δεν συστήνεται διακοπή της, αλλά ο εμβολιασμός συμπληρώνεται μετά την ολοκλήρωσή της.

Σε παγκόσμιο επίπεδο το Gardasil 9 θα προστατεύσει από τους τύπους HPV που σχετίζονται σε ποσοστό περίπου 90% του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στις γυναίκες και το 80-95% των άλλων HPV σχετιζόμενων καρκίνων του ανοσοποιητικού

συστήματος τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες (104). Το εμβόλιο θα προσφέρει διαφορετικά ποσοστά προστασίας σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές, λόγω της διακύμανσης του ειδικού επιπολασμού και της κατανομής του τύπου HPV. Το Gardasil 9 θα προσφέρει προστασία έναντι των τύπων HPV που σχετίζονται σε ποσοστό περίπου 87,7% των καρκίνων στην Ασία, 91,7% στην Αφρική, 92% στη Βόρεια Αμερική, 90,9% στην Ευρώπη, 89,5% στη Λατινική Αμερική και την Καραϊβική και το 86,5% στην Αυστραλία

Μία άλλη μελέτη υποστηρίζει ότι το νέο εννιαδύναμο εμβόλιο αυξάνει το επίπεδο προστασίας έναντι προκαρκινικών και καρκινικών αλλοιώσεων από 70% σε 90%. Η ίδια μελέτη υποστηρίζει ότι η εφαρμογή 2 δόσεων του εμβολίου σε κορίτσια 9 έως 14 ετών σε σχέση με το μέχρι πρότινος σχήμα των τριών δόσεων σε νέες γυναίκες ηλικίας 16-26 ετών έχει την ίδια ανοσολογική απάντηση (105,106).

Μελέτες υποστηρίζουν πως επιτυγχάνεται διασταυρούμενη προστασία έναντι ογκογεννητικών τύπων HPV 31,33 και 45, μεταξύ των εμβολιασθέντων γυναικών με τα δύο εμβόλια Cervarix και Gardasil 4, δεν είναι όμως ακόμη δυνατόν να καθοριστεί η χρονική διάρκεια της προστασίας αυτής (107). Με την προσθήκη του εννιαδύναμου εμβολίου στην φαρέτρα μας το επίπεδο προστασίας έναντι των υψηλόβαθμων αλλοιώσεων και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας φτάνει στο 90%.

Τα προφυλακτικά εμβόλια που είναι διαθέσιμα στην αγορά έχουν πολύ καλή αποτελεσματικότητα έναντι των HPV τύπων που καλύπτουν αλλά και των προκαρκινικών και καρκινικών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας που προκαλούνται από άλλους τύπους υψηλής ογκογεννητικότητας. Παρέχουν επίσης προστασία σε μεγαλύτερες γυναίκες από 21 έως 34 ετών που έχουν εμβολιασθεί κατά του HPV 16, 18 και έχουν χαμηλότερο επιπολασμό έναντι HPV 31,33 και 58 (108).

Η προστασία που επιτυγχάνεται με τον εμβολιασμό βασίζεται σε αντισώματα που παράγονται από το ανοσοποιητικό σύστημα. Παρόλο που η φυσική λοίμωξη από τον ιό HPV προκαλεί χημική αντίδραση στις μισές περίπου περιπτώσεις, ο εμβολιασμός μπορεί να προκαλέσει αντισώματα σχεδόν σε όλα τα εμβολιασμένα άτομα. Οι τίτλοι αντισωμάτων είναι σαφώς υψηλότεροι από αυτούς που παράγονται από τη φυσική λοίμωξη (WHO).

Η ανοσογονικότητα των HPV εμβολίων μελετήθηκε εκτενώς στις κλινικές δοκιμές, με εξαιρετική χημική απόκριση και για τα τρία είδη εμβολίων, με περίπου 95% ορομετατροπή. Ωστόσο, η διακύμανση των τίτλων των αντισωμάτων σχετίζεται με το

φύλο, την ηλικία και το είδος του εμβολίου. Στοιχεία ανοσογονικότητας από κλινικές δοκιμές έδειξαν ότι η ορομετατροπή είναι υψηλότερη στους άντρες από ότι στις γυναίκες, (99% και 93% αντίστοιχα) και στα νεότερα άτομα (109–111).

Μελέτες έχουν δείξει πως η ανοσογονικότητα των HPV εμβολίων σε νεαρές γυναίκες ηλικίας 9 έως 15 ετών είχαν διπλάσιο τίτλο αντισωμάτων από τις γυναίκες ηλικίας 16 έως 26 ετών (112,113).

Παρόλο που οι αρχικές κλινικές δοκιμές υιοθέτησαν το σχήμα των τριών δόσεων για ανοσοποίηση, τα δεδομένα ανοσολογικής αξιολόγησης από τις δοκιμές επέτρεψαν μια αλλαγή στη στρατηγική του εμβολιασμού, παρόλο που δεν υπήρχαν κλινικές δοκιμές σχεδιασμένες με μικρότερο αριθμό δόσεων. Σήμερα, συνιστάται η χορήγηση του εμβολίου σε δύο δόσεις για τις ηλικίες 9 έως 14 ετών και τρεις δόσεις για τις ηλικίες 15 και άνω ετών. Ωστόσο ορισμένοι ερευνητές συζητούν για την πιθανότητα εφάπαξ εμβολιασμού, αν και αυτό βρίσκεται σε αρχικό στάδιο ακόμη (114,115).

Αξίζει να σημειώσουμε ότι η αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού είναι πάντα υψηλότερη στον πληθυσμό που δεν έχει έρθει σε επαφή με τον ιό, δηλαδή πριν την έναρξη της σεξουαλικής τους ζωής.

Στην Ελλάδα ο αντίκτυπος του εμβολιασμού κατά του HPV σε επίπεδο πληθυσμού είναι άγνωστος λόγω έλλειψης επίσημων μητρώων. Η μοναδική μελέτη που έχει πραγματοποιηθεί από την ομάδα μας παρουσιάζει τη σύγκριση των δεδομένων παθολογίας του τραχήλου της μήτρας μεταξύ εμβολιασμένων με HPV και μη εμβολιασμένων γυναικών που παραπέμπονται για κολποσκόπηση. Η μελέτη έδειξε ότι ο εμβολιασμός είναι αποτελεσματικός στην πρόληψη της μόλυνσης από τον ιό των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων, με ταυτόχρονη ευεργετική δράση σε χαμηλόβαθμες αλλοιώσεις και σε υψηλόβαθμες αλλοιώσεις που χρειάζονται επεμβατική θεραπεία, του τραχήλου της μήτρας, που προκαλούνται από τους τύπους του εμβολίου (116). Η ομάδα συνεχίζει με ακόμη μία μελέτη, συμπεραίνοντας ότι ο εμβολιασμός κατά του HPV σε κατάλληλη ηλικία μπορεί να μειώσει σημαντικά την ανάπτυξη σοβαρών προκαρκινικών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας και κατά συνέπεια την ανάγκη για θεραπεία, καθώς και τη μακροχρόνια σχετική μαιευτική νοσηρότητά τους (117).

Μία συστηματική ανασκόπηση επιβεβαίωσε τη θετική επίδραση των εμβολίων HPV κατά των ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων CIN, δείχνοντας την αποτελεσματικότητα κατά 95% για τα CIN+, κατά 97% για τα CIN2+ και κατά 95% για τα CIN3+ (118). Επίσης μία προοπτική μελέτη έδειξε ότι ο εμβολιασμός μείωσε την θετικότητα του HPV-DNA test, 12 μήνες μετά την ολοκλήρωση του εμβολιασμού για τους γονότυπους 16,18,31(119).

Επιπλέον ο εμβολιασμός κατά του HPV φαίνεται πως μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής του CIN, ιδιαίτερα όταν σχετίζεται με τον HPV16 ή τον HPV18, σε γυναίκες που έχουν κάνει επεμβατική θεραπεία, υποστηρίζει μια πιο πρόσφατη μελέτη (120).

Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Γυναικολογικής Ογκολογίας και η Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία Κολποσκόπησης υποστηρίζουν σθεναρά προγράμματα εμβολιασμού ουδέτερου φύλου για παιδιά και νεαρούς εφήβους, καθώς και ένα πρόγραμμα για νέους ενήλικες (121).

Ο εμβολιασμός παρά τα πολύ καλά αποτελέσματα που επιφέρει στην πρόληψη, δεν αντικαθιστά την κυτταρολογική εξέταση για την πρόωμη ανίχνευση των ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Καθώς οδεύουμε στην επόμενη δεκαετία, η παρακολούθηση των προγραμμάτων εμβολιασμού και προσυμπτωματικού ελέγχου εξακολουθεί να είναι απαραίτητη.

6.2. Δευτερογενής πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας

Η εφαρμογή προγραμμάτων πληθυσμιακού ελέγχου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας έχουν σαν στόχο την μείωση επίπτωσης της νόσου μέσω της έγκαιρης ανίχνευσης υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων σε ασυμπτωματικές γυναίκες, καθώς και τη θεραπεία τους αποτρέποντας την εξέλιξη σε διηθητικό καρκίνο. Ταυτόχρονα τα προγράμματα αυτά συνεισφέρουν στην βελτίωση της πρόγνωσης και στη μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας με την πρόωμη διάγνωση διηθητικής νόσου.

6.2.1. Συμβατική Κυτταρολογία- Τεστ Παπανικολάου

Λόγω της ανατομικής προσβασιμότητας του, ο τράχηλος μπορεί εύκολα να απεικονιστεί καθιστώντας τη λήψη δειγμάτων (του τραχήλου) μια διαδικασία σχετικά απλή και ανώδυνη. Η πρώτη και η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος πληθυσμιακού ελέγχου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας έως και σήμερα είναι η κυτταρολογική εξέταση κατά Παπανικολάου.

Ο Γεώργιος Παπανικολάου το 1928 ήταν ο πρώτος που μελέτησε τις αλλοιώσεις των καρκινικών κυττάρων σε δείγματα κολπικού επιχρίσματος. Αργότερα αναγνώρισε κύτταρα διηθητικού καρκίνου αλλά και προκαρκινικών τραχηλικών αλλοιώσεων, ανακάλυψη που οδήγησε στο συμπέρασμα ότι μια λανθάνουσα προδιηθητική αλλοίωση προηγείται του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, η οποία είναι ανιχνεύσιμη με την

κυτταρολογία και μπορεί να αντιμετωπιστεί έγκαιρα. Αυτή ήταν και η αρχή της εφαρμογής προγραμμάτων πληθυσμιακού ελέγχου με κυτταρολογία στην Αμερική το 1970. Παρατηρήθηκε μείωση της επίπτωσης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας κατά 50% και μείωση της θνησιμότητας κατά 70%. Το τεστ Παπανικολάου ήταν το πιο αποτελεσματικό πρόγραμμα μείωσης του καρκίνου που έχει εφαρμοστεί ποτέ, σε σχέση κόστους – αποτελέσματα.

Η ειδικότητα της συμβατικής κυτταρολογίας για την ανίχνευση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας αλλά και των προκαρκινικών αλλοιώσεων είναι υψηλή(95%), αντιθέτως έχει χαμηλή ευαισθησία (47%), και αυτός είναι ο κύριος λόγος που δεν είναι η ιδανική για μέθοδο μαζικού πληθυσμιακού ελέγχου (122).

Ακόμη και μετά από πολλές δεκαετίες εφαρμογής του τεστ Παπανικολάου παγκοσμίως ως μέθοδος ελέγχου η αποτελεσματικότητα του δεν είναι η ίδια σε όλους τους πληθυσμούς. Η χαμηλή αποτελεσματικότητα του οφείλεται στη χαμηλή κάλυψη του πληθυσμού, στην ανεπαρκή οργάνωση των προγραμμάτων, καθώς και στην χαμηλή ευαισθησία της κυτταρολογικής εξέτασης (123,124).

Η χαμηλή ευαισθησία της κυτταρολογικής εξέτασης ήταν η αιτία που ο συστηματικός προσυμπτωματικός έλεγχος για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, ακόμη και στα καλά οργανωμένα προγράμματα των ανεπτυγμένων χωρών αποκάλυψε υψηλά ποσοστά ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων, είτε λόγω προβλημάτων στη δειγματοληψία, είτε λόγω σφάλματος στην ερμηνεία (125,126).

Μελέτες που διεξήχθησαν σε χώρες της Βόρειας Αμερικής και της Ευρώπης με καλά προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, έδειξαν ότι η ευαισθησία της κυτταρολογίας για την ανίχνευση αλλοιώσεων CIN2+ ήταν ιδιαίτερα μεταβλητή, κυμαινόμενη από 18,6 έως 76,7% (127).

Μία μετα-ανάλυση του 2007, έδειξε ότι η συμβατική κυτταρολογία αποτυγχάνει να ανιχνεύσει περίπου το 20% των υψηλόβαθμων αλλοιώσεων CIN3 (128). Ωστόσο, η ειδικότητα της κυτταρολογικής εξέτασης ήταν σταθερά υψηλή σε όλες τις μελέτες (92%-96,3%).

6.2.2. Κυτταρολογία υγρής φάσης (LBC: liquid-based cytology)

Η κυτταρολογία υγρής φάσης βελτιώνει την ποιότητα των επιχρισμάτων, επιτρέποντας την ταχύτερη ανάγνωση των πλακιδίων και μειώνοντας την αναλογία ανεπαρκών επιχρισμάτων. Επιπλέον μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε το ίδιο δείγμα για την πραγματοποίηση ελέγχου

μοριακών βιοδεικτών, καθώς και για τον έλεγχο σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων (χλαμύδια, γονόρροια κτλ). Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ευαισθησία μεταξύ της συμβατικής κυτταρολογίας και της κυτταρολογίας υγρής φάσης, όπως προέκυψε από μία μετα- ανάλυση και μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (129,130).

6.3. Τεχνικές μοριακής βιολογίας

Λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς της κυτταρολογίας και την συσχέτιση της λοίμωξης του HPV με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, προστέθηκαν και αξιολογήθηκαν διάφορες εναλλακτικές μέθοδοι ελέγχου. Οι πιο σημαντικές από αυτές είναι οι τεχνολογίες ανίχνευσης HPV, είτε το ιικό DNA είτε το mRNA των E6 και E7 ογκοπρωτεϊνών των πλέον ογκογόνων τύπων HPV. Οι μέθοδοι ανίχνευσης του HPV και συναφών βιοδεικτών, χρησιμοποιούνται για την εξατομικευμένη αντιμετώπιση και θεραπεία των γυναικών αυτών που ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου που θα αναπτύξουν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (131).

Οι μοριακές τεχνικές ανίχνευσης, τυποποίησης και μελέτης των χαρακτηριστικών του HPV μπορούν να διαχωριστούν στις εξής κατηγορίες (131):

- α) σε τεχνικές ενίσχυσης (PCR,HC)
- β) τεχνικές υβριδισμού (υβριδισμός και ανίχνευση ενδοκυττάριου mRNA με κυτταρομετρία ροής)
- γ) τεχνικές συνδυασμού (HPV DNA μικροσυστοιχίες)

6.3.1. Ανίχνευση HPV DNA και γονοτύπηση

Ο ιός HPV συνδέεται αδιαμφισβήτητα με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, αυτό οδήγησε τους επιστήμονες στην ανάπτυξη του HPV DNA testing, το οποίο βασίζεται στην ανίχνευση του DNA του ιού από δείγματα κυττάρων (υγρής μορφής) του τραχήλου της μήτρας. Το HPV DNA testing χρησιμοποιείται τόσο για την ανίχνευση της παρουσίας του ιού HPV, όσο και για την τυποποίηση του (γονοτύπηση).

Παρακάτω αναφέρονται οι βασικότερες και πιο διαδεδομένες τεχνικές για την ανίχνευση του HPV DNA.

6.3.1.1. Ενίσχυση στόχου- Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR)

Οι τεχνικές πολλαπλασιασμού νουκλεϊκών οξέων (στόχων) βασίζονται στη διαδικασία αντιγραφής και πολλαπλασιασμού τμημάτων της ακολουθίας DNA ενός γονιδίου στόχου, με σκοπό την δημιουργία επαρκούς ποσότητας της συγκεκριμένης γενετικής ακολουθίας ώστε να είναι δυνατή η μελέτη της. Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) είναι η βασική μέθοδος με την οποία πραγματοποιείται η ενίσχυση νουκλεϊκών οξέων. Η PCR είναι η πιο διαδεδομένη μέθοδος, που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση της παρουσίας του HPV αλλά και για την γονοτύπηση του (131,132).

6.3.1.2. Τεχνικές υβριδισμού

Οι τεχνικές υβριδισμού βασίζονται σύμφωνα με το νόμο της συμπληρωματικότητας των βάσεων, στην ιδιότητα των πυρινηκών οξέων να σχηματίζουν σταθερά διμερή που ονομάζονται υβρίδια. Γνωρίζοντας ότι τα υβρίδια μπορεί να αποτελούνται από δύο αλυσίδες DNA ή συνδυασμό αλυσίδων RNA/DNA και RNA/RNA, με τη χρήση μίας κατάλληλα σημασμένης εξωγενούς, μονόκλωνης ή δίκλωνης αλληλουχίας, που ονομάζεται ανιχνευτής, ανιχνεύοντας τη συμπληρωματική της. Η επιλογή του κατάλληλου ιχνηθέτη (ανιχνευτή) εξαρτάται από το είδος της εφαρμογής. Αν αυτή αφορά στην αναζήτηση DNA προτιμάται η χρήση δίκλωνων DNA ιχνηθετών. Αν πάλι αφορά στην ανίχνευση RNA τότε χρησιμοποιούνται RNA ιχνηθέτες(133,134).

6.3.1.3. Ενίσχυση σήματος- Σύλληψη υβριδισμού (Hybrid Capture)

Η πιο διαδεδομένη τεχνική ενίσχυσης σήματος είναι η τεχνική σύλληψης υβριδισμού (Hybrid Capture). Η τεχνική αναπτύχθηκε σε δύο εκδοχές. Το πρώτης γενιάς Hybrid Capture Tube test από το 1995 που ανιχνεύει τους τύπους HPV 16,18,31,33,35,45,51,52,56 και το δεύτερης γενιάς Hybrid Capture II, από το 1999 στο οποίο προστέθηκαν οι τύποι HPV υψηλού κινδύνου 39,58,59,68 και οι τύποι HPV χαμηλού κινδύνου 6,11,42,43 και 44. Η τεχνική HC2 HPV DNA αποτελεί μια δοκιμασία υβριδισμού νουκλεϊκού οξέος με ενίσχυση σήματος χρησιμοποιώντας μικροπλακίδιο χημειοφωταύγειας για την ποιοτική ανίχνευση 18 τύπων HPV, σε τραχηλικά δείγματα.

6.3.1.4. HPV DNA Μικροσυστοιχίες

Είναι η πλέον σύγχρονη μοριακή μέθοδος ανίχνευσης και τυποποίησης του HPV ιού, που χαρακτηρίζεται από μεγάλη ακρίβεια και αξιοπιστία. Η τεχνική εφαρμόζει PCR για την ανίχνευση του DNA του ιού και στη συνέχεια υβριδισμό με ειδικούς ανιχνευτές οι οποίοι έχουν ακινητοποιηθεί σε στερεά βάση. Η τεχνική αυτή ονομάζεται μικροσυστοιχία και προσφέρει την ανίχνευση αλλά και την τυποποίηση 35 τύπων HPV, όλων των υψηλού κινδύνου και των περισσότερων χαμηλού κινδύνου (HPV6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 68, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, 85 και 89) (135).

6.3.1.5. Ανίχνευση HPV E6/E7 mRNA

Στην δευτερογενή πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι σημαντικό να ξεχωρίσουμε τις γυναίκες που εμφανίζουν μια εμμένουσα/επίμονη λοίμωξη HPV από αυτές που εμφανίζουν μία παροδική λοίμωξη. Ο διαχωρισμός αυτός σχετίζεται με την κατάσταση στην οποία βρίσκεται ο ιός HPV, εάν δηλαδή βρίσκεται σε επισωματική φάση ή έχει ενσωματωθεί στο ανθρώπινο DNA.

Η ενσωμάτωση του ιϊκού γονιδιώματος των HPV τύπων υψηλού κινδύνου στο ανθρώπινο γονιδίωμα είναι το έναυσμα που πυροδοτεί την καρκινογένεση, καθώς η διαδικασία αυτή οδηγεί σε υπερέκφραση των ογκοπρωτεϊνών E6 και E7 του ιού και έχει ως αποτέλεσμα την απορρύθμιση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων και τελικά την καρκινογένεση.

Αυτή είναι και η αιτία που οδήγησε σε νέες διαγνωστικές δοκιμασίες, οι οποίες ανιχνεύουν την υπερέκφραση των E6/E7 πρωτεϊνών των ογκογόνων τύπων του ιού HPV μέσω της ανίχνευσης των E6/E7 mRNA μεταγραφών. Η μέθοδος αυτή καταδεικνύει την ογκογονική δραστηριότητα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης για τον διαχωρισμό των γυναικών που κινδυνεύουν να αναπτύξουν υψηλόβαθμες ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις και καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Επιπρόσθετα μπορεί να χρησιμοποιηθούν στην παρακολούθηση των γυναικών μετά από αφαιρετική θεραπεία.

Η ανίχνευση HPV E6/E7 mRNA σε τραχηλικά επιχρίσματα γίνεται με διάφορες τεχνικές: με RT-PCR, με ενίσχυση νουκλεϊκού οξέος βασισμένη στην αλληλουχία (nucleic acid sequence-based amplification, NASBA), με κυτταρομετρία ροής και άλλες μεθόδους (136–138).

Μια μελέτη η οποία προέρχεται από την Αγγλία και συνέκρινε την χρήση της ανάλυσης υψηλού κινδύνου ιού ανθρωπίνων θηλωμάτων (HR-HPV) του Aptima messenger RNA (mRNA) έναντι μιας ανάλυσης DNA HR-HPV σε ένα πρόγραμμα πρωτογενούς ελέγχου του τραχήλου της μήτρας HPV. Το συμπέρασμα στο οποίο κατέληξε είναι ότι η χρήση της ανάλυσης mRNA Aptima θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως πρωτογενής μέθοδος πρόληψης μειώνοντας το κόστος (139).

6.3.1.6. Βιοφασματοσκοπία

Η βιοφασματοσκοπία είναι ένα αναδυόμενο πεδίο που αξιοποιεί την πλατφόρμα των φυσικών επιστημών με υπολογιστική ανάλυση, προκειμένου να δώσει νέες γνώσεις σε βιολογικά ζητήματα. Ένας τομέας στον οποίο αυτή η προσέγγιση φαίνεται να έχει δυνατότητες είναι ο προσυμπτωματικός έλεγχος ή τα διαγνωστικά κλινικά διλήμματα, όπου υπάρχει επείγουσα ανάγκη για νέες προσεγγίσεις για την εξέταση μεγάλου αριθμού δειγμάτων με αποδεκτά επίπεδα ευαισθησίας και ειδικότητας. Η ομάδα των Purandare και συν. σε μια ανασκόπηση περιγράφει τα οφέλη της βιοφασματοσκοπίας στον προσυμπτωματικό έλεγχο για προκαρκινικές βλάβες του τραχήλου της μήτρας, λόγω της ικανότητάς της να διαχωρίζει διαφορετικούς βαθμούς δυσπλασίας. Αξιολογεί τη σκοπιμότητα εισαγωγής αυτής της τεχνικής στα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου του τραχήλου της μήτρας με βάση την ικανότητά της να εντοπίζει βιοδείκτες εξέλιξης εντός παραγόμενων φασμάτων («δακτυλικά αποτυπώματα βιοχημικών κυττάρων») (140).

6.3.2. Άλλοι βιοδείκτες

6.3.2.1. p16INK4A

Ο p16INK4A είναι ένας αναστολέας κυκλινοεξαρτώμενης κινάσης, ο οποίος υπερεκφράζεται σε προκαρκινικούς και καρκινικούς ιστούς. Αυτός είναι και ο λόγος που θεωρείται αξιόλογος βιοδείκτης σχετιζόμενος με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

Η ανίχνευση της υπερέκφρασης της πρωτεΐνης p16 πραγματοποιείται με ανοσοκυτταροχημική χρώση κυττάρων από κυτταρολογία υγρής φάσης ή με ανοσοϊστοχημική χρώση δειγμάτων ιστού (140).

Μελέτες έχουν δείξει ότι η κυτταρολογική ανοσοχρωμάτωση p16INK4A σχετίζεται με τη σοβαρότητα των κυτταρολογικών και ιστολογικών υψηλόβαθμων αλλοιώσεων, υποστηρίζοντας την αξία του βιοδείκτη ως βοηθητικό εργαλείο διαλογής των

περιστατικών με θετικά αποτελέσματα εξετάσεων. Το μειονέκτημα της συγκεκριμένης μεθόδου είναι η ανεπάρκεια τυποποίησης της ερμηνείας της ανοσοχρώσης, που οφείλεται στην ετερογένεια των μεθόδων που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό της θετικότητας του p16INK4A στην κυτταρολογική εφαρμογή της δοκιμασίας, συμπεριλαμβανομένων ποσοτικών και μορφολογικών προσεγγίσεων (136,141,142).

Προκειμένου να ξεπεραστεί το πρόβλημα αυτό έγινε συνδυασμός των δεικτών p16 και Ki-67(κυτταρολογία με διπλή ανοσοχρώση p16/Ki-67), για να απλοποιηθεί και να τυποποιηθεί η αξιολόγηση της ανοσοχρώσης. Η μέθοδος αυτή βασίζεται στην ταυτόχρονη ανίχνευση της έκφρασης του p16 και του Ki-67 στο ίδιο κύτταρο ως ενδεικτικό της διαταραχής του κυτταρικού κύκλου με δεδομένο ότι σε φυσιολογικά κύτταρα δεν ανιχνεύονται (143).

6.3.2.2. Καινοτόμοι-Ερευνητικοί βιοδείκτες

Η ανάγκη διαλογής εκείνων των γυναικών που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο καρκινογένεσης και η εξατομίκευση της κάθε γυναίκας λόγω του νεαρού της ηλικίας αλλά και των μελλοντικών μαιευτικών επιπλοκών που προκύπτουν μετά από αφαιρετικές θεραπείες οδηγεί όλο και περισσότερους ερευνητές στην μελέτη και αξιολόγηση νεότερων βιοδεικτών.

Κυτταρικοί βιοδείκτες όπως οι CK13, CK14, MCM5, CDC6, Survivin και CEA, έχουν αξιολογηθεί σε διάφορα στάδια. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών σχετικά με την θετικοποίηση τους είναι αμφιλεγόμενα.

Σε μικρό αριθμό μελετών έχουν χρησιμοποιηθεί άλλοι ιϊκοί βιοδείκτες, όπως η HPV L1 καψική πρωτεΐνη και η ανίχνευση της E6 ογκοπρωτεΐνης, χωρίς να έχει αποσαφηνιστεί η αξία και η χρησιμότητά τους (144).

Άλλοι ερευνητές έχουν στρέψει την προσοχή τους στους επιγενετικούς δείκτες, οι οποίοι σχετίζονται με τη μεθυλίωση του DNA, βασιζόμενοι στο γεγονός ότι η μεθυλίωση θέσεων CpG εντός του γονιδιώματος συμβαίνει σε διάφορα στάδια κατά την καρκινογένεση (145). Οι επιγενετικοί δείκτες βασίζονται στη μελέτη της κατάστασης της μεθυλίωσης ορισμένων γονιδίων. Μέχρι σήμερα είναι γνωστά 68 διαφορετικά τέτοια γονίδια, που όμως η ευαισθησία και η ειδικότητά τους έχει ένα ευρύ φάσμα (144,146).

Οι Khieu και Butler σε μια μετα-ανάλυση αξιολόγησαν τον τρόπο με τον οποίο αλλάζουν τα επίπεδα μεθυλίωσης ανάλογα με την σοβαρότητα της νόσου. Όταν λοιπόν είναι αυξημένα τα επίπεδα μεθυλίωσης του HPV έχουμε άμεση συσχέτιση με αυξημένη

σοβαρότητα της νόσου. Ακόμη, τα γονίδια HPV16 L1/L2 έδειξαν υψηλή διαγνωστική ακρίβεια όσον αφορά στις υψηλόβαθμες βλάβες CIN σε γυναίκες που ήταν θετικές στον HPV16 (98).

Άλλες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην ανίχνευση χρωμοσωμικών ανωμαλιών ως δείκτη της διαδικασίας καρκινογένεσης. Οι μελέτες αυτές έχουν δείξει πως σε δείγματα καρκίνου του τραχήλου της μήτρας διάφορες χρωμοσωμικές περιοχές χάνονται ενώ άλλες ενισχύονται, με συνηθέστερη ανωμαλία την ενίσχυση του γονιδίου TERC στο χρωμόσωμα 3q (147).

Μία άλλη κατηγορία βιοδεικτών είναι τα microRNAs (miRNAs), τα οποία είναι μικρά μη κωδικοποιημένα τμήματα RNA που έχουν ρυθμιστικό ρόλο σε διάφορες κυτταρικές διαδικασίες. Ο ρόλος των miRNAs έχει μελετηθεί σε διάφορους τύπους καρκίνων και πιθανολογείται η προγνωστική του αξία και σε άλλους καρκίνους (148). Σε δείγματα καρκίνου του τραχήλου της μήτρας τα miRNAs παρουσίασαν είτε αυξημένη, είτε μειωμένη έκφραση σε σχέση με δείγματα φυσιολογικού ιστού, γεγονός που υποδεικνύει τον ρόλο που διαδραματίζουν στην τραχηλική καρκινογένεση (144).

6.3.2.3. Γονίδια και HPV

Οι περισσότερες λοιμώξεις του τραχήλου της μήτρας υψηλού κινδύνου από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) είναι παροδικές, με ένα μικρό μόνο ποσοστό να εξελίσσεται σε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Οι μελέτες εκτίμησης κληρονομικότητας υποδηλώνουν ένα σημαντικό κληρονομικό γενετικό υπόβαθρο. Οι υποψήφιες γονιδιακές έρευνες καθώς και οι προηγούμενες μελέτες συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα (GWASs) αναφέρουν συσχετίσεις μεταξύ της περιοχής HLA και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Μελετώντας την γενετική παραλλαγή σε όλο το γονιδίωμα σε γυναίκες με διηθητικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και υψηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση CIN 3 συγκριτικά με υγιή πληθυσμό, η μελέτη έδειξε ότι τα γονίδια PAX8, CLPTM1L και HLA σχετίζονται με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, υποδηλώνοντας διαταραχή στα μονοπάτια της αποπτωτικής και της ανοσολογικής λειτουργίας (149).

Η διερεύνηση των διαφορετικά εκφραζόμενων γονιδίων (DEGs) και η αλληλεπίδρασή τους θα μπορούσε να προσφέρει πολύτιμες γνώσεις για την ανάπτυξη δεικτών για τη βελτιστοποίηση του ελέγχου και της θεραπείας της ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας (CIN), υποστηρίζει η μελέτη.

Η πολυαλγοριθμική τυπολογική ανάλυση αποκάλυψε το PCNA ως το γονίδιο κόμβου με την υψηλότερη κατάταξη μεταξύ των δύο δικτύων, τόσο όσον αφορά την έκφραση όσο και τις αλληλεπιδράσεις. Περαιτέρω ανάλυση αποκάλυψε ότι ενώ το PCNA υπερεκφραζόταν σε ιστούς CC, συσχετίστηκε με ευνοϊκή πρόγνωση και καθαρότητα όγκου (150).

6.4. Κολποσκόπηση

Η κολποσκόπηση ως τεχνική χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1925 από τον Hinselman, ο οποίος επινόησε το κολποσκόπιο, με σκοπό την πρόιμη διάγνωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η διαγνωστική εξέταση της κολποσκόπησης είναι η οπτική επισκόπηση υπό μεγέθυνση, του τραχηλικού επιθηλίου και του κατώτερου γεννητικού συστήματος, πριν και μετά την επίθηξη του οξικού οξέος με την βοήθεια μιας πηγής φωτός. Ο ρόλος της κολποσκόπησης είναι ο ανατομικός καθορισμός της επιθηλιακής βλάβης και η αρχική εκτίμηση της σοβαρότητάς της.

Η κολποσκοπική αξιολόγηση της επιθηλιακής βλάβης προϋποθέτει δεξιότητα, εμπειρία και συνεχή πρακτική εξάσκηση. Η διάδοση και η ευρεία εφαρμογή της κολποσκόπησης οφείλεται στο χαμηλό κόστος, στην ασφάλεια, τη μικρή χρονική διάρκεια της εξέτασης, στην ευκολία της εκμάθησης και στη δυνατότητα συνδυασμού διάγνωσης και θεραπείας σε μία επίσκεψη.

Υπάρχει πλήθος μελετών στη βιβλιογραφία σχετικά με την ευαισθησία και ειδικότητα της κολποσκοπικής εξέτασης που τα αποτελέσματα αυτών ποικίλουν. Αυτό στο οποίο οι περισσότερες συγκλίνουν είναι η εξειδίκευση που πρέπει να υπάρχει από τον κολποσκόπο.

Χαρακτηριστική είναι η μετα-ανάλυση των Pretorius et al. που συμπεριέλαβε 26 μελέτες που εκτίμησαν την ακρίβεια της κολποσκόπησης η οποία συγκρίθηκε με την λήψη βιοψίας όπου ήταν απαραίτητο. Οι χώρες στις οποίες διεξήχθησαν οι μελέτες αυτές, ήταν χώρες με χαμηλό ή μεσαίο εισόδημα. Παρατηρήθηκε ευαισθησία 80%, ειδικότητα 92%, θετική προγνωστική αξία 10% και αρνητική προγνωστική αξία 99,9% για την κολποσκόπηση (151). Η ευαισθησία της κολποσκόπησης είναι μικρότερη στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, όπου η ζώνη μετασχηματισμού μπορεί να είναι εν μέρει ή εξ' ολοκλήρου εντός του ενδοτραχήλου, δηλαδή να έχουμε «μη ικανοποιητική»

κολποσκόπηση, οπότε η αλλοίωση να μην είναι ανιχνεύσιμη κατά την εξέταση. Επίσης η υποκειμενικότητα της εξέτασης μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλες διακυμάνσεις όσον αφορά την θετικότητα και την ακρίβεια του ελέγχου.

Ωστόσο η κολποσκόπηση αποτελεί ένα από τα βασικότερα εργαλεία στην αντιμετώπιση και παρακολούθηση γυναικών με παθολογικό τεστ Παπανικολάου καθώς και την έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου τραχήλου μήτρας, όταν πραγματοποιείτε από ειδικό κολποσκόπο.

Κεφάλαιο 7

ΜΕΘΟΔΟΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΕΝΔΟΕΠΙΘΗΛΙΑΚΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Όπως προαναφέρθηκε η λοίμωξη από τον ιό HPV είναι η πιο συχνή σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη. Η HPV λοίμωξη είναι αναγκαία αλλά όχι ικανή για να προκαλέσει υψηλόβαθμες αλλοιώσεις ή και καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (28,152). Περίπου το 10% των τεστ Παπανικολάου θα είναι παθολογικά εκ των οποίων το 7% με χαμηλόβαθμες αλλοιώσεις και το 3% με υψηλόβαθμες αλλοιώσεις.

Σήμερα, ξέρουμε από την βιβλιογραφία ότι ένα σημαντικό ποσοστό των χαμηλόβαθμων αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας υποστρέφουν αυτόματα, χωρίς να απαιτείται αφαιρετική θεραπεία. Είναι αποδεκτό ότι στις νέες, άτοκες γυναίκες, που κατά τεκμήριο είναι προφανής η επιθυμία τεκνοποίησης, οι επεμβάσεις στον τράχηλο της μήτρας πρέπει να εφαρμόζονται μόνο στις περιπτώσεις με σοβαρού βαθμού προκαρκινικές αλλοιώσεις (CIN3). Όλες οι άλλες, με ηπιότερες βαθμίδες, δεν πρέπει να θεραπεύονται επεμβατικά, αλλά να παρακολουθούνται συντηρητικά, τουλάχιστον για ένα χρονικό διάστημα έως 2 χρόνια που είναι και ο μέσος χρόνος υποστροφής της νόσου (153).

Η θεραπεία των ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας γίνεται είτε με τοπική εξάχνωση της αλλοίωσης, είτε με αφαιρετικές μεθόδους. Η μέθοδος που θα χρησιμοποιηθεί εξαρτάται από το είδος και την έκταση της βλάβης. Απαραίτητες προϋποθέσεις για την εφαρμογή των καταστροφικών μεθόδων είναι η ικανοποιητική κολποσκόπηση τύπου I, η απουσία υποψίας διηθητικής νόσου, η απουσία συμμετοχής του αδενικού επιθηλίου καθώς και το ιστολογικό αποτέλεσμα από βιοψίες που έχουν προηγηθεί. Όσον αφορά τις αφαιρετικές μεθόδους, εφαρμόζονται σε γυναίκες με μη ικανοποιητική κολποσκόπηση και υψηλόβαθμη αλλοίωση στην κυτταρολογία, υψηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση στην κολποσκόπηση, υποψία διήθησης και δυσπλασία του αδενικού επιθηλίου. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες μέθοδοι θεραπείας είναι η κωνοειδής εκτομή με Laser και η κωνοειδής εκτομή με αγκύλη διαθερμίας.

Μία μικρή μελέτη παρατήρησης συσχετίζει την υποτροπή της νόσου μετά από αφαιρετική θεραπεία με το φαινόμενο της κρύπτης δηλαδή, ότι ίσως δυσπλαστικά κύτταρα παγιδευμένα μέσα σε κρύπτες (ή φυσιολογικά μεταπλαστικά που επηρεάζονται

από τους ίδιους προδιαθεσικούς παράγοντες) συνεχίζουν να υφίστανται την εξέλιξή τους, μη ανιχνεύσιμα με κυτταρολογία και κολποσκόπηση έως ότου εισβάλουν στο στρώμα και τις επιφάνειες (ενδο- και/ή εξωτραχήλο) περίπου μια δεκαετία αργότερα. Ο έντονος καυτηριασμός του κρατήρα του τραχήλου, που παράγεται μετά την εκτομή, μπορεί να είναι ένας πιθανός παράγοντας αυτής της παγίδευσης, υποστηρίζουν οι ερευνητές(154).

Αναλυτικά οι μέθοδοι θεραπείας είναι οι εξής:

7.1. Κωνοειδής εκτομή με νυστέρι-Cold Knife Conization

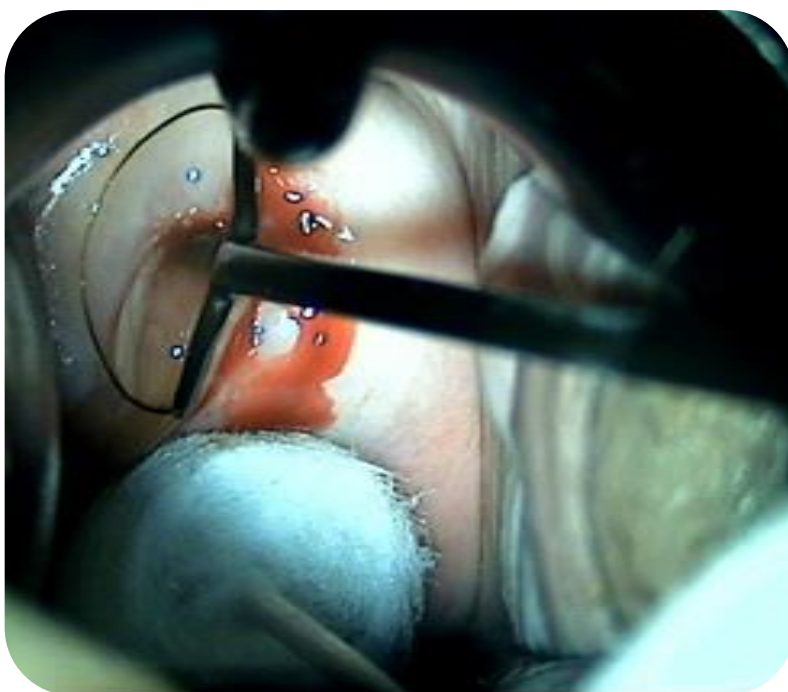
Η κωνοειδής εκτομή με νυστέρι είναι από τις παλαιότερες μεθόδους αφαιρετικής θεραπείας για τις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας. Πραγματοποιείται ευρεία και βαθιά εκτομή του τραχήλου με τη χρήση νυστεριού και είναι απαραίτητη η γενική αναισθησία. Η αιμόσταση επιτυγχάνεται συνήθως με ραφές Sturmdorf. Η μέθοδος αυτή τείνει να εξαλειφθεί λόγω των απώτερων επιπλοκών, πρωτοπαθής και δευτεροπαθής μετεγχειρητική αιμορραγία, στένωση τραχήλου και μελλοντικών μαιευτικών επιπλοκών (ανεπάρκεια τραχήλου, αποβολή, προωρότητα) (1,5).

7.2. Κωνοειδής εκτομή με Laser- Laser Conization

Η κωνοειδής εκτομή με Laser πραγματοποιείται με τη χρήση μιας υψηλής εστίασης ακτίνας Laser για τη δημιουργία περιφερικής τομής βάθους περίπου 1 εκ και με τη χρήση ειδικών χειρουργικών εργαλείων συγκράτησης και κινητοποίησης του κώνου ακολουθεί βαθύτερη εκτομή του ενδοτραχήλου. Συνήθως πραγματοποιείται με γενική αναισθησία. Το μειονέκτημα της μεθόδου είναι η μεγάλη θερμική βλάβη του κώνου που αφαιρείται, καθιστώντας δυσχερή την ιστολογική διάγνωση των ορίων εκτομής. Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι η επαρκής και σχηματοποιημένη εξαίρεση του τραχηλικού ιστού με τη μορφή κώνου, η μικρή αιμορραγία κατά την διάρκεια της επέμβαση αλλά και μετεγχειρητικά, καθώς και η καλή επούλωση του τραχηλικού κρατήρα.

7.3. Η ευρεία εκτομή της ζώνης μετάπτωσης με αγκύλη διαθερμία-LLETZ/LEEP

Η κωνοειδής εκτομή με την χρήση αγκύλης διαθερμίας βασίζεται στη χρήση ενός συρμάτινου ηλεκτροδίου σε σχήμα αγκύλης. Η αγκύλη αυτή προσαρμόζεται στο τέλος ενός μονωμένου χειροκίνητου εξαρτήματος το οποίο είναι συνδεδεμένο σε μία ηλεκτροχειρουργική μονάδα, με τη δυνατότητα να καίει και να κόβει παράλληλα. Συνήθως η αφαιρετική αυτή μέθοδος γίνεται με τοπική αναισθησία, προσφέροντας έναν κώνο τραχήλου ανάλογο με την έκταση της βλάβης. Η μικρή καμπύλη εκμάθησης, το ικανοποιητικό παρασκεύασμα και οι ελάχιστες επιπλοκές που έχει ως μέθοδος είναι η αιτία που είναι τόσο διαδεδομένη στις μέρες μας. (Εικόνα 6)



Εικόνα 6. Διενέργεια LLETZ περιστατικού της παρούσας μελέτης.

7.4. Εξάχνωση με χρήση Laser- Laser ablation

Μία δέσμη Laser χρησιμοποιείται για την καταστροφή της αλλοίωσης στη ζώνη μετασχηματισμού. Συνήθως χρησιμοποιείται στις μέρες μας αποκλειστικά για τον καυτηριασμό των κονδυλωμάτων.

7.5. Κρυοθεραπεία- Cryotherapy

Η μέθοδος αυτή βασίζεται στην εξάτμιση συμπιεσμένου ψυκτικού αερίου το οποίο περνά μέσα από τη βάση ενός μεταλλικού κυκλικού probe που τοποθετείτε σε επαφή με τη ζώνη μετασχηματισμού του τραχήλου. Η κρυονέκρωση επιτυγχάνεται με την κρυσταλλοποίηση των μορίων του νερού στον ενδοκυττάριο χώρο. Το αποτέλεσμα της μεθόδου συνήθως καταλήγει σε νέκρωση των ιστών και ανομοιογένεια της εικόνας του τραχήλου, καθώς συνυπάρχει και νέκρωση στην περιφέρεια του probe. Μια μέθοδος που τείνει να εξαλειφθεί.

Κεφάλαιο 8

ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Η κωνοειδής εκτομή τραχήλου της μήτρας θεωρείται απαραίτητη, ώστε να τεθεί η οριστική διάγνωση αλλά και η θεραπεία σε μεγάλο αριθμό γυναικών με παθολογία του τραχήλου της μήτρας. Η εκτομή μεγάλου βρόχου της ζώνης μετασχηματισμού (LLETZ) αποτελεί παγκοσμίως την πλέον διαδεδομένη μέθοδο συντηρητικής θεραπείας, επιτυγχάνοντας ταυτόχρονη διατήρηση της λειτουργίας του τραχήλου της μήτρας. Κατά την εφαρμογή της μεθόδου LLETZ γίνεται εξαίρεση της ζώνης μετάπλασης που φέρει τη βλάβη προσφέροντας τον κώνο του τραχήλου της μήτρας για ιστολογική εξέταση δίνοντας την δυνατότητα για την ακριβή εκτίμηση των ορίων εκτομής. Στα πλεονεκτήματα της μεθόδου συγκαταλέγονται η σύντομη διάρκεια της επέμβασης, το χαμηλό κόστος, καλή συμμόρφωση και ευκολία στην εκμάθηση (155).

Γνωρίζουμε από την βιβλιογραφία ότι μετά από αφαιρετική θεραπεία με χρήση αγκύλης διαθερμίας LLETZ ο τράχηλος υπόκειται αλλαγές συμπεριλαμβανόμενης της επούλωσης/ανάπλασης. Το 2000 ο Gentry και οι συνεργάτες πρωτοπορώντας παρουσίασαν μια προοπτική μελέτη 20 γυναικών που υποβλήθηκαν σε διακολπική υπερηχογραφική μέτρηση του τραχήλου της μήτρας πριν από την επέμβαση και 3 μήνες μετά την επέμβαση, διαπίστωσαν ότι ο τράχηλος της μήτρας έχει πλήρη επούλωση, επιστρέφοντας στον αρχικό όγκο του, προ της επέμβασης (156).

Το 2002 η ομάδα μας σε μία προοπτική μελέτη 100 άτοκων γυναικών που υποβλήθηκαν σε LLETZ, θέλοντας να μελετήσει την διαδικασία επούλωσης/ ανάπλασης του τραχήλου μετά από την αφαιρετική θεραπεία, πραγματοποίησε διακολπική υπερηχογραφική εκτίμηση του τραχήλου της μήτρας αμέσως μετά την επέμβαση και 3,6 και 12 μήνες μετά. Οι διαστάσεις του κρατήρα των γυναικών με τους 25 μεγαλύτερους κώνους συγκρίθηκαν με αυτές των γυναικών με τους 25 μικρότερους κώνους σε καθένα από τα παραπάνω χρονικά σημεία. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στις μέσες διαστάσεις του κρατήρα μεταξύ των δύο ομάδων αμέσως μετεγχειρητικά, όμως δεν βρέθηκε διαφορά στους 6 και 12 μήνες. Η μελέτη έδειξε επίσης ότι υπάρχει μια διαδικασία επούλωσης του κρατήρα του τραχήλου, η οποία έχει σχεδόν ολοκληρωθεί μέχρι τον έκτο μήνα μετά τη θεραπεία, καταλήγοντας ότι το έλλειμμα που παρατηρήθηκε στον τράχηλο της μήτρας είναι παρόμοιο είτε έγινε μεγάλη είτε μικρή εκτομή (157).

Στη συνέχεια το 2010 συνεχίζοντας, η ομάδα μας σε μία προοπτική μελέτη 29 γυναικών μετρήθηκε ο αρχικός όγκος του τραχήλου της μήτρας πριν από την επέμβαση με υπέρηχο και μαγνητική τομογραφία και ο όγκος του τραχήλου που αφαιρέθηκε κατά την αφαιρετική θεραπεία. Υπολογίστηκε το ποσοστό (%) αφαίρεσης σε κάθε γυναίκα εξατομικευμένα με εύρος 4-39% (διάμεσος 11%) και 6 μήνες μετά έγινε επανάληψη της μαγνητικής τομογραφίας για την μέτρηση του όγκου του τραχήλου. Παρατηρήθηκε ότι τόσο ο αρχικός όγκος, όσο και ο όγκος του τραχήλου που αφαιρέθηκε διέφεραν μεταξύ τους, καθώς και το ποσοστό αφαίρεσης ήταν διαφορετικό. Η μελέτη αποκάλυψε ότι υπάρχει άμεση σχέση του όγκου του τραχήλου που αφαιρείται με το έλλειμα επούλωσης αυτού 6 μήνες μετά την επέμβαση (9).

Δύο χρόνια μετά οι Papoutsis και συνεργάτες (2012), μελέτησαν 112 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με LLETZ και παρακολούθηθηκαν για 6 μήνες. Πριν από τη LLETZ, ο αρχικός όγκος και το μήκος του τραχήλου της μήτρας, όπως μετρήθηκαν με υπερηχογράφημα, διέφεραν σημαντικά μεταξύ των γυναικών, όπως επίσης και ο όγκος και το μήκος του κώνου που αφαιρέθηκε. Το μέγεθος του κώνου ως προς το μήκος και τον όγκο (απόλυτες τιμές και ως ποσοστό του αρχικού μήκους/όγκου του τραχήλου) συσχετίστηκε σημαντικά με την αναγέννηση του τραχήλου 6 μήνες μετά την επέμβαση. Μια άλλη σημαντική συσχέτιση ήταν με τον εναπομείναντα αυχενικό ιστό αμέσως μετά την κωνοποίηση. Η αναγέννηση συσχετίστηκε αρνητικά με την επιφάνεια της βάσης του κώνου ως ποσοστό της επιφάνειας του εξωτραχήλου. Αυτό μπορεί να υποδηλώνει ότι όσο μεγαλύτερη είναι η επιφάνεια της βάσης του κώνου στο σημείο του ελλείμματος ιστού, τόσο μικρότερη είναι η αναγέννηση που επιτυγχάνεται (155).

Λίγο αργότερα οι Nicolas και συνεργάτες (2014), σε μία μελέτη που συμμετείχαν 53 γυναίκες με τουλάχιστον τις 3 κύριες υπερηχογραφικές μετρήσεις (προεγχειρητική και άμεση μετεγχειρητική μέτρηση και μετεγχειρητική μέτρηση 6 μηνών). Μετρήθηκε το μήκος του τραχήλου πριν την επέμβαση 1 μήνα μετά και 6 μήνες μετά την LLETZ. Επίσης μετρήθηκε το μήκος του κώνου που αφαιρέθηκε και υπολογίστηκε το ποσοστό (%) αφαίρεσης του τραχήλου. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η αύξηση του μήκους του τραχήλου στους 6 μήνες, δηλαδή η "αναγέννηση" του τραχήλου που ορίζεται από τη διαφορά μεταξύ της άμεσης και της μετεγχειρητικής μέτρησης των 6 μηνών και ήταν στατιστικά σημαντική 7,2 mm (± 3), με εύρος από 2,3 έως 15,3 mm ($p < 0,0001$). Επίσης δεν βρήκαν στατιστικά σημαντικούς παράγοντες που να επηρεάζουν την αναγέννηση στους 6 μήνες μεταξύ των μεταβλητών που εξετάστηκαν: ηλικία, γονιμότητα, κάπνισμα,

ιστορικό θεραπευμένης CIN λοίμωξης, ιστολογικός βαθμός της βλάβης, κατάσταση του ορίου εκτομής, μήκος κώνου, μήκος τραχήλου πριν από την κωνοποίηση και ποσοστό εκτομής (158).

Σε μια άλλη μελέτη από τους Song και συνεργάτες (2016) στην οποία συμμετείχαν 75 γυναίκες που ολοκλήρωσαν την 12μηνη παρακολούθηση. Οι ερευνητές μέτρησαν τον όγκο και το μήκος του τραχήλου υπερηχογραφικά πριν την επέμβαση, καθώς επίσης και τον όγκο και το βάθος του κώνου που αφαιρέθηκε θέλοντας να εντοπίσουν εάν σχετίζεται με την αναγέννηση του τραχήλου μετά την επέμβαση. Παρατήρησαν ότι ο όγκος του τραχήλου της μήτρας αυξήθηκε σταδιακά μετά τη LEEP. Η αύξηση ήταν στατιστικά σημαντική έως τους 6 μήνες, αλλά δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω αύξηση από τους 6 έως τους 12 μήνες. Συνολικά υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στον όγκο του τραχήλου της μήτρας μεταξύ της αρχικής και της 12μηνης παρακολούθησης (159).

Το 2018 μία προοπτική πολυκεντρική μελέτη στην Ιταλία που συμμετείχαν 165 γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, χωρίς προηγούμενη επέμβαση στον τράχηλο της μήτρας, υπεβλήθησαν σε κωνοειδή εκτομή με LLETZ ή Laser Conization, λόγω υψηλόβαθμης ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης, έγινε αξιολόγηση της αναγέννησης του τραχήλου της μήτρας υπερηχογραφικά 6 μήνες μετά την αφαιρετική θεραπεία και συσχετίστηκε με τις διαστάσεις του κώνου, την ηλικία των ασθενών και την τεχνική της θεραπείας. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι, η αναγέννηση του μήκους του τραχήλου της μήτρας στους 6 μήνες από τις θεραπείες εκτομής επηρεάζεται αρνητικά από το αυξανόμενο μήκος του κώνου αλλά όχι από την ηλικία της ασθενούς ή την τεχνική της εκτομής (160).

Το 2022 οι Laura Luse και συνεργάτες πραγματοποίησαν μια ανασκόπηση στη βιβλιογραφία συγκεντρώνοντας τις μελέτες που σχετίζονται με την αναγέννηση του τραχήλου της μήτρας, η οποία εκτιμήθηκε υπερηχογραφικά, μετά από αφαιρετική θεραπεία με LLETZ. Η ομάδα βρήκε 802 εργασίες και τέσσερις δοκιμές που πληρούσαν τα κριτήρια της μελέτης και διερεύνησαν το μήκος και τον όγκο του τραχήλου της μήτρας μετά από την αφαιρετική θεραπεία σε σχέση με την αναγέννηση του τραχηλικού ελλείματος. Η μέση αναγέννηση του μήκους του τραχήλου της μήτρας μετά από 6 μήνες ήταν 83,4% ($\pm 10,8\%$) και η αναγέννηση όγκου ήταν 87,4% ($\pm 6,1\%$). Οι συγγραφείς επισήμαναν ότι υπάρχει έλλειψη μελετών υψηλής ποιότητας που να αξιολογούν την αναγέννηση του όγκου του τραχήλου της μήτρας και τη σχέση της με τα μαιευτικά αποτελέσματα (161).

Η πιο πρόσφατη μελέτη στην βιβλιογραφία προέρχεται από την Ιταλία και την ομάδα του Vincenzo Pinto προτείνοντας την χρήση της τρισδιάστατης διακολπικής υπερηχογραφία. Μετρήθηκαν το μήκος και ο όγκος του τραχήλου πριν από την αφαιρετική θεραπεία, καθώς και το πάχος και ο όγκος του τραχήλου με την τεχνική μετατόπισης στην στάθμη του υγρού με βάση την αρχή του Αρχιμήδη. Έπειτα αξιολόγησαν τον όγκο και το μήκος του τραχήλου της μήτρας, μέχρι και 6 μήνες μετά την επέμβαση. Τα αποτελέσματα 6 μήνες μετά έδειξαν ότι το ποσοστό αναγέννησης του αποκομμένου όγκου ήταν $90,99 \pm 34,91\%$ και το ποσοστό αναγέννησης του μήκους του τραχήλου της μήτρας ήταν $91,07 \pm 8,03\%$ (162).

Κεφάλαιο 9

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Η κωνοειδής εκτομή του τραχήλου της μήτρας είναι μία αφαιρετική θεραπεία για τις υψηλόβαθμες ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις που σκοπό έχει να αφαιρέσει την βλάβη εκείνη που δυνητικά μπορεί να εξελιχθεί σε καρκίνο. Κύριο μέλημα του θεράποντος ιατρού είναι να αφαιρέσει την αλλοίωση επιτυγχάνοντας ασφαλή τόσο ογκολογικά όσο και μαιευτικά όρια εκτομής.

9.1. Άμεσες επιπλοκές

Οι άμεσες επιπλοκές μετά από αφαιρετική θεραπεία του τραχήλου της μήτρας είναι σχετικά σπάνιες, η μόλυνση σε ποσοστό 4% και η αιμορραγία σε ποσοστό 5% (διεγχειρητική και μετεγχειρητική) (163).

9.2. Απώτερες επιπλοκές

Η θεραπεία της υψηλόβαθμης ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας έχει συσχετιστεί με επιπλοκές αναπαραγωγής και μαιευτικών επιπλοκών στα διάφορα στάδια μελλοντικών κυήσεων (1).

9.2.1. Γονιμότητα

Η λοίμωξη με τον HPV συναντάται συχνότερα σε γυναίκες που βρίσκονται στην αναπαραγωγική ηλικία, κατά τη διάρκεια της οποίας οι περισσότερες δεν έχουν ολοκληρώσει ή δεν έχουν ακόμη ξεκινήσει την οικογένεια τους και η πιο συχνή ανησυχία τους είναι η γονιμότητα.

Μία μεγάλη αναδρομική μελέτη έδειξε ότι ένα μεγάλο ποσοστό γυναικών που υποβλήθηκαν σε αφαιρετική θεραπεία χρειάστηκε πάνω από 12 μήνες μέχρι την επίτευξη σύλληψης. Το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να αποδοθεί στην θεραπεία αλλά πιθανόν και στις οδηγίες των θεράποντων ιατρών, σχετικά με την αναβολή τεκνοποίησης για μετά την πρόωμη μετεγχειρητική περίοδο (164). Η μελέτη των Kalliala και συνεργατών έδειξε

αντίθετα αποτελέσματα σχετικά με την γονιμότητα. Οι γυναίκες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία είχαν υψηλότερα ποσοστά εγκυμοσύνης πριν και μετά την θεραπεία από τον πληθυσμό αναφοράς (165). Ενώ μία μετα-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία δεν έχει αντίκτυπο στα ποσοστά εγκυμοσύνης ή στο χρόνο επιτυχούς σύλληψης (3).

9.2.2. Έκβαση κύησης

Με τον όρο πρόωρος τοκετός διεθνώς περιγράφουμε κάθε τοκετό που συμβαίνει μεταξύ 24ης και 37ης εβδομάδας κύησης. Ο πρόωρος τοκετός αποτελεί την κυριότερη αιτία θνησιμότητας και νοσηρότητας στις ανεπτυγμένες χώρες. Το 60-80% των νεογνικών θανάτων οφείλεται στην προωρότητα. Το ποσοστό των πρόωρων τοκετών στο σύνολο των τοκετών υπολογίζεται μεταξύ 6-10%, το οποίο παραμένει αμετάβλητο τα τελευταία 50 χρόνια παρά την συνεχή εξέλιξη της μαιευτικής. Στις αναπτυσσόμενες χώρες το ποσοστό αυτό υπολογίζεται να είναι μεγαλύτερο από 15%. Πάνω από 9 εκατομμύρια νεογνικοί θάνατοι συμβαίνουν κάθε χρόνο, λόγω πρόωρων τοκετών, με το 98% να καταγράφεται στις αναπτυσσόμενες χώρες.

Η γνώση ότι η αφαιρετική θεραπεία της ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας CIN, αυξάνει τον κίνδυνο της προωρότητας έχει οδηγήσει σε σημαντικές αλλαγές στην κλινική προσέγγιση. Είναι επίσης γνωστό ότι η ίδια η HPV λοίμωξη, αυξάνει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, αλλά η αφαιρετική θεραπεία αυξάνει περαιτέρω αυτόν τον κίνδυνο. Ο κίνδυνος ενισχύεται επιπλέον με την αύξηση του μήκους του κώνου που αφαιρείται και πολλαπλασιάζεται εάν χρειαστεί επανάληψη της κωνοειδούς εκτομής του τραχήλου της μήτρας. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι επηρεάζεται η γονιμότητα των γυναικών μετά από αφαιρετική θεραπεία. Θα πρέπει ως θεράποντες ιατροί των γυναικών να είμαστε ιδιαίτερα προσεκτικοί όταν χρειάζεται να προχωρήσουμε σε κωνοειδή εκτομή του τραχήλου της μήτρας, ώστε να πετύχουμε την απομάκρυνση της νόσου καθώς και ελαχιστοποίηση κινδύνου υποτροπής. Πρέπει να ενημερώνουμε τις γυναίκες για την αύξηση κινδύνου πρόωρου τοκετού και τις πιθανές παρεμβάσεις που ίσως χρειαστούν υποστηρίζει η πιο πρόσφατη μελέτη σχετικά με τις μαιευτικές επιπτώσεις των αφαιρετικών θεραπειών για CIN (166).

9.2.2.1. Κύηση 1ου τριμήνου

Περίπου το 20% των κυήσεων καταλήγει σε αποβολή, το 80% συμβαίνει στο 1ο τρίμηνο (έως και τις 12 εβδομάδες). Οι περισσότερες αποβολές του 1ου τριμήνου (50-85%) οφείλονται σε χρωμοσωμικές ανωμαλίες του εμβρύου, κληρονομική θρομβοφιλία, δυσπλασία της μήτρας, αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη και θυρεοειδικές παθήσεις. Η μετα-ανάλυση των Kyrgiou και συνεργατών (2014), έδειξε ότι η θεραπεία για υψηλόβαθμες ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας δεν αύξησε τον κίνδυνο αποβολών στο 1ο τρίμηνο της κύησης. Οι γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε αφαιρετική θεραπεία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για μία άλλη επιπλοκή της αρχόμενης κύησης, την έκτοπη κύηση (3). Αυτή η επιπλοκή πιθανόν να σχετίζεται με παράγοντες σεξουαλικής συμπεριφοράς που είναι κοινοί και για την HPV λοίμωξη γενικότερα.

9.2.2.2. Κύηση 2ου τριμήνου

Οι αποβολές 2ου τριμήνου, από την 12η έως την 24η εβδομάδα της κύησης σχετίζονται κυρίως με την ανεπάρκεια του τραχήλου και τις λοιμώξεις του κατώτερου γεννητικού συστήματος. Η μετα-ανάλυση των Kyrgiou και συνεργατών το 2014, έδειξε ότι οι γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε αφαιρετική θεραπεία έχουν 2,6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για αποβολές δευτέρου τριμήνου, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

9.2.2.3. Κύηση 3ου τριμήνου

Η πρώτη μετα- ανάλυση στη βιβλιογραφία που συσχέτισε την προωρότητα με την θεραπεία για ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας δημοσιεύτηκε το 2006 από τους Kyrgiou και συνεργάτες. Ακολούθησαν και άλλες μελέτες και μετα-αναλύσεις που επιβεβαίωσαν την αρχική αυτή υπόθεση και συνέχισαν αποδεικνύοντας τις δυσμενείς μαιευτικές επιπλοκές της συνολικής προωρότητας, της βαριάς προωρότητας, της πρόωρης ρήξης των εμβρυϊκών υμένων, του χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών και κατ' επέκταση της περιγεννητικής θνησιμότητας (1,2,167).

Οι μεταβολές της τραχηλικής βλέννας μπορεί επίσης να συσχετιστούν με την προωρότητα (168). Οπότε η αφαίρεση ενός ποσοστού του τραχήλου της μήτρας και των αδένων που εκκρίνουν βλέννα μπορεί να προάγει τις μεταβολές της τραχηλικής βλέννας αυξάνοντας τον κίνδυνο της προωρότητας.

10.2. Κολπική Λοίμωξη

Είναι γνωστό ότι το 40% περίπου των περιπτώσεων πρόωρης ρήξης εμβρυϊκών υμένων, οφείλεται σε ανιούσες κολπίτιδες. Βασική προϋπόθεση για τις ανιούσες κολπίτιδες είναι ο αποικισμός παθογόνων μικροβίων στον κόλπο, ο οποίος συνήθως αναστέλλεται από την φυσιολογική αποικία του *Lactobacillus* spp. στον κόλπο. Εάν διαταραχθεί το μικροπεριβάλλον του τραχηλικού-κολπικού μικροβιώματος, όπως συμβαίνει μετά από αφαιρετική θεραπεία του τραχήλου της μήτρας, το κολπικό μικροβίωμα μπορεί επίσης να διαταραχθεί. Αποτέλεσμα της διαταραχής αυτής είναι η μείωση του *Lactobacillus* spp, που ενδεχομένως οδηγεί στην υπερανάπτυξη αναερόβιων και βακτηριακών παραγόντων, γεγονός το οποίο έχει συσχετιστεί με την προωρότητα (4,169–173).

10.3. HPV λοίμωξη- μικροβίωμα

Μελέτες έχουν δείξει πως η αλλαγή του κολπικού μικροβιώματος που έχει σαν συνέπεια την αύξηση των αναερόβιων και βακτηριακών κολπικών λοιμώξεων συμβάλει στην επιμονή της HPV λοίμωξης (174). Επίσης έχει αποδειχθεί ότι οι γυναίκες με HPV λοίμωξη έχουν σημαντικά μικρότερο αριθμό *Lactobacillus* spp συγκριτικά με τις γυναίκες που δεν έχουν HPV λοίμωξη (175,176).

Τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότεροι επιστήμονες στρέφουν το βλέμμα τους στην επίδραση αλλά και στην επίπτωση που μπορεί να έχει το μικροβίωμα του κόλπου στην HPV λοίμωξη, στην πορεία της, στην επιμονή της λοίμωξης αλλά και στην επιτυχία της θεραπείας όταν αυτό χρειάζεται.

Μια μελέτη συσχέτισε την επιμονή και την σοβαρότητα της HPV λοίμωξης με τον αυξημένο επιπολασμό των μικροβίων που καταστρέφουν τους *Lactobacillus* spp (169), γεγονός που μπορεί να εξηγήσει τον αυξημένο κίνδυνο προωρότητας σε γυναίκες με μη θεραπευμένη CIN λοίμωξη. Όλοι αυτοί οι παράμετροι υποδηλώνουν μία πολύπλοκη σχέση μεταξύ του κολπικού μικροβιώματος, της HPV λοίμωξης και του βαθμού δυσπλασίας καθώς και της αφαιρετικής θεραπείας για CIN (4).

Νεότερα στοιχεία από μελέτες της ομάδας, δείχνουν πως η απουσία του *Lactobacillus* spp και η παρουσία διαφορετικού πληθυσμού αναερόβιων κατά την στιγμή της διάγνωσης του CIN 2, σχετίζεται με μειωμένη πιθανότητα αυτοϊασης του ιού στους επόμενους 12 και 24 μήνες παρακολούθησης (172).

Η ίδια ομάδα σε συνέχεια της μελέτης τους σχετικά με το μικροβίωμα παρατήρησε ότι οι γυναίκες με υψηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση έχουν υψηλή ποικιλομορφία στο μικροβίωμα τους με μικρότερο αριθμό *Lactobacillus* sp, υψηλότερα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών και αντιμικροβιακά πεπτιδία σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς αλλοιώσεις HPV που συμμετείχαν στη μελέτη (ομάδα ελέγχου). Η αφαιρετική θεραπεία της HPV λοίμωξης μειώνει τα επίπεδα των αντιμικροβιακών πεπτιδίων αλλά δεν αλλάζει την σύνθεση του μικροβιώματος ή τα επίπεδα κυτοκινών. Η αποτυχία αποκατάστασης του μικροβιώματος μετά από την αφαιρετική θεραπεία, μπορεί να εξηγήσει γιατί οι γυναίκες με HPV λοίμωξη παραμένουν υψηλού κινδύνου και μετά από αφαιρετική θεραπεία, υποστηρίζει η ομάδα (173).

Μια νορβηγική μελέτη περιέγραψε τη μικροχλωρίδα του τραχήλου της μήτρας πριν και μετά από LEEP θέλοντας να αξιολογήσει τη συσχέτισή του με το βάθος του κώνου και την εμμονή της HPV λοίμωξης. Παρατήρησαν πως υπήρξε μείωση στον αριθμό των βακτηριακών ειδών που δεν είναι *Lactobacillus*, έξι και δώδεκα μήνες μετά το LEEP σε σύγκριση με πριν από τη θεραπεία και μια τάση για ταυτόχρονη αύξηση του *Lactobacillus*. Δεν βρήκαν συσχέτιση μεταξύ της ανίχνευσης των βακτηρίων του τραχήλου της μήτρας, της επιμονής της HPV λοίμωξης ή του βάθους του κώνου. Οι ερευνητές παρατήρησαν ότι οι γυναίκες που προγραμματίστηκαν για το LEEP έφεραν σημαντικά περισσότερα *Bacteroides* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* και *Ureaplasma parvum* καθώς και μεγαλύτερο αριθμό βακτηριακών ειδών από την ομάδα ελέγχου (171).

Όλο και περισσότερα στοιχεία δείχνουν ότι η δυσβίωση της γεννητικής οδού και/ή συγκεκριμένα βακτήρια και κυτοκίνες μπορεί να έχουν ενεργό ρόλο στην ανάπτυξη ή/και την εξέλιξη της λοίμωξης από τον HPV και της ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας (CIN) και ως αποτέλεσμα του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η εξάντληση του *Lactobacillus* spp. αυξάνεται με τη σοβαρότητα του CIN και αυτό μπορεί να επηρεάσει αρνητικά το ποσοστό υποχώρησης της νόσου. Είναι εύλογο ότι η σύνθεση μικροβιώματος που καταστρέφει το *Lactobacillus* μπορεί να οδηγήσει σε ένα φλεγμονώδες περιβάλλον που μπορεί να αυξήσει τον πολλαπλασιασμό των κακοήθων κυττάρων και την έκφραση των ογκογονιδίων HPV E6 και E7 (177).

10.4. Χρόνος σύλληψης μετά από κωνοειδή εκτομή

Ο κίνδυνος της προωρότητας, δεν φαίνεται να σχετίζεται με τον χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την θεραπεία έως την σύλληψη (178,179). Επιπλέον, ο αυξημένος κίνδυνος δεν περιορίζεται στην πρώτη κύηση μετά την θεραπεία, αλλά ισχύει για όλες τις επόμενες κυήσεις (180).

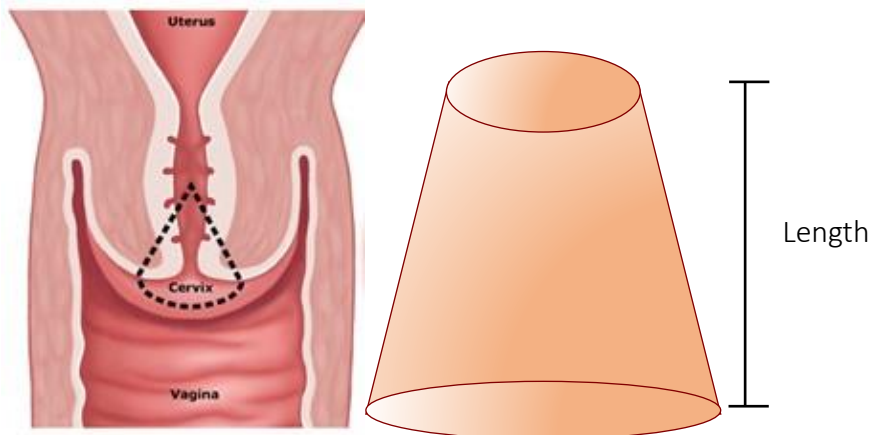
10.5. Ο ρόλος του μήκους και του όγκου του αφαιρεθέντος κώνου

Οι επιστήμονες εδώ και χρόνια προσπαθούν να κατανοήσουν τι είναι αυτό που αυξάνει την προωρότητα μετά από αφαιρετική θεραπεία για υψηλόβαθμες ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας. Υπάρχουν αρκετές μελέτες στη βιβλιογραφία που σχετίζουν το μήκος και τον όγκο του τραχήλου που αφαιρείται με τον βαθμό της προωρότητας. Παρακάτω θα αναφερθούμε σε κάποιες από αυτές.

Η γνώση ότι η θεραπεία της ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας (CIN) αυξάνει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού έχει οδηγήσει σε σημαντικές αλλαγές στην κλινική πρακτική. Οι γυναίκες με CIN έχουν υψηλότερο αρχικό κίνδυνο προωρότητας, αλλά η τοπική θεραπεία αυξάνει περαιτέρω αυτόν τον κίνδυνο. Ο κίνδυνος ενισχύεται επιπλέον με την αύξηση του μήκους του κώνου και πολλαπλασιάζεται σε επαναλαμβανόμενες εκτομές. Η απόφαση για αφαιρετική θεραπεία σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψιν. Η θεραπεία στοχεύει στην κάθαρση της νόσου, αλλά και στην ελαχιστοποίηση του κινδύνου υποτροπής. Οι κολποσκόποι θα πρέπει να ενημερώνουν τις γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία ότι αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού και ότι μπορεί να χρειαστούν ειδική παρακολούθηση, αλλά και επιπλέον μαιευτικές παρεμβάσεις σε μελλοντική κύηση. Το μήκος του κώνου πρέπει να τεκμηριώνεται με σαφήνεια και να χρησιμοποιείται ως στρωματοποιητής κινδύνου (166).

Ο κίνδυνος προωρότητας φαίνεται να σχετίζεται με το μήκος του κώνου που αφαιρείται, γεγονός που αποτελεί δίλημμα αλλά και πρόκληση για τους θεράποντες ιατρούς που θέλουν να εξασφαλίσουν ασφαλή ογκολογικά όρια εκτομής (181). Μία άλλη μελέτη έδειξε ότι η αφαιρετική θεραπεία με βάθος εκτομής 9mm ή λιγότερο δεν φαίνεται να αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο προωρότητας σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, αλλά καθώς το βάθος κώνου αυξάνεται μεγαλώνει και ο κίνδυνος. Η μελέτη υποστηρίζει πως όταν το βάθος του κώνου είναι ίσο ή μεγαλύτερο των 20mm, ο κίνδυνος προωρότητας ανέρχεται στο 18%. Η ίδια μελέτη έδειξε ότι ο κίνδυνος σχετίζεται όχι μόνο με το μήκος

του κώνου που αφαιρείται αλλά και με τον όγκο του κώνου που αφαιρείται σε κάθε θεραπεία (178). Την ίδια άποψη συμμαρρίζονται και άλλες μελέτες υποστηρίζοντας τον ρόλο του όγκου εκτομής στην αύξηση του κινδύνου προωρότητας (8,179,182). Το ποσοστό του όγκου που αφαιρείται σε κάθε θεραπεία, ίσως να διαδραματίζει σημαντικότερο ρόλο καθώς οι τράχηλοι διαφέρουν μεταξύ τους, όπως και ο όγκος του κώνου που αφαιρείται που είναι ανάλογος της αλλοίωσης (Εικόνα 8).



Εικόνα 8. Κωνοειδούς εκτομής τραχήλου και σχηματική απεικόνιση αφαιρεθέντος κώνου (4)

Είναι πολύ σημαντικό να επισημάνουμε ότι οι γυναίκες που χρειάστηκε να κάνουν αφαιρετική θεραπεία της βλάβης λόγω CIN, έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο να διαγνωστούν με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και άλλους καρκίνους που σχετίζονται με τον HPV σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Ο αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του τραχήλου της μήτρας διαρκεί για τουλάχιστον 20 χρόνια μετά τη θεραπεία και είναι υψηλότερος για τις γυναίκες άνω των 50 ετών (183).

Η πιο πρόσφατη μελέτη σύγκρισης των μεθόδων θεραπείας με τις μελλοντικές μαιευτικές επιπλοκές υποστηρίζει ότι, οι πιο ριζικές τεχνικές εκτομής μειώνουν τον κίνδυνο αποτυχίας της θεραπείας αλλά αυξάνουν τον κίνδυνο μετέπειτα πρόωρου τοκετού. Αν και υπάρχει αβεβαιότητα, οι καταστροφικές μέθοδοι θεραπείας πιθανότατα δεν αυξάνουν τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού, αλλά συνδέονται με υψηλότερα ποσοστά αποτυχίας από τις αφαιρετικές μεθόδους. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν, ότι η αφαιρετική θεραπεία με LLETZ διατηρεί την ισορροπία της αποτελεσματικότητας της θεραπείας και της αναπαραγωγικής νοσηρότητας, ωστόσο η επιλογή θεραπείας θα πρέπει να βασίζεται στην ηλικία της γυναίκας, το μέγεθος και τη θέση της βλάβης και τον μελλοντικό οικογενειακό προγραμματισμό (5).

Κεφάλαιο 11

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

11.1. Υστεροσκόπηση

Η υστεροσκόπηση είναι μία ειδική εξέταση, με την οποία μπορούμε να παρατηρήσουμε την κοιλότητα της μήτρας, το ενδομήτριο, τα μητριαία στόμια των σαλπίνγων και τον ενδοτραχήλο.

Η εξέταση αυτή πραγματοποιείται με τη βοήθεια του υστεροσκοπίου, το οποίο είναι ένα είδος τηλεσκοπίου μικρής διαμέτρου 2,9-5mm. Το υστεροσκόπιο μέσω του κόλπου και του ενδοτραχήλου φτάνει στην ενδομήτρια κοιλότητα.

Για την διεξαγωγή της υστεροσκόπησης είναι απαραίτητη η διάταση της ενδομήτριας κοιλότητας, που επιτυγχάνεται με τη χρήση αερίου διοξειδίου του άνθρακα (CO₂) ή φυσιολογικού υγρού, που διοχετεύεται μέσω μίας ειδικής θήκης η οποία προσαρμόζεται στο υστεροσκόπιο. Το υστεροσκόπιο είναι συνδεδεμένο με πηγή ψυχρού φωτός με ειδικό καλώδιο οπτικών ινών. Στον προσοφθάλμιο φακό του υστεροσκοπίου προσαρμόζεται βιντεοκάμερα, που επιτρέπει την προβολή της εικόνας σε έγχρωμη οθόνη αλλά και τη μαγνητοσκόπηση της εξέτασης. Η υστεροσκόπηση μπορεί να είναι διαγνωστική ή και επεμβατική.

Στην παρούσα μελέτη η υστεροσκόπηση θα χρησιμοποιηθεί ως μέσω παρατήρησης του ενδοτραχηλικού καναλιού και σύγκρισης του κατώτερου τριτημορίου που έχει αφαιρεθεί και έχει αναπλάθει και των δύο ανώτερων τριτημορίων που έχουν μείνει ανέπαφα, 6 μήνες μετά την κωνοειδή εκτομή.

11.2. Υπέρηχος ως μέσο μέτρησης του όγκου του τραχήλου της μήτρας

Στην παρούσα μελέτη η μέτρηση του όγκου του τραχήλου της μήτρας πριν από την αφαιρετική θεραπεία πραγματοποιήθηκε με την χρήση διακολπικού υπερηχογραφήματος. Παρακάτω θα δούμε μελέτες που επιβεβαιώνουν την χρήση του υπερήχου ως αξιόπιστο μέσο μέτρησης του όγκου του τραχήλου της μήτρας.

Όπως είναι γνωστό ο όγκος του τραχήλου της κάθε γυναίκας είναι διαφορετικός (184). Μελέτες έχουν δείξει πως η ακρίβεια του διακολπικού υπερήχου για την μέτρηση του

όγκου του τραχήλου της μήτρας είναι αντίστοιχη με την ακρίβεια της μαγνητικής τομογραφίας (184,185) και κατά συνέπεια αποφασίσαμε να χρησιμοποιήσουμε τον διακολπικό υπέρηχο λόγω του χαμηλού κόστους αλλά και της εύκολης, ανώδυνης πρόσβασης.

II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μόλυνση από τον ιό των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων είναι σήμερα η πιο συχνή σεξουαλικά μεταδιδόμενη μόλυνση στις γυναίκες. Επιπλέον σήμερα είναι αποδεδειγμένη κατά αδιαμφισβήτητο τρόπο η συσχέτιση του HPV με την καρκινογένεση του τραχήλου της μήτρας. Με την βοήθεια των προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου (screening) και με την κυτταρολογική εξέταση κατά Παπανικολάου των γυναικών παρατηρείται μείωση των περιπτώσεων του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Στις γυναίκες στις οποίες εμφανίζεται παθολογία τραχήλου (CIN- ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία τραχήλου) που χρήζει αντιμετώπισης με εξαίρεση της βλάβης, η κωνοειδής εκτομή με χρήση αγκύλης ηλεκτρικής διαθερμίας (LLETZ- large loop excision of transformation zone) αποτελεί παγκοσμίως την πλέον διαδεδομένη μέθοδο συντηρητικής θεραπείας που μπορεί να εξισορροπήσει το καλύτερο ογκολογικό αποτέλεσμα με τις απώτερες μαιευτικές επιπλοκές(186). Κατά την εφαρμογή της μεθόδου LLETZ γίνεται εξαίρεση της ζώνης μετάπλασης, που φέρει την βλάβη, και η επούλωση του τραχήλου της μήτρας γίνεται σε δεύτερο χρόνο. Την τελευταία δεκαετία υπάρχουν δεδομένα στην βιβλιογραφία που υποδεικνύουν ότι γυναίκες μετά από κωνοειδή εκτομή τραχήλου έχουν αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό σε μελλοντική κύηση (1–4,8,187).

Ο κύριος παθοφυσιολογικός μηχανισμός που ενοχοποιείται για προωρότητα μετά από αφαιρετική θεραπεία, συσχετίζεται με πιθανή ατελή αναγέννηση του τραχηλικού κρατήρα μετά από κωνοειδή εκτομή τραχήλου. Επίσης μία πολύ πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι ίσως ευθύνεται η υποέκκριση της πρωτεΐνης MUC5B στον τράχηλο λόγω της απώλειας των τραχηλικών αδένων κατά την αφαιρετική θεραπεία.(188) Η συμμετοχή του ενδοτραχηλικού καναλιού δεν έχει μελετηθεί μέχρι σήμερα στη διεθνή βιβλιογραφία.

2.ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι να εκτιμηθεί ο τρόπος με τον οποίο η αναλογία του όγκου/μήκους και το ποσοστό του τραχήλου της μήτρας που αφαιρείται κατά την διάρκεια της αφαιρετικής θεραπείας-LLETZ για ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας (CIN) ποικίλλει και αν αυτό σχετίζεται με την έκβαση μελλοντικής κύησης, εξατομικευμένα. Σκοπός επίσης είναι να εκτιμηθεί η ποιότητα του ενδοτραχήλου μετά την επέμβαση υστεροσκοπικά και εάν και πόσο επηρεάζεται από το ποσοστό του τραχήλου της μήτρας που αφαιρείται.

Η μελέτη αυτή είναι προοπτική και στόχο έχει να γίνει μέτρηση του αρχικού μήκους και όγκου του τραχήλου της μήτρας χρησιμοποιώντας διακολπικό υπερηχογράφημα, καθώς και το βάθος και τον όγκο του κώνου που αφαιρείται κατά την θεραπεία, ώστε να υπολογίσουμε το ποσοστό αφαίρεσης του τραχήλου της μήτρας που αφαιρείται, εξατομικευμένα σε κάθε γυναίκα. Επιπλέον θα μελετηθούν τα μαιευτικά επακόλουθα σε όσες γυναίκες θα μείνουν έγκυες κατά την διάρκεια της μελέτης, τόσο στις άτοκες γυναίκες, όσο και στις γυναίκες που χρειάστηκε να πραγματοποιηθεί αφαιρετική θεραπεία μετά τον πρώτο τους τοκετό και πριν τον επόμενο ενώ παράλληλα θα διερευνηθούν πιθανοί παράγοντες που επιδρούν σε ενδεχόμενες μαιευτικές επιπλοκές. Επίσης θα αξιολογηθεί το αποτέλεσμα της υστεροσκόπησης σχετικά με την έκβαση της κύησης καθώς και τους πιθανούς παράγοντες που συντελούν στο αποτέλεσμα.

3.ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

3.1 Σχεδιασμός μελέτης

Προοπτική μελέτη παρατήρησης που πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, την χρονική περίοδο 2014-2022.

Συμπεριλάβαμε άτοκες κοπέλες και κοπέλες με ένα τοκετό που επιθυμούν μελλοντική κύηση, οι οποίες είχαν προγραμματιστεί για αφαιρετική θεραπεία λόγω υψηλόβαθμης ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης, τόσο στο τεστ Παπανικολάου όσο και στην κολποσκόπηση.

Κριτήρια εισαγωγής, στη μελέτη:

- υψηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση από το τεστ Παπανικολάου και την κολποσκόπηση
- άτοκες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, με επιθυμία μελλοντικής κύησης
- γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, με έναν τοκετό και επιθυμία μελλοντικής κύησης
- γυναίκες που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη αφαιρετική θεραπεία
- μετά από ενημέρωση σχετικά με τους σκοπούς του ερευνητικού πρωτοκόλλου της διατριβής, να έχουν συναινέσει στη λήψη ιστορικού, στη διενέργεια διακολπικής υπερηχογραφικής εξέτασης, προ της επέμβασης και υστεροσκόπησης του ενδοτραχήλου, 6 μήνες μετά την επέμβαση.
- η επέμβαση να γίνει με την τεχνική LLETZ

Πριν από την προγραμματισμένη αφαιρετική θεραπεία, οι γυναίκες που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη αυτή, απαντούσαν σε ερωτήσεις σχετικές με το ιστορικό τους και στην συνέχεια γινόταν η υπερηχογραφική μέτρηση του όγκου του τραχήλου της μήτρας.

Η λήψη του ιστορικού περιλάμβανε: δημογραφικά στοιχεία της ασθενούς, ατομικό, μαιευτικό και γυναικολογικό ιστορικό.

Από το ιστορικό ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε στο life style των γυναικών με τις ακόλουθες ερωτήσεις:

- Έναρξη σεξουαλικών επαφών/ηλικία εμμηναρχής
- Αριθμός σεξουαλικών συντρόφων
- Χρήση προφυλακτικού(%)
- Κάπνισμα (αριθμός τσιγάρων και έτη καπνίσματος)
- Εμβολιασμός (πριν ή μετά την έναρξη σεξουαλικών επαφών)

Οι απαντήσεις σε αυτές τις 5 ερωτήσεις μας έδινε την δυνατότητα να κατατάξουμε τις γυναίκες αυτές σε χαμηλού κινδύνου, μεσαίου κινδύνου και υψηλού κινδύνου (Πίνακας 3).

Κάπνισμα	Όχι	Κοινωνικό	>20τσιγάρα
Εμμηναρχή/έναρξη σεξουαλικής επαφής	>10	>5	<3
Αριθμός σεξουαλικών συντρόφων	<5	5-10	>10
Χρήση προφυλακτικού	100%	50%	0%
Εμβολιασμός(πριν/μετά την έναρξη σεξ. επαφών, όχι)	Πριν την έναρξη σεξουαλικών επαφών	Μετά την έναρξη σεξουαλικών επαφών	Όχι
Ιστολογική	Υγιή όρια εκτομής	Μη υγιή όρια εκτομής	Μη υγιή όρια εκτομής +CIN3

Πίνακας 3. Διαβάθμιση κινδύνου από το life style των γυναικών με HPV λοίμωξη.

Επιπλέον πληροφορίες που συλλέχθηκαν στην μελέτη ήταν η ιστολογική απάντηση της κωνοειδούς εκτομής, ο βαθμός ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης, και τα όρια εκτομής.

3.2 Υπερηχογραφική μέτρηση του όγκου του τραχήλου της μήτρας

Πριν την προγραμματισμένη θεραπεία μετρήσαμε τον όγκο του τραχήλου της κάθε γυναίκας εξατομικευμένα με τη χρήση δισδιάστατου διακολπικού υπερήχου (2D), χρησιμοποιώντας το μαθηματικό μοντέλο μέτρησης του κυλίνδρου.

Ο υπέρηχος πραγματοποιήθηκε με κενή ουροδόχο κύστη και χωρίς άσκηση πίεσης στον τράχηλο της μήτρας. Μετρήθηκαν το μήκος, η προσθιοπίσθια και η εγκάρσια διάμετρος του τραχήλου της μήτρας. Το μήκος του τραχήλου της μήτρας ορίζεται ως η απόσταση μεταξύ του έξω και του έσω τραχηλικού στομίου. Το έσω τραχηλικό στόμιο διακρίνεται στο ανατομικό έσω τραχηλικό στόμιο και στο ιστολογικό έσω τραχηλικό στόμιο. Το ιστολογικό έσω τραχηλικό στόμιο βρίσκεται χαμηλότερα από το ανατομικό έσω τραχηλικό στόμιο και είναι το σημείο εκείνο του ενδοτραχηλικού καναλιού που τελειώνουν οι

ενδοτραχηλικές κρύπτες και μετατρέπεται στο ενδομήτριο της κοιλότητας της μήτρας. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε το ιστολογικό έσω τραχηλικό στόμιο, διότι είναι πιο διακριτό υπερηχογραφικά. Το ενδοτραχηλικό κανάλι ορίστηκε ως μέσο σημείο του τραχήλου και χρησιμοποιήθηκε για την μέτρηση της εγκάρσιας και προσθιοπίσθια διαμέτρου του τραχήλου της μήτρας. Η τεχνική αυτή έχει ήδη χρησιμοποιηθεί με έγκυρα αποτελέσματα από αρκετές μελέτες (8,184,185,189).

Η κλασική μελέτη των Dumanli και συν. το 2000 (190), έδειξε ότι ο μαθηματικός τύπος του κυλίνδρου είναι ο πιο αξιόπιστος για τον υπολογισμό του όγκου του τραχήλου της μήτρας που επιβεβαιώθηκε και από την μελέτη των Ronio και συν. το 2008 (191). Μία νεότερη μελέτη επαλήθευσε την εγκυρότητα του μαθηματικού τύπου για τον υπολογισμό του όγκου του τραχήλου της μήτρας (192).

Όγκος κυλίνδρου=π X (προσθιοπίσθια + εγκάρσια διάμετρος /4) X μήκος τραχήλου
όπου π=3,14.

Έτσι αποφασίστηκε να γίνει διακολπική υπερηχογραφική μέτρηση του όγκου του τραχήλου της μήτρας, με τη χρήση του μαθηματικού τύπου του κυλίνδρου.

3.3 Μέτρηση του όγκου του αφαιρεθέντος κώνου

Η αφαιρετική θεραπεία με τη χρήση ακκύλης διαθερμίας λάμβανε χώρα στο ιατρείο παθολογίας τραχήλου του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, με τοπική αναισθησία στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Μόνο ένα περιστατικό πραγματοποιήθηκε στο χειρουργείο με γενική αναισθησία λόγω της εκτεταμένης αλλοίωσης.

Η μέτρηση του όγκου του αφαιρεθέντος κώνου αμέσως μετά την κωνοειδή εκτομή, πραγματοποιήθηκε με τη χρήση της βασικής αρχής του Αρχιμήδη, σύμφωνα με την οποία ο όγκος του σώματος που βυθίζεται στο νερό ισούται με τον όγκο του νερού που παρεκτοπίζεται από αυτό. Πολλές μελέτες έχουν ήδη χρησιμοποιήσει την Αρχή του Αρχιμήδη για τον υπολογισμό του όγκου του κώνου που αφαιρείται μετά από κωνοειδή εκτομή (8,184,192–194).

Στην παρούσα μελέτη γίνεται εμβύθιση του κώνου σε γυάλινο ογκομετρικό κυλινδρικό σωλήνα γεμάτο με φυσιολογικό ορό. Η ανύψωση της στάθμης του υγρού αντιστοιχεί στον όγκο του κώνου που αναζητάμε. Έτσι είχαμε τον όγκο του τραχήλου που αφαιρέθηκε λόγω της αλλοίωσης και κατ' επέκταση το ποσοστό του τραχήλου που αφαιρέθηκε

εξατομικευμένα για την κάθε κοπέλα. Στην παρακάτω εικόνα φαίνεται η ανύψωση της στάθμης του υγρού μετά την εμβύθιση του κώνου σε περιστατικό της μελέτης και ο ογκομετρικός σωλήνας που χρησιμοποιήθηκε σε όλα τα περιστατικά (Εικόνα 9).

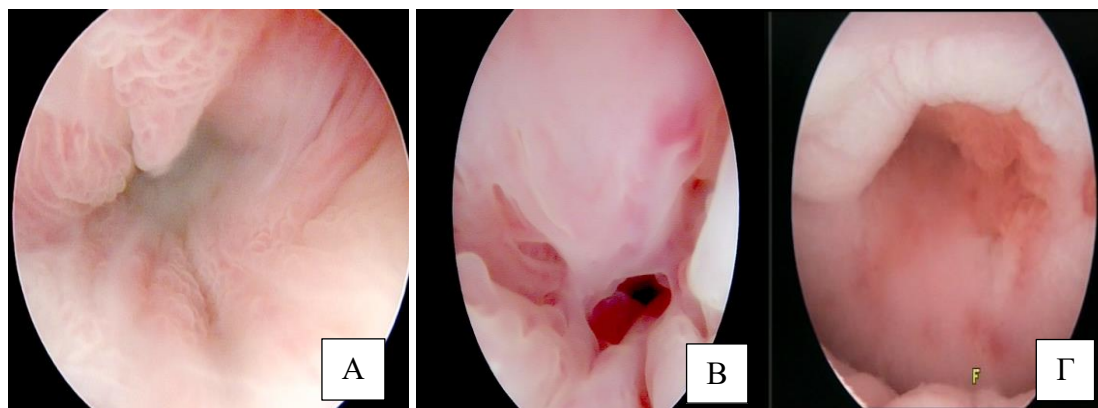


Εικόνα 9. Εφαρμογή της Αρχής του Αρχιμήδη με φωτογραφίες από περιστατικό της παρούσας μελέτης.

3.4. Υστεροσκοπική εκτίμηση του ενδοτραχήλου

Μετά από το χρονικό διάστημα των έξι μηνών από την επέμβαση και τον προγραμματισμένο κυτταρολογικό και κολποσκοπικό έλεγχο, υποβλήθηκαν σε μικρο-υστεροσκόπηση του ενδοτραχήλου από τον καθηγητή Μαιευτικής - Γυναικολογίας κ. Πασχόπουλο. Η υστεροσκόπηση πραγματοποιήθηκε στο ιατρείο χωρίς την χρήση αναισθησίας με την είσοδο υστεροσκοπίου διαμέτρου 5 mm και με τη βοήθεια φυσιολογικού ορού, ως διατατικό μέσο σε όλες τις γυναίκες. Κατά την διάρκεια της υστεροσκόπησης είχαμε την δυνατότητα να συγκρίνουμε και να φωτογραφίσουμε το κατώτερο τριτημόριο του ενδοτραχήλου που αφαιρέθηκε και αναπλάθηκε με τα δύο ανώτερα τριτημόρια του ενδοτραχήλου που έμειναν ανέπαφα από την αφαιρετική θεραπεία. Ονομάσαμε «φυσιολογικό» αποτέλεσμα την εικόνα του ενδοτραχήλου η οποία δεν είχε καμία διαφοροποίηση στο κατώτερο τριτημόριο που αφαιρέθηκε και αναπλάθηκε συγκριτικά με τα δύο ανώτερα τριτημόρια αυτού. Στην περίπτωση των γυναικών που είχαμε διαφοροποίηση του κατώτερου τριτημορίου σε σχέση με τα δύο ανώτερα τριτημόρια και διαπιστώσαμε ουλώδη ιστό, ονομάσαμε το αποτέλεσμα «παθολογικό».

Παρατηρήσαμε όμως και μία ενδιάμεση εικόνα στην οποία υπήρχε φυσιολογική μορφολογία ενδοτραχήλου με κατά τόπους ουλώδη ιστό την οποία ονομάσαμε «ενδιάμεση» υστεροσκοπική εικόνα. (Εικόνα 10)



Εικόνα 10.Υστεροσκοπική απεικόνιση του ενδοτραχήλου περιστατικών της παρούσας μελέτης.

A- Φυσιολογική Υστεροσκόπηση. B- Ενδιάμεση Υστεροσκόπηση. Γ-Παθολογική Υστεροσκόπηση.

3.5. Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS version 26 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Υπό μελέτη μεταβλητές ήταν: ο Αρχικός όγκος του τραχήλου της μήτρας(cm^3), το Αρχικό Μήκος του τραχήλου(cm),ο Όγκος του κώνου που αφαιρέθηκε(cm^3),το Βάθος του κώνου (cm),το Ποσοστό αφαίρεσης τραχήλου κατά την επέμβαση (%), η Εβδομάδα Κύησης αποπεράτωσης του Τοκετού μετά την Επέμβαση και το αποτέλεσμα της Υστεροσκόπησης 6 μήνες μετά την επέμβαση, των οποίων εξετάστηκαν ο μέσος και η διάμεσος. Οι συγκρίσεις των μέσων τιμών των μεταβλητών ανάμεσα στις άτοκες γυναίκες και στις γυναίκες που είχαν έναν τοκετό πριν την αφαιρετική θεραπεία –LLETZ, καθώς και ανάμεσα σε εκείνες που είχαν φυσιολογικό, ενδιάμεσο και παθολογικό αποτέλεσμα υστεροσκόπησης, έγινε με τη στατιστική δοκιμασία ανάλυση διακύμανσης One Way Anova για ανεξάρτητα δείγματα. Οι έλεγχοι συσχέτισεων ανάμεσα στα επιμέρους ζεύγη των υπό εξέταση μεταβλητών (Αρχικός όγκος τραχήλου(cm^3), Αρχικό Μήκος τραχήλου(cm), Όγκος κώνου (cm^3), Βάθος κώνου (cm), Ποσοστό αφαίρεσης τραχήλου (%), Εβδομάδα Κύησης Τοκετού μετά την Επέμβαση και αποτέλεσμα Υστεροσκόπησης) και την ηλικία διενεργήθηκαν με τη στατιστική δοκιμασία Pearson r.

Προκειμένου να κατασκευασθεί μοντέλο πρόβλεψης για την τακτική μεταβλητή: «Αποτέλεσμα Υστεροσκόπησης» (1=Φυσιολογικό, 2=Ενδιάμεση, 3=Παθολογική) επιλέχθηκε ως μέθοδος ανάλυσης η τακτική λογιστική παλινδρόμηση. Η τακτική λογιστική παλινδρόμηση μπορεί να περιγραφεί με απλά λόγια ως αντίστοιχο της γραμμικής παλινδρόμησης για εξαρτημένες μεταβλητές που εμπίπτουν στην κατηγορία τακτικής.(195). Σαν εξαρτημένη μεταβλητή στην ανάλυση εισήχθη το Αποτέλεσμα Υστεροσκόπησης και ως ανεξάρτητη το Ποσοστό Αφαίρεσης.

Επιπροσθέτως, προκειμένου να κατασκευασθεί μοντέλο πρόβλεψης για την εξαρτημένη μεταβλητή « Εβδομάδα Κύησης», η οποία είναι συνεχής, επιλέχθηκε ως μέθοδος ανάλυσης η πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση (Multiple Linear Regression).

Στην παρούσα μελέτη η ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης διενεργήθηκε ανάμεσα στην μεταβλητή Εβδομάδα κύησης ως Εξαρτημένη μεταβλητή και ως ανεξάρτητες το Ποσοστό Αφαίρεσης του τραχήλου και το αποτέλεσμα της υστεροσκόπησης. Η ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης δύναται να παράγει μια εξίσωση με την βοήθεια της οποίας γνωρίζοντας την τιμή της εκάστοτε ανεξάρτητης μεταβλητής να μπορεί να υπολογιστεί η αντίστοιχη τιμή της εξαρτημένης (195).

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1 Περιγραφική Στατιστική Ανάλυση

4.1.1 Περιγραφικά δεδομένα ασθενών

Στην παρούσα προοπτική μελέτη συμπεριλήφθησαν 165 γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας τα 33 έτη (20-48 χρονών), εκ των οποίων οι 103 ήταν άτοκες, και οι 62 είχαν ήδη έναν τοκετό πριν την επέμβαση και επιθυμούσαν μελλοντική κύηση. Καμία από τις 62 γυναίκες δεν είχε ιστορικό πρόωρου τοκετού ή αποβολής 1^{ου} ή 2^{ου} τριμήνου πριν από την αφαιρετική θεραπεία. Όλες οι γυναίκες υπεβλήθησαν σε αφαιρετική θεραπεία με χρήση αγκύλης διαθερμίας- LLETZ με τοπική αναισθησία στο ιατρείο παθολογίας τραχήλου και μόνο μία υπό γενική αναισθησία στο χειρουργείο. Η πλειοψηφία είχε ιστολογικό αποτέλεσμα συμβατό με υψηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση, πιο αναλυτικά τα αποτελέσματα έχουν ως εξής: 154 (93,3%) είχε HGSIL, 9 (5,5%) είχε HGSIL/carcinoma in situ, 2 (1,2%) είχε μικροδιήθηση (microinvasion). Τα όρια εκτομής ήταν ελεύθερα σε ποσοστό 93,3% (Πίνακας 4).

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	ΑΣΘΕΝΕΙΣ (N=165)	ΚΑΝΕΝΑΣ ΤΟΚΕΤΟΣ (N=103)	1 ΤΟΚΕΤΟΣ (N=62)
Ηλικία, έτη	33.0 (20-48)	30.8(20-48)	36.7 (27-45)
Τόκος			
0	103 (62.4%)	103(100.0%)	0 (0.0%)
1	62 (37.6%)	0 (0.0%)	62 (100.0%)
Κάπνισμα			
Ναι	60 (36.4%)	16(15.5%)	44 (70.1%)
Όχι	105 (63.6%)	87(84.5%)	18 (29.9%)
HPV εμβολιασμός			
Ναι	26 (15.8%)	17 (15.5%)	9 (14.5%)
Προ έναρξης σεξουαλικών επαφών	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Μετά έναρξη σεξουαλικών επαφών	23 (13.9%)	14 (13.6%)	9 (14.5%)
Μετά από αφαιρετική θεραπεία	3 (1.9%)	3 (2.9%)	0 (0.0%)
Όχι	139(84.2%)	86(83.5%)	53 (85.5%)

Ιστορικό προωρότητας (<37 εβδ. κύησης)			
Ναι	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Όχι	165 (100.0%)	103(100.0%)	62 (100.0%)
Ιστορικό αποβολών 1^{ου} τριμήνου			
Ναι	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Όχι	165 (100.0%)	103(100.0%)	62 (100.0%)
Ιστορικό αποβολών 2^{ου} τριμήνου			
Ναι	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Όχι	165 (100.0%)	103(100.0%)	62 (100.0%)
Τεστ ΠΑΠ			
LGSIL	29 (17.6%)	15 (14.6%)	14 (22.6%)
HGSIL	128 (77.6%)	83 (80.6%)	45 (72.6%)
ASCUS	7 (4.2%)	4(3.9%)	3 (4.8%)
AGUS	1 (0.6%)	1(1.0%)	0 (0.0%)
Κολποσκόπηση			
LGSIL	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
HGSIL	153 (92.7%)	91 (88.3%)	62 (100.0%)
Μικροδιηθητικό	12 (7.3%)	12 (11.7%)	0 (0.0%)
Τεχνική αφαιρετικής θεραπείας			
LLETZ/LEEP	165 (100.0%)	103 (100.0%)	62 (100.0%)
Άλλες	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ιστολογική			
LGSIL	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
HGSIL	154 (93.3%)	95 (92.2%)	59 (95.2%)
HGSIL/carcinoma in situ	9 (5.5%)	6 (5.8%)	3 (4.8%)
Μικροδιηθητικό	2 (1.2%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)
Όρια εκτομής			
Ελεύθερα	154 (93.3%)	95 (92.2%)	59 (95.2%)
Εμπλεκόμενα	11 (6.7%)	8 (7.8%)	3 (4.8%)
Εγκυμοσύνη μετά από LLETZ			
Τοκετοί	25 (15.2%)	17 (16.5%)	8 (12.9%)
Αποβολές 1 ^{ου} τριμήνου	19 (11.5%)	12 (11.7%)	7 (11.3%)
Αποβολές 2 ^{ου} τριμήνου	5 (3.0%)	4 (3.9%)	1 (1.6%)
	1 (0.6%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)

Πίνακας 4: Ανάλυση συχνοτήτων

4.1.2 Αρχικές διαστάσεις τραχήλου μήτρας, όγκος του αφαιρεθέντος κώνου και ποσοστό αφαίρεσης του τραχήλου της μήτρας.

Παρακάτω θα δούμε τις αρχικές διαστάσεις του τραχήλου της μήτρας (όγκος και μήκος) πριν από την κωνοειδή εκτομή (LLETZ), τον όγκο και το βάθος του κώνου που αφαιρέθηκε καθώς και το ποσοστό του τραχήλου που αφαιρέθηκε εξατομικευμένα για την κάθε γυναίκα. Οι μετρήσεις αυτές θα δοθούν για το συνολικό δείγμα, για τις γυναίκες με κανέναν τοκετό πριν από την αφαιρετική θεραπεία και για τις γυναίκες με έναν τοκετό πριν από την αφαιρετική θεραπεία.

Στο συνολικό μας δείγμα ο όγκος του τραχήλου της μήτρας, όπως εκτιμήθηκε υπερηχογραφικά πριν από την επέμβαση, παρουσίασε σημαντική διακύμανση μεταξύ των γυναικών, με διάμεση τιμή 16.30 cm^3 ($4.70\text{-}37.40\text{cm}^3$), όπως επίσης και ο όγκος του κώνου που αφαιρέθηκε είχε διάμεση τιμή 2.00 cm^3 ($0.50\text{-}4.50\text{cm}^3$). Το μήκος του τραχήλου της μήτρας πριν από την επέμβαση είχε διάμεση τιμή 3.01cm με εύρος ($2.00\text{-}4.40\text{cm}$) και το βάθος του κώνου που αφαιρέθηκε είχε διάμεση τιμή 0.9cm με εύρος ($0.40\text{-}1.70\text{cm}$). Το εκτιμώμενο ποσοστό εκτομής του τραχήλου της μήτρας παρουσίασε σημαντική διακύμανση μεταξύ των γυναικών με διάμεση τιμή 12.33% ($2.40\text{-}53\%$).

Χωρίσαμε το συνολικό μας δείγμα σε δύο υποομάδες, η πρώτη συμπεριλάμβανε τις άτοκες γυναίκες και η δεύτερη τις γυναίκες που είχαν έναν τοκετό πριν την αφαιρετική θεραπεία και αναλύσαμε τα ίδια χαρακτηριστικά (Αρχικός Όγκος Τραχήλου, Αρχικό Μήκος Τραχήλου, Όγκος Κώνου, Βάθος Κώνου που αφαιρέθηκε, Ποσοστό Αφαίρεσης του τραχήλου). Πιο συγκεκριμένα στην υποομάδα των άτοκων γυναικών, πριν από την αφαιρετική θεραπεία LLETZ, οι τιμές ήταν οι ακόλουθες: η διάμεση τιμή του αρχικού όγκου του τραχήλου της μήτρας ήταν $14,82 \text{ cm}^3$ με εύρος ($4.69\text{-}37.39 \text{ cm}^3$), η διάμεση τιμή του όγκου του κώνου που αφαιρέθηκε ήταν $2,00 \text{ cm}^3$ με εύρος ($0.50\text{-}4.50 \text{ cm}^3$) και τέλος η διάμεση τιμή του εξατομικευμένου ποσοστού αφαίρεσης ήταν $14,17\%$ με εύρος ($2.41\text{-}53 \%$). Αντίστοιχα στην υποομάδα των γυναικών που είχαν έναν τοκετό πριν από την αφαιρετική θεραπεία LLETZ οι τιμές ήταν οι ακόλουθες: η διάμεση τιμή του αρχικού όγκου του τραχήλου της μήτρας ήταν 18.05cm^3 με εύρος ($5.67\text{-}37.20 \text{ cm}^3$), η διάμεση τιμή του όγκου του κώνου που αφαιρέθηκε ήταν 2.00 cm^3 με εύρος ($1.00\text{-}4.00 \text{ cm}^3$) και τέλος η διάμεση τιμή του εξατομικευμένου ποσοστού αφαίρεσης ήταν 10.28% με εύρος ($3.22\text{-}23.57\%$). (Πίνακας 5)

	A-Ασθενείς (N-165) Διάμεσος, Μέσος (E.T.-M.T.)*	B-0 τοκετός προ LLETZ (N-103) Διάμεσος, Μέσος (E.T.-M.T.) *	Γ-1 τοκετός προ LLETZ (N-62) Διάμεσος, Μέσος (E.T.-M.T.) *
Αρχικός όγκος τραχήλου (cm³)	16.32, 17.00 (4.7-37.4)	14.82, 16.52 (4.69-37.39)	18.05, 17.8 (5.67 – 37.2)
Μήκος τραχήλου(cm)	3.01, 3.06 (2.00-4.40)	2.98, 3.04 (2.00-4.40)	3.11, 3.08 (2.00-4.34)
Όγκος κώνου (cm³)	2.00, 2.08 (0.50-4.50)	2.00, 2.19 (0.50-4.50)	2.00, 1.89 (1.00 – 4.00)
Βάθος κώνου (cm)	0.90, 0.93 (0.40-1.70)	0.90, 0.90 (0.40-1.70)	0.95, 0.97 (0.60 – 1.40)
Ποσοστό αφαίρεσης τραχήλου (%)	12.33, 13.76 (2.40-53)	14.17, 15.35 (2.41-53.00)	10.28, 11.12 (3.22 – 23.57)
*E.T.-M.T.: Ελάχιστη Τιμή – Μέγιστη Τιμή			

Πίνακας 5. Χαρακτηριστικά των μετρήσεων του τραχήλου της μήτρας (διάμεσος, μέσος/εύρος τιμών).Α- Στον πληθυσμό της μελέτης(N-165), Β- Στις άτοκες γυναίκες (N-103) και Γ-Στις γυναίκες που είχαν έναν τοκετό πριν την αφαιρετική θεραπεία -LLETZ.

Κατά την διάρκεια της μελέτης είχαμε 25 γνωστές μονήρεις κύησεις στις κοπέλες που συμμετείχαν, από τις οποίες 5 αποβολές 1^{ου} τριμήνου και 1 αποβολή 2^{ου} τριμήνου στην 18^η εβδομάδα της κύησης. Δεκαεννέα γυναίκες κατάφεραν να ολοκληρώσουν την κύηση και να αποκτήσουν από ένα υγιές νεογνό. Από τις 19 γυναίκες για τις 12 ήταν ο πρώτος τοκετός, ενώ οι 7 γυναίκες είχαν ήδη έναν τοκετό πριν την αφαιρετική θεραπεία.

Τα χαρακτηριστικά των μετρήσεων του τραχήλου της μήτρας και του κώνου που αφαιρέθηκε καθώς και το εξατομικευμένο ποσοστό αφαίρεσης σε αυτή την μικρή υποομάδα έχουν ως εξής: η διάμεση τιμή του αρχικού όγκου του τραχήλου της μήτρας ήταν 10,3 cm³ (5,61-30,2cm³), όπως επίσης και ο όγκος του κώνου που αφαιρέθηκε είχε διάμεση τιμή 2 cm³ (1-4cm³). Το αρχικό μήκος του τραχήλου της μήτρας πριν από την επέμβαση είχε διάμεση τιμή 3,03cm με εύρος (2,13-4,03cm) και το βάθος του κώνου που αφαιρέθηκε είχε διάμεση τιμή 0,9cm με εύρος(0,4-1,5cm). Το εκτιμώμενο ποσοστό εκτομής του τραχήλου της μήτρας παρουσίασε επίσης σημαντική διακύμανση μεταξύ των γυναικών με διάμεση τιμή 15,1% (5,1-53%)(Πίνακας 6).

	Τοκετός μετά από LLETZ(N-19) Διάμεσος, Μέσος (Ε.Τ.-Μ.Τ.) *
<i>Αρχικός όγκος τραχήλου (cm³)</i>	10.3, 12.96 (5,61-30,20)
<i>Μήκος τραχήλου(cm)</i>	3.03, 3.04 (2,13-4,03)
<i>Όγκος κώνου (cm³)</i>	2.00, 2.11 (1.00-4.00)
<i>Βάθος κώνου (cm)</i>	0.9, 0.91 (0,40-1,50)
<i>Ποσοστό αφαίρεσης τραχήλου (%)</i>	15.1, 18.67 (5.10-53)
*Ε.Τ.-Μ.Τ. : Ελάχιστη Τιμή – Μέγιστη Τιμή	

Πίνακας 6. Χαρακτηριστικά των μετρήσεων του τραχήλου της μήτρας (διάμεσος, μέσος/εύρος τιμών), στην ομάδα των γυναικών που είχαν τοκετό μετά την αφαιρετική θεραπεία -LLETZ.

4.2 Ανάλυση κανονικότητας

Προκειμένου να επιλεγθούν μέθοδοι επαγωγικής στατιστικής ανάλυσης πρέπει πρώτα να διερευνηθεί το κατά πόσο οι υπό έρευνα μεταβλητές (Όγκος Τραχήλου, Όγκος Κώνου, Ποσοστό Αφαίρεσης, Μήκος Τραχήλου, Βάθος Αφαίρεσης Κώνου και Εβδομάδα Κύησης Τοκετού μετά την Επέμβαση) ακολουθούν το πρότυπο της κανονικής κατανομής ή όχι. Επιλέχθηκε ο έλεγχος μη κανονικότητας Kolmogorov- Smirnov (195). Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε για το γκρουπ των 19 συμμετεχόντων που είχαν τοκετό μετά την αφαιρετική θεραπεία, τόσο για το σύνολο του δείγματος όσο και χωριστά για τις συμμετέχουσες που αυτός ήταν ο δεύτερος τοκετός (7) αλλά και εκείνες για τις οποίες ήταν ο πρώτος τοκετός (12). Τέλος έγινε έλεγχος κανονικότητας για τις 14 γυναίκες στις οποίες είχαμε κύηση μετά την αφαιρετική θεραπεία και ταυτόχρονα διενεργήθηκε υστεροσκόπηση 6 μήνες μετά, ξεχωριστά για την κάθε υποομάδα ανάλογα με το αποτέλεσμα (φυσιολογικό, ενδιάμεσο, παθολογικό).

Ο έλεγχος μη κανονικότητας Kolmogorov - Smirnov αποδείχθηκε μη στατιστικά σημαντικός για όλες τις μεταβλητές και στις έξι ομάδες που ελέγχθηκαν. Τα αποτελέσματα του ελέγχου παρουσιάζονται στο παράρτημα (πίνακες I,II,III,IV,V,VI). Κατά συνέπεια όλες οι μεταβλητές παρουσιάζουν κανονικότητα και μπορούν να χρησιμοποιηθούν παραμετρικοί επαγωγικοί έλεγχοι.

4.3. Επαγωγική Στατιστική

4.3.1. Έλεγχος Ανεξάρτητων Δειγμάτων t-test

Στο διάστημα διενέργειας της μελέτης είχαμε συνολικά δεκαεννιά γνωστούς τοκετούς, όπου για τις δώδεκα γυναίκες αυτός ήταν ο πρώτος τοκετός μετά από την αφαιρετική

θεραπεία και για τις επτά ήταν ο δεύτερος τοκετός μετά την θεραπεία. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται συγκριτικά οι μέσοι όροι, οι τυπικές αποκλίσεις και τα τυπικά σφάλματα για τις δύο αυτές υποομάδες ξεχωριστά (πίνακας 7).

Στατιστικά Ομάδων

Κατηγορία Τοκετού μετά την Επέμβαση (A- Πρώτος έναντι B- Δεύτερος τοκετός)	N	Μέσος	Τυπική Απόκλιση	Τυπικό Σφάλμα	
Αρχικός Όγκος Τραχήλου	A	12	12.26	4.868	1.405
	B	7	14.15	7.908	2.989
Όγκος Κώνου	A	12	2.25	0.785	0.226
	B	7	1.85	1.069	0.404
Ποσοστό Αφαίρεσης	A	12	22.55	14.290	4.125
	B	7	12.02	5.533	2.091
Αρχικό Μήκος Τραχήλου	A	12	3.10	0.615	0.177
	B	7	2.93	0.564	0.213
Βάθος Αφαίρεσης Κώνου	A	12	.858	.328	.094
	B	7	1.00	.216	.081
Εβδομάδα Κύησης Τοκετού μετά την Επέμβαση	A	12	36.50	2.195	0.634
	B	7	37.57	0.535	0.202

Πίνακας 7. Περιγραφικά στατιστικά των γυναικών που είχαν έναν τοκετό μετά την αφαιρετική θεραπεία-LLETZ, χωρισμένες σε δύο υποομάδες A- πρώτος τοκετός, B- δεύτερος τοκετός

Ακολούθησε έλεγχος t-test ανεξάρτητων δειγμάτων προκειμένου να διαπιστωθεί αν οι διαφορές στις δυο αυτές ομάδες είναι στατιστικά σημαντικές (195). Από τον έλεγχο που πραγματοποιήθηκε, προκύπτει πως οι διαφορές στους μέσους όρους των δύο ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντικές με περιθώριο σφάλματος 5%, για καμία από τις μεταβλητές. Τα αποτελέσματα των ελέγχων t-test παρουσιάζονται στο παράρτημα (πίνακας VII).

4.3.2. Ανάλυση Συσχετίσεων

Στη συνέχεια αποφασίσαμε να συσχετίσουμε την εβδομάδα στην οποία πραγματοποιήθηκε ο τοκετός σε αυτές τις κοπέλες (n=19) που είχαν έναν τοκετό μετά την αφαιρετική θεραπεία, με τις εξής ανεξάρτητες μεταβλητές: ηλικία, αρχικός όγκος τραχήλου πριν την επέμβαση,

όγκος αφαιρέθοντος κώνου, ποσοστό του τραχήλου που αφαιρέθηκε, αρχικό μήκος τραχήλου, βάθος κώνου, προκειμένου να εντοπιστούν πιθανές σχέσεις αλληλεπίδρασης ανάμεσα στις μεταβλητές και την εβδομάδα κύησης μετά την επέμβαση. Οι συσχετίσεις ανάμεσα στην εβδομάδα κύησης που αποπερατώθηκε ο τοκετός και τις διάφορες ανεξάρτητες μεταβλητές πραγματοποιήθηκαν με τη στατιστική δοκιμασία του συντελεστή γραμμικής συσχέτισης του Pearson (195). Τα αποτελέσματα παρατίθενται στον πίνακα VIII του παραρτήματος. Για τη μελέτη αυτή, το ανώτατο αποδεκτό περιθώριο λάθους ορίστηκε σε 5% ($p = 0,05$), και ο έλεγχος σημαντικότητας ήταν δικατάληκτος.

Συσχετίσεις

		Εβδομάδα Κύησης Τοκετού μετά την Επέμβαση
Ηλικία	Pearson	0.199
	p	0.415
Όγκος Τραχήλου	Pearson	.535*
	p	0.018
Όγκος Κώνου	Pearson	-.558*
	p	0.013
Ποσοστό Αφαίρεσης	Pearson	-.897**
	p	0.000
Μήκος Τραχήλου	Pearson	.540*
	p	0.017
Βάθος Αφαίρεσης Κώνου	Pearson	-.568*
	p	0.011

*. Η συσχέτιση είναι σημαντική στο επίπεδο 0,05

** . Η συσχέτιση είναι σημαντική στο επίπεδο 0.01

Ο έλεγχος σημαντικότητας p είναι δικατάληκτος

Πίνακας 8. Συσχετίσεις ανάμεσα στην εβδομάδα κύησης αποπεράτωσης του τοκετού με τις διάφορες ανεξάρτητες μεταβλητές.

Παρά τον μικρό αριθμό του δείγματος μας ($n=19$) από την μελέτη του παραπάνω πίνακα(πίνακας 8) προκύπτουν οι ακόλουθες στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις:

1. Η ηλικία των συμμετεχόντων δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την εβδομάδα κύησης μετά την επέμβαση.
2. Εντοπίστηκε μια μέτριας ισχύος θετική συσχέτιση Pearson ($r=0.535$) ανάμεσα στην εβδομάδα κύησης μετά την επέμβαση και τον αρχικό όγκο του τραχήλου, η συσχέτιση ήταν στατιστικά σημαντική με περιθώριο σφάλματος μικρότερο του 5% ($p=0.018$). Η συσχέτιση αυτή καταδεικνύει ότι οι συμμετέχουσες με μεγαλύτερο αρχικό όγκο του τραχήλου της μήτρας έτειναν να έχουν μεγαλύτερη διάρκεια κύησης μετά την επέμβαση.

3. Εντοπίστηκε μια μέτριας ισχύος αρνητική συσχέτιση Pearson ($r=-0.558$) ανάμεσα στην εβδομάδα κύησης μετά την επέμβαση και τον όγκο του κώνου που αφαιρέθηκε, η συσχέτιση ήταν στατιστικά σημαντική με περιθώριο σφάλματος μικρότερο του 5% ($p=0.013$). Η συσχέτιση αυτή καταδεικνύει ότι οι συμμετέχουσες με μεγαλύτερο όγκο κώνου που αφαιρέθηκε από τον τράχηλο έτειναν να έχουν μικρότερη διάρκεια κύησης μετά την επέμβαση.

4. Εντοπίστηκε μια πολύ ισχυρή αρνητική συσχέτιση Pearson ($r=-0.897$) ανάμεσα στην εβδομάδα κύησης μετά την επέμβαση και το ποσοστό του τραχήλου που αφαιρέθηκε, η συσχέτιση ήταν στατιστικά σημαντική με περιθώριο σφάλματος μικρότερο του 0.1% ($p<0.001$). Η συσχέτιση αυτή καταδεικνύει ότι οι συμμετέχουσες με μεγαλύτερο ποσοστό αφαίρεσης του τραχήλου έτειναν να έχουν μικρότερη διάρκεια κύησης μετά την επέμβαση.

5. Εντοπίστηκε μια μέτριας ισχύος θετική συσχέτιση Pearson ($r=0.540$) ανάμεσα στην εβδομάδα κύησης μετά την επέμβαση και το αρχικό μήκος του τραχήλου, η συσχέτιση ήταν στατιστικά σημαντική με περιθώριο σφάλματος μικρότερο του 5% ($p=0.017$). Η συσχέτιση αυτή καταδεικνύει ότι οι συμμετέχουσες με μεγαλύτερο αρχικό μήκος τραχήλου έτειναν να έχουν μεγαλύτερη διάρκεια κύησης μετά την επέμβαση.

6. Εντοπίστηκε μια μέτριας ισχύος αρνητική συσχέτιση Pearson ($r=-0.568$) ανάμεσα στην εβδομάδα κύησης μετά την επέμβαση και το βάθος του κώνου που αφαιρέθηκε, η συσχέτιση ήταν στατιστικά σημαντική με περιθώριο σφάλματος μικρότερο του 5% ($p=0.011$). Η συσχέτιση αυτή καταδεικνύει ότι οι συμμετέχουσες με μεγαλύτερο βάθος κώνου που αφαιρέθηκε από τον τράχηλο έτειναν να έχουν μικρότερη διάρκεια κύησης μετά την επέμβαση.

4.3.3. Ανάλυση Διακύμανσης Anova

Κατά την διάρκεια της παρούσας μελέτης 6 μήνες μετά την αφαιρετική θεραπεία -LLETZ πραγματοποιήθηκε έλεγχος του ενδοτραχήλου υστεροσκοπικά. Δυστυχώς για τους λόγους που θα δούμε παρακάτω η υστεροσκόπηση πραγματοποιήθηκε στο μικρό δείγμα των 41 γυναικών, εκ των οποίων οι 11 (26,8%) είχαν παθολογικό αποτέλεσμα, οι 18 (43,9%) ενδιάμεσο και οι 12 (29,3%) φυσιολογικό. Το αποτέλεσμα της υστεροσκόπησης αξιολογήθηκε ως «φυσιολογικό» στις γυναίκες που το κατώτερο τριτημόριο του ενδοτραχήλου τους που αφαιρέθηκε και αναπλάθηκε δεν είχε καμία διαφοροποίηση με τα δύο ανώτερα τριτημόρια του ενδοτραχήλου, «παθολογικό» στις γυναίκες που διαπιστώθηκε

ουλώδης ιστός στο τμήμα του ενδοτραχήλου μετά την αφαιρετική θεραπεία συγκριτικά με το υπόλοιπο τμήμα του ενδοτραχήλου και «ενδιάμεσο» στις γυναίκες που είχαν φυσιολογικό ενδοτραχηλικό ιστό και ταυτόχρονα κατά τύπους ουλώδη ιστό στο τμήμα του ενδοτραχήλου που είχε αφαιρεθεί. (Εικόνα 10). Από τις σαράντα μία γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε υστεροσκόπηση οι δεκατέσσερις γέννησαν μετά την κωνοειδή εκτομή LLETZ.

Παρά το μικρό αριθμό του δείγματος (14) αποφασίστηκε να ελεγχθούν οι πιθανές διαφορές των τριών ομάδων που προκύπτουν ανάλογα με το αποτέλεσμα της υστεροσκόπησης (Φυσιολογικό, Ενδιάμεσο, Παθολογικό) όσον αφορά τις μεταβλητές: Αρχικός Όγκος Τραχήλου, Αρχικό Μήκος Τραχήλου, Όγκος Κώνου, Βάθος Κώνου που αφαιρέθηκε, Ποσοστό Αφαίρεσης του τραχήλου και Εβδομάδα κύησης. Δεδομένης της κανονικότητας διενεργήθηκε έλεγχος ανεξαρτήτων δειγμάτων Anova. Ακολουθεί ο πίνακας παρουσίασης των μέσων της τυπικής απόκλισης και του τυπικού σφάλματος των τριών ομάδων (Πίνακας 9).

		N	Mean	Std. Deviation
Ηλικία	Φυσιολογικό	3	36.00	6.24
	Ενδιάμεσο	4	33.75	7.85
	Παθολογικό	7	31.29	4.46
	Total	14	33.00	5.76
Όγκος Τραχήλου	Φυσιολογικό	3	18.33	4.67
	Ενδιάμεσο	4	15.99	9.64
	Παθολογικό	7	9.20	2.76
	Total	14	13.10	6.74
Όγκος Κώνου	Φυσιολογικό	3	1.67	0.58
	Ενδιάμεσο	4	2.25	1.26
	Παθολογικό	7	2.72	0.56
	Total	14	2.36	0.87
Ποσοστό Αφαίρεσης	Φυσιολογικό	3	9.74	5.05
	Ενδιάμεσο	4	14.37	3.80
	Παθολογικό	7	31.68	11.77
	Total	14	22.04	13.20
Μήκος Τραχήλου	Φυσιολογικό	3	3.47	0.51
	Ενδιάμεσο	4	3.35	0.48
	Παθολογικό	7	2.62	0.43
	Total	14	3.01	0.59
Βάθος Αφαίρεσης Κώνου	Φυσιολογικό	3	0.53	0.23
	Ενδιάμεσο	4	1.10	0.16
	Παθολογικό	7	1.06	0.24
	Total	14	0.96	0.31
Εβδομάδα Κύησης Τοκετού μετά την Επέμβαση	Φυσιολογικό	3	38.67	1.15
	Ενδιάμεσο	4	37.50	0.58
	Παθολογικό	7	35.14	1.77
	Total	14	36.57	2.03

Πίνακας 9. Περιγραφικά στατιστικά για τις γυναίκες που πραγματοποιήθηκε υστεροσκόπηση ανάλογα με το αποτέλεσμα (Φυσιολογικό, Ενδιάμεσο, Παθολογικό).

Από τον προηγούμενο πίνακα διαπιστώνεται η ύπαρξη ευμεγεθών διαφορών στους μέσους όρους των τριών ομάδων στην πλειοψηφία των μεταβλητών. Ακολούθησε έλεγχος ομοιογένειας των διακυμάνσεων των τριών ομάδων (Φυσιολογικό, Ενδιάμεσο, Παθολογικό αποτέλεσμα υστεροσκόπησης) και διαπιστώθηκε πως όλες οι μεταβλητές είχαν ομοιογενείς διακυμάνσεις και στις 3 ομάδες (παράρτημα: πίνακας ΙΧ) κατά συνέπεια ακολούθησε ο έλεγχος Fisher's Anova. (Πίνακας 10)

ANOVA

		Άθροισμα Τετραγώνων	df	Μέσο Τετράγωνο	F	p
Ηλικία	Ανάμεσα στις ομάδες	49.821	2	24.911	0.717	0.510
	Εντός των ομάδων	382.179	11	34.744		
	Συνολικά	432.000	13			
Όγκος Τραχήλου	Ανάμεσα στις ομάδες	221.828	2	110.914	3.314	0.075
	Εντός των ομάδων	368.201	11	33.473		
	Συνολικά	590.029	13			
Όγκος Κώνου	Ανάμεσα στις ομάδες	2.419	2	1.210	1.818	0.208
	Εντός των ομάδων	7.319	11	0.665		
	Συνολικά	9.739	13			
Ποσοστό Αφαίρεσης	Ανάμεσα στις ομάδες	1339.486	2	669.743	7.958	0.007
	Εντός των ομάδων	925.738	11	84.158		
	Συνολικά	2265.224	13			
Μήκος Τραχήλου	Ανάμεσα στις ομάδες	2.179	2	1.089	5.177	0.026
	Εντός των ομάδων	2.315	11	0.210		
	Συνολικά	4.494	13			
Βάθος Αφαίρεσης Κώνου	Ανάμεσα στις ομάδες	0.690	2	0.345	7.250	0.010
	Εντός των ομάδων	0.524	11	0.048		
	Συνολικά	1.214	13			
Εβδομάδα Κύησης Τοκετού μετά την Επέμβαση	Ανάμεσα στις ομάδες	30.905	2	15.452	7.547	0.009
	Εντός των ομάδων	22.524	11	2.048		
	Συνολικά	53.429	13			

Πίνακας 10: Αποτελέσματα ανάλυσης διακύμανσης Anova.

Από την μελέτη του παραπάνω πίνακα προκύπτουν τα ακόλουθα αποτελέσματα:

- *Ηλικία*

Τα περιγραφικά στατιστικά δείχνουν ότι η μέση ηλικία για τις γυναίκες με φυσιολογικό αποτέλεσμα ήταν 36 έτη ($SD = 6.24$), για τις γυναίκες με ενδιάμεσο αποτέλεσμα ήταν 33.75 έτη ($SD = 7.85$), και για τις γυναίκες με παθολογικό αποτέλεσμα ήταν 31.29 έτη ($SD = 4.46$). Η συνολική μέση ηλικία ήταν 33 έτη ($SD = 5.76$). Η ANOVA έδειξε ότι δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ηλικία μεταξύ των ομάδων, $F(2, 11) = 0.717$, $p = 0.510$.

- *Όγκος Τραχήλου*

Η μέση τιμή του όγκου τραχήλου ήταν 18.33 ($SD = 4.67$) για τις γυναίκες με φυσιολογικό αποτέλεσμα υστεροσκόπησης, 15.99 ($SD = 9.64$) για αυτές με ενδιάμεσο αποτέλεσμα, και 9.20 ($SD = 2.76$) για αυτές με παθολογικό αποτέλεσμα. Συνολικά, η μέση τιμή ήταν 13.10 ($SD = 6.74$). Η ANOVA δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές, $F(2, 11) = 3.314$, $p = 0.075$.

- *Όγκος Κώνου*

Η μέση τιμή του όγκου κώνου ήταν 1.67 ($SD = 0.58$) για τις γυναίκες με φυσιολογικό αποτέλεσμα υστεροσκόπησης, 2.25 ($SD = 1.26$) για αυτές με ενδιάμεσο αποτέλεσμα, και 2.72 ($SD = 0.56$) για αυτές με παθολογικό αποτέλεσμα. Συνολικά, η μέση τιμή ήταν 2.36 ($SD = 0.87$). Η ANOVA δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές, $F(2, 11) = 1.818$, $p = 0.208$.

- *Ποσοστό Αφαίρεσης*

Το ποσοστό αφαίρεσης ήταν 9.74 ($SD = 5.05$) για τις γυναίκες με φυσιολογικό αποτέλεσμα υστεροσκόπησης, 14.37 ($SD = 3.80$) για αυτές με ενδιάμεσο αποτέλεσμα, και 31.68 ($SD = 11.77$) για αυτές με παθολογικό αποτέλεσμα. Συνολικά, η μέση τιμή ήταν 22.04 ($SD = 13.20$). Η ANOVA έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές, $F(2, 11) = 7.958$, $p = 0.007$. Το αποτέλεσμα καταδεικνύει πως αυξημένα ποσοστά αφαίρεσης συνδέονται με χειρότερα αποτελέσματα υστεροσκόπησης.

Οι post-hoc συγκρίσεις (πίνακας X παραρτήματος) με τη μέθοδο Tukey HSD έδειξαν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του παθολογικού αποτελέσματος και των άλλων δύο (φυσιολογικό και ενδιάμεσο αποτέλεσμα). Συγκεκριμένα, οι μέσες διαφορές ήταν -21.93810 ($SE = 6.33050$, $p = 0.013$) μεταξύ του φυσιολογικού και του

παθολογικού αποτελέσματος, και -17.30893 ($SE = 5.74996$, $p = 0.029$) μεταξύ του ενδιάμεσου και του παθολογικού αποτελέσματος. Αυτό δείχνει ότι οι γυναίκες με παθολογικό αποτέλεσμα υστεροσκόπησης είχε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό αφαίρεσης σε σύγκριση με τις ομάδες φυσιολογικού και ενδιάμεσου αποτελέσματος.

- *Μήκος Τραχήλου*

Το μέσο μήκος τραχήλου ήταν 3.47 cm ($SD = 0.51$) για τις γυναίκες με φυσιολογικό αποτέλεσμα, 3.35 cm ($SD = 0.48$) για αυτές με ενδιάμεσο αποτέλεσμα, και 2.62 cm ($SD = 0.43$) για αυτές με παθολογικό αποτέλεσμα. Συνολικά, η μέση τιμή ήταν 3.01 cm ($SD = 0.59$). Η ANOVA έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές, $F(2, 11) = 5.177$, $p = 0.026$. Το αποτέλεσμα καταδεικνύει πως μικρότερα μήκη τραχήλου συνδέονται με χειρότερα αποτελέσματα υστεροσκόπησης.

Οι post-hoc συγκρίσεις (πίνακας X παραρτήματος) έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του φυσιολογικού και του παθολογικού αποτελέσματος, με μέση διαφορά 0.85476 ($SE = 0.31657$, $p = 0.050$). Αυτό υποδηλώνει ότι η ομάδα με φυσιολογικό αποτέλεσμα είχε σημαντικά μεγαλύτερο μήκος τραχήλου σε σύγκριση με την ομάδα με παθολογικό αποτέλεσμα.

- *Βάθος Αφαίρεσης Κώνου*

Το βάθος αφαίρεσης κώνου ήταν 0.53 cm ($SD = 0.23$) για τις γυναίκες με φυσιολογικό αποτέλεσμα υστεροσκόπησης, 1.10 cm ($SD = 0.16$) για αυτές με ενδιάμεσο αποτέλεσμα, και 1.06 cm ($SD = 0.24$) για αυτές με παθολογικό αποτέλεσμα. Συνολικά, η μέση τιμή ήταν 0.96 cm ($SD = 0.31$). Η ANOVA έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές, $F(2, 11) = 7.250$, $p = 0.010$. Το αποτέλεσμα καταδεικνύει πως η ομάδα των γυναικών με φυσιολογικό αποτέλεσμα είχε μικρότερο βάθος αφαίρεσης κώνου από την ομάδα με ενδιάμεσο και την ομάδα με παθολογικό αποτέλεσμα που ήταν πολύ κοντά μεταξύ τους.

Οι post-hoc συγκρίσεις (πίνακας X παραρτήματος) έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ζευγών ομάδων φυσιολογικού και ενδιάμεσου ($MD = -0.56667$, $SE = 0.16667$, $p = 0.015$), φυσιολογικού και παθολογικού ($MD = -0.52381$, $SE = 0.15058$, $p = 0.013$), καθώς και ενδιάμεσου και φυσιολογικού ($MD = 0.56667$, $SE = 0.16667$, $p = 0.015$) και παθολογικού και φυσιολογικού αποτελέσματος ($MD = 0.52381$, $SE = 0.15058$, $p = 0.013$). Αυτές οι διαφορές δείχνουν ότι το βάθος αφαίρεσης κώνου ήταν σημαντικά μικρότερο για την ομάδα των γυναικών με φυσιολογικό αποτέλεσμα σε σύγκριση με τις ομάδες ενδιάμεσου και παθολογικού αποτελέσματος.

- *Εβδομάδα Κύησης Τοκετού μετά την Επέμβαση*

Η μέση εβδομάδα κύησης τοκετού ήταν 38.67 (SD = 1.15) για τις γυναίκες με φυσιολογικό αποτέλεσμα, 37.50 (SD = 0.58) για αυτές με ενδιάμεσο αποτέλεσμα, και 35.14 (SD = 1.77) για αυτές με παθολογικό αποτέλεσμα. Συνολικά, η μέση τιμή ήταν 36.57 (SD = 2.03). Η ANOVA έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές, $F(2, 11) = 7.547$, $p = 0.009$. Το αποτέλεσμα καταδεικνύει πως χειρότερα αποτελέσματα υστεροσκόπησης συνδέονται με μικρότερες εβδομάδες κύησης στις οποίες έγινε ο τοκετός.

Οι post-hoc συγκρίσεις (πίνακας X παραρτήματος) έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων με φυσιολογικό και παθολογικό αποτέλεσμα, με μέση διαφορά 3.52381 (SE = 0.98745, $p = 0.011$). Αυτό υποδηλώνει ότι η ομάδα με φυσιολογικό αποτέλεσμα είχε σημαντικά μεγαλύτερη διάρκεια κύησης σε σύγκριση με την ομάδα με παθολογικό αποτέλεσμα.

Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι το αποτέλεσμα της υστεροσκόπησης έχει σημαντική επίδραση σε ορισμένες μεταβλητές, όπως το ποσοστό αφαίρεσης, το μήκος τραχήλου, το βάθος αφαίρεσης κώνου και την εβδομάδα κύησης τοκετού μετά την επέμβαση. Αντίθετα, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές για τις μεταβλητές ηλικία, όγκος τραχήλου και όγκος κώνου.

4.3.4. Ανάλυση Παλινδρόμησης

Οι συσχετίσεις Pearson δείχνουν την αλληλεξάρτηση δύο μεταβλητών, δηλαδή το προς ποια κατεύθυνση και σε ποιο βαθμό μεταβάλλονται οι τιμές της μίας μεταβλητής όταν μεταβάλλονται εκείνες της άλλης. Δεν διακρίνουν όμως ανάμεσα σε εξαρτημένη και ανεξάρτητη μεταβλητή ενώ δεν μπορούν να δώσουν μια ακριβή εκτίμηση για το βαθμό μεταβολής της εξαρτημένης μεταβλητής όταν μεταβάλλεται η ανεξάρτητη. Επιπροσθέτως οι συσχετίσεις εξετάζουν τις σχέσεις μόνο ανάμεσα σε ζεύγη μεταβλητών και δεν μπορούν να εξετάσουν πολυμεταβλητές σχέσεις όπου έχουμε μια εξαρτημένη μεταβλητή και περισσότερες ανεξάρτητες. Το κενό αυτό μπορεί να καλύψει η ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης στις περιπτώσεις που η εξαρτημένη μεταβλητή είναι συνεχής και η τακτική λογιστική παλινδρόμηση στις περιπτώσεις που η εξαρτημένη μεταβλητή είναι τακτική.

4.3.4.1 Εξαρτημένη Μεταβλητή: Αποτέλεσμα Υστεροσκόπησης

Το Αποτέλεσμα Υστεροσκόπησης ως Εξαρτημένη μεταβλητή είναι τακτική (1= Φυσιολογική, 2 = Ενδιάμεσο, 3 = Παθολογικό) κατά συνέπεια σαν μέθοδος ανάλυσης επιλέχθηκε η τακτική λογιστική παλινδρόμηση. Ως ανεξάρτητη επιλέχθηκε η συνεχής μεταβλητή «Ποσοστό Αφαίρεσης» καθώς είχε το υψηλότερο δείκτη συσχέτισης Pearson r με το αποτέλεσμα της υστεροσκόπησης, $r(41) = .0794$, $p < 0.001$. Ο όγκος κώνου ($r(41) = .0524$, $p < 0.001$) και το βάθος αφαίρεσης κώνου ($r(41) = .0416$, $p = 0.007$) εμφάνιζαν μετρίου μεγέθους θετικές συσχετίσεις αλλά η συμπερίληψή τους στο μοντέλο θα ήταν λανθασμένη μια και το πρώτο αποτελεί εξ ορισμού μέρος του υπολογισμού του ποσοστού αφαίρεσης και το δεύτερο είναι υψηλά σχετιζόμενο με το πρώτο. Το αποτέλεσμα των συσχετίσεων της εξαρτημένης με τις δυνητικές ανεξάρτητες μεταβλητές (Όγκος Τραχήλου, Όγκος Κώνου, Ποσοστό Αφαίρεσης, Μήκος Τραχήλου και Βάθος Αφαίρεσης Κώνου Ποσοστό Αφαίρεσης) παρουσιάζεται στον ακόλουθο πίνακα.

Συσχετίσεις

		Όγκος Τραχήλου	Όγκος Κώνου	Ποσοστό Αφαίρεσης	Μήκος Τραχήλου	Βάθος Αφαίρεσης Κώνου
Αποτέλεσμα Υστεροσκόπησης	Pearson Correlation	-.376*	.524**	.794**	-.336*	.416**
	p (2-tailed)	.015	.000	.000	.032	.007
	N	41	41	41	41	41

*. Η συσχέτιση είναι σημαντική στο επίπεδο 0.05.

** . Η συσχέτιση είναι σημαντική στο επίπεδο 0.01.

Πίνακας 11: Συσχετίσεις της Εξαρτημένης Μεταβλητής (Αποτέλεσμα Υστεροσκόπησης) με τις Ανεξάρτητες Μεταβλητές (Όγκος Τραχήλου, Όγκος Κώνου, Ποσοστό Αφαίρεσης, Μήκος Τραχήλου και Βάθος Αφαίρεσης Κώνου Ποσοστό Αφαίρεσης)

Ο ακόλουθος πίνακας, "Περίληψη Επεξεργασίας Υποθέσεων" (Case Processing Summary), περιγράφει τις αναλογίες των περιπτώσεων σε κάθε επίπεδο της εξαρτημένης μεταβλητής "Αποτέλεσμα Υστεροσκόπησης". Συγκεκριμένα, υπάρχουν 11 περιπτώσεις (26.8%) με φυσιολογικό αποτέλεσμα, 18 περιπτώσεις (43.9%) με ενδιάμεσο αποτέλεσμα, και 12 περιπτώσεις (29.3%) με παθολογικό αποτέλεσμα. Συνολικά, έχουμε 41 έγκυρες περιπτώσεις (Valid). Επιπλέον, υπάρχουν 124 περιπτώσεις με ελλιπή δεδομένα (Missing), γεγονός που ανεβάζει το σύνολο των περιπτώσεων σε 165.

Περίληψη Επεξεργασίας Υποθέσεων

		N	Οριακό Ποσοστό
Αποτέλεσμα	Φυσιολογικό	11	26.8%
Υστεροσκόπησης	Ενδιάμεσο	18	43.9%
	Παθολογικό	12	29.3%
Έγκυρα		41	100.0%
Άκυρα		124	
Total		165	

Πίνακας 12: "Περίληψη Επεξεργασίας Υποθέσεων" (Case Processing Summary)

Ο επόμενος πίνακας, "Πληροφορίες Προσαρμογής Μοντέλου" (Model Fitting Information), παρουσιάζει τα αποτελέσματα της ανάλυσης προσαρμογής του μοντέλου.

Πληροφορίες Προσαρμογής Μοντέλου

Μοντέλο	-2 Log Likelihood	Χι-τετράγωνο (Chi-Square)	Βαθμοί ελευθερίας (df)	Επίπεδο Σημαντικότητας (p)
Μόνο Σταθερά	88.068			
Τελικό	35.144	52.924	1	.000

Πίνακας 13: "Πληροφορίες Προσαρμογής Μοντέλου" (Model Fitting Information)

Στο μοντέλο "Μόνο Σταθερά" (Intercept Only), η τιμή του -2 Log Likelihood είναι 88.068. Στο "Τελικό Μοντέλο" (Final), η τιμή του -2 Log Likelihood είναι 35.144, με μια Χι-τετράγωνο τιμή (Chi-Square) 52.924, με 1 βαθμό ελευθερίας (df) και επίπεδο σημαντικότητας (Sig.) $p < 0.001$. Αυτό δείχνει ότι υπάρχει σημαντική βελτίωση στην προσαρμογή του τελικού μοντέλου σε σύγκριση με το μοντέλο που περιλαμβάνει μόνο την Σταθερά. Η Χι-τετράγωνο τιμή 52.924 με $p < 0.001$ υποδηλώνει ότι η βελτίωση αυτή είναι στατιστικά σημαντική.

Ο πίνακας "Ποιότητα της Προσαρμογής" (Goodness of Fit) περιέχει τις δοκιμές απόκλισης (Deviance) και Pearson χι-τετράγωνο (Pearson chi-square), οι οποίες είναι χρήσιμες για τον προσδιορισμό αν ένα μοντέλο παρουσιάζει καλή προσαρμογή στα δεδομένα. Μη σημαντικά αποτελέσματα δοκιμών υποδεικνύουν ότι το μοντέλο προσαρμόζεται καλά στα δεδομένα (Field, 2013).

Δείκτες Προσαρμογής

Ποιότητα της Προσαρμογής (Goodness-of-Fit)	Χι-τετράγωνο (Chi-Square)	Βαθμοί ελευθερίας (df)	Επίπεδο Σημαντικότητας (Sig.)
Pearson	37.376	77	1.000
Απόκλιση (Deviance)	35.144	77	1.000

Πίνακας 14: "Ποιότητα της Προσαρμογής" (Goodness of Fit)

Στην ανάλυση αυτή, βλέπουμε ότι τόσο η δοκιμή Pearson χι-τετράγωνο [$\chi^2(77)=37.376$, $p=1.000$] όσο και η δοκιμή απόκλισης [$\chi^2(77)=35.144$, $p=1.000$] ήταν μη σημαντικές. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν καλή προσαρμογή του μοντέλου.

Ο πίνακας Pseudo R-Square που ακολουθεί παρέχει τρεις διαφορετικές εκτιμήσεις για το ψεύδω R-τετράγωνο, οι οποίες χρησιμοποιούνται για να αξιολογηθεί η προσαρμογή του μοντέλου στην ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης.

Pseudo R-Square

Cox and Snell	0.725
Nagelkerke	0.821
McFadden	0.601

Πίνακας 15: Τακτική λογιστική παλινδρόμηση, Pseudo R-Square

Η τιμή του Cox and Snell είναι 0.725. Αυτή η μέτρηση δείχνει πόσο καλά τα δεδομένα προσαρμόζονται στο μοντέλο, με την τιμή να κυμαίνεται από 0 έως σχεδόν 1. Αν και δεν μπορεί να φτάσει το 1, τιμές κοντά σε αυτό υποδηλώνουν καλή προσαρμογή. Η τιμή του Nagelkerke είναι 0.821. Αυτή η μέτρηση είναι μια τροποποιημένη εκδοχή του Cox and Snell R-Square που προσαρμόζεται ώστε να κυμαίνεται μεταξύ 0 και 1. Μια τιμή 0.821 δείχνει πολύ καλή προσαρμογή του μοντέλου. Η τιμή του McFadden είναι 0.601. Αυτή η μέτρηση είναι λιγότερο κοινή, αλλά και αυτή παρέχει μια εκτίμηση της προσαρμογής του μοντέλου, με τιμές από 0 έως 1. Μια τιμή 0.601 υποδηλώνει μια καλή προσαρμογή, αν και είναι συνήθως χαμηλότερη από τις άλλες δύο μεθόδους. Συνοπτικά, οι τιμές των τριών αυτών δεικτών υποδηλώνουν ότι το μοντέλο έχει καλή προσαρμογή στα δεδομένα. Ακολουθεί ο πίνακας με τις εκτιμήσεις των παραμέτρων.

Εκτιμήσεις Παραμέτρων

		Εκτίμηση	Τυπικό Σφάλμα	Wald	df	p.
Κατώφλι (threshold)	[Αποτ. Υστεροσκοπησης = 1]	7.963	2.319	11.787	1	0.001
	[Αποτ. Υστεροσκοπησης = 2]	13.249	3.261	16.511	1	0.000
Τοποθεσία	Ποσοστό Αφαίρεσης	0.569	0.147	14.932	1	0.000

Πίνακας 16: Εκτίμηση παραμέτρων

Η εξαρτημένη μεταβλητή ήταν το αποτέλεσμα υστεροσκοπησης, το οποίο είχε τρεις κατηγορίες (1, 2, 3) και άρα 2 κατώφλια (threshold), και η ανεξάρτητη μεταβλητή ήταν το ποσοστό αφαίρεσης.

Για το αποτέλεσμα υστεροσκοπησης 1, η εκτίμηση της παραμέτρου ήταν 7.963 με τυπικό σφάλμα 2.319. Η τιμή του Wald ήταν 11.787, με $df = 1$, και το p ήταν 0.001. Αυτό σημαίνει ότι το κατώφλι για την κατηγορία 1 του αποτελέσματος υστεροσκοπησης είναι στατιστικά σημαντικό. Για το αποτέλεσμα υστεροσκοπησης 2, η εκτίμηση της παραμέτρου ήταν 13.249 με τυπικό σφάλμα 3.261. Η τιμή του Wald ήταν 16.511, με $df = 1$, και το p ήταν <0.001 . Αυτό σημαίνει ότι το κατώφλι για την κατηγορία 2 του αποτελέσματος υστεροσκοπησης είναι επίσης στατιστικά σημαντικό.

Η εκτίμηση της παραμέτρου για το ποσοστό αφαίρεσης ήταν 0.569 με τυπικό σφάλμα 0.147. Η τιμή του Wald ήταν 14.932, με $df = 1$, και το p ήταν <0.001 . Αυτό δείχνει ότι το ποσοστό αφαίρεσης έχει στατιστικά σημαντική επίδραση στο αποτέλεσμα της υστεροσκοπησης.

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης υποδηλώνουν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του ποσοστού αφαίρεσης και του αποτελέσματος της υστεροσκοπησης. Οι εκτιμήσεις των παραμέτρων για τα κατώφλια και η ανεξάρτητη μεταβλητή (ποσοστό αφαίρεσης) είναι στατιστικά σημαντικές, κάτι που φαίνεται από τις τιμές p που είναι όλες μικρότερες από 0.01. Το ποσοστό αφαίρεσης έχει θετική επίδραση στο αποτέλεσμα της υστεροσκοπησης, καθώς η εκτίμηση της παραμέτρου είναι θετική (0.569). Συνοψίζοντας, η λογιστική παλινδρόμηση υποδεικνύει ότι υψηλότερα ποσοστά αφαίρεσης σχετίζονται με υψηλότερες πιθανότητες για ενδιάμεσα ή παθολογικά αποτελέσματα υστεροσκοπησης (ενδιάμεση υστεροσκοπηση: 2, παθολογική υστεροσκοπηση:3)

4.3.4.2 Εξαρτημένη Μεταβλητή: Εβδομάδα Κύησης

Ως πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες της «Εβδομάδας Κύησης» επιλέχθηκαν το «Αποτέλεσμα Υστεροσκόπησης» ($r(14)=-0.749$, $p=0.002$) και το Ποσοστό Αφαίρεσης του Τραχήλου ($r(19)=-0.897$, $p<0.001$) καθώς διέθεταν τις ισχυρότερες συσχετίσεις Pearson με την εξαρτημένη μεταβλητή αλλά και ως ιατρικά κριτήρια πλεονεκτούσαν έναντι των υπολοίπων. Ο όγκος τραχήλου, ο όγκος κώνου, το μήκος τραχήλου και το βάθος αφαίρεσης κώνου εμφάνιζαν μετρίου μεγέθους συσχετίσεις αλλά η συμπερίληψή τους στο μοντέλο θα ήταν λανθασμένη μια και τα δύο πρώτα αποτελούν εξ ορισμού μέρος του υπολογισμού του ποσοστού αφαίρεσης ενώ το τρίτο και το τέταρτο είναι επίσης υψηλά σχετιζόμενα με το ποσοστό αφαίρεσης.

Τα αποτελέσματα των συσχετίσεων παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα.

Συσχετίσεις

		Αποτέλεσμα Υστεροσκόπησης	Όγκος Τραχήλου	Όγκος Κώνου	Ποσοστό Αφαίρεσης	Μήκος Τραχήλου	Βάθος Αφαίρεσης Κώνου
Εβδομάδα Κύησης	Pearson	-.749**	.535*	-.558*	-.897**	.540*	-.568*
Τοκετού μετά την Επέμβαση	Correlation p (2-tailed) N	.002 14	.018 19	.013 19	.000 19	.017 19	.011 19

*. Η συσχέτιση είναι σημαντική στο επίπεδο 0.05.

** . Η συσχέτιση είναι σημαντική στο επίπεδο 0.01.

Πίνακας 17: Συσχετίσεις Εξαρτημένης Μεταβλητής (Εβδομάδας Κύησης) με Ανεξάρτητες Μεταβλητές (Αποτέλεσμα Υστεροσκόπησης, Αρχικός Όγκος τραχήλου, Όγκος κώνου, Ποσοστό Αφαίρεσης του τραχήλου, Αρχικό Μήκος Τραχήλου και Βάθος Αφαιρεθέντος Κώνου)

Η εξαρτημένη μεταβλητή «Εβδομάδα Κύησης» είναι συνεχής και κατά συνέπεια ως μέθοδο ανάλυσης επιλέχθηκε η πολλαπλή παλινδρόμηση (Multiple Linear Regression).

ANOVA^a

Μοντέλο	Άθροισμα τετραγώνων	df	Μέσο Τετράγωνο	F	p
1 Υποστροφή(regression)	56.327	2	28.164	47.444	.000 ^b
Υπολειπόμενο(residual)	6.530	11	.594		
Σύνολο(total)	62.857	13			

a. Εξαρτημένη Μεταβλητή: Εβδομάδα Τοκετού

b. Προβλεπτικοί Παράγοντες: (Σταθερά), Αποτέλεσμα Υστεροσκόπησης, Ποσοστό Αφαίρεσης %

Πίνακας 18: Πολλαπλή Παλινδρόμηση (Multiple Linear Regression).

Όπως φαίνεται στον ανωτέρω πίνακα εντοπίστηκε μια στατιστικά σημαντική εξίσωση παλινδρόμησης $F(1,11)= 47.444, p<0.001$). Ακολουθεί ο πίνακας σύνοψης του μοντέλου.

Περίληψη Μοντέλου^b

Μοντέλο	R	R Τετράγωνο	Προσαρμοσμένο R	
			Τετράγωνο	Τυπικό Σφάλμα Εκτίμησης
1	.947 ^a	.896	.877	.77046

a. Προβλεπτικοί Παράγοντες:(Σταθερά), Αποτέλεσμα Υστεροσκόπησης, Ποσοστό Αφαίρεσης %

b. Εξαρτημένη Μεταβλητή: Εβδομάδα Τοκετού

Πίνακας 19: Σύνοψη Μοντέλου Εβδομάδα Τοκετού – Ανεξάρτητη Μεταβλητή: Αποτέλεσμα Υστεροσκόπησης, Ποσοστό Αφαίρεσης %

Το R (Pearson Correlation) ήταν 0.947 και το R^2 του μοντέλου ήταν ίσο με 0.896 το οποίο καταδεικνύει ότι ένα 89.6 % της διακύμανσης των τιμών της εξαρτημένης μεταβλητής, μπορούν να εξηγηθούν από την ανεξάρτητη (Field, 2013).

Στον επόμενο πίνακα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των συντελεστών της γραμμικής εξίσωσης.

Μοντέλο	Μη Τυποποιημένοι Συντελεστές			
	B	Τυπικό Σφάλμα	t	p
1 (Σταθερά)	40.593	.641	63.310	.000
Ποσοστό Αφαίρεσης %	-.115	.024	-4.818	.001
Αποτέλεσμα Υστεροσκόπησης	-.852	.395	-2.157	.054

a. Εξαρτημένη Μεταβλητή: Εβδομάδα Τοκετού

Πίνακας 20: Συντελεστές Μοντέλου Πολλαπλής Γραμμικής Παλινδρόμησης

Διαπιστώνεται ότι ο σταθερός συντελεστής $\alpha = 40.593$ είναι στατιστικά σημαντικός με περιθώριο σφάλματος μικρότερο του 0.1% ($\alpha=40.593, p<0.001$), ο συντελεστής του ποσοστού αφαίρεσης του τραχήλου $\beta = -0.115$ είναι στατιστικά σημαντικός με περιθώριο σφάλματος 0.1 % ($\beta=-0.115, p=0.001$) ενώ ο συντελεστής του αποτελέσματος υστεροσκόπησης του τραχήλου $\beta = -0.852$ είναι στατιστικά σημαντικός με περιθώριο σφάλματος 5.4 % ($\beta=-0.115, p=0.054$) ελάχιστα μεγαλύτερο του συνήθους ορίου του 5%. Δεδομένου του περιορισμένου δείγματος κάνουμε αποδεκτή στο μοντέλο την μεταβλητή Αποτέλεσμα Υστεροσκόπησης καθώς το αποτέλεσμα του ελέγχου στατιστικής

σημαντικότητας είναι ελάχιστα πάνω από το 5%. Προτρέπουμε μελλοντικούς ερευνητές να επανεξετάσουν την ισχύ της σχέσης σε μεγαλύτερο δείγμα για την εξαγωγή ακόμα ασφαλέστερου συμπεράσματος.

Η εξίσωση που προκύπτει από την ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης είναι:

$$[\text{Εβδομάδα Κύησης Τοκετού μετά την Επέμβαση}] = 40.593 - 0.115 * [\text{Ποσοστό Αφαίρεσης}] - 0.852 * [\text{Αποτέλεσμα Υστεροσκόπησης(1,2,3)}].$$

Έτσι για παράδειγμα αν το ποσοστό αφαίρεσης ήταν 10 και το αποτέλεσμα υστεροσκόπησης παθολογικό (3) τότε η εβδομάδα κύησης μπορεί να προβλεφθεί ως εξής: Εβδομάδα Κύησης Τοκετού μετά την Επέμβαση = $40.593 - (0.115 * 10) - (0.852 * 3) = 40.593 - 1.15 - 2.556 = 36.887$.

4.4. Σύνοψη Κεφαλαίου

Κατά το χρονικό διάστημα 2014-2024, στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 165 γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, από τις οποίες οι 103 ήταν άτοκες και οι 62 είχαν ένα τοκετό. Όλες οι γυναίκες υποβλήθηκαν σε κωνοειδή εκτομή με χρήση αγκύλης διαθερμίας (LLETZ), λόγω υψηλόβαθμης ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης (HgSIL). Κατά την διάρκεια της μελέτης είχαμε 25 γνωστές κυήσεις από τις οποίες 5 ήταν αποβολές 1^{ου} τριμήνου, 1 αποβολή 2^{ου} τριμήνου στην 18^η εβδομάδα της κύησης και 19 τοκετούς υγιών νεογνών. Από το σύνολο των γυναικών οι 41 συμφώνησαν στην διενέργεια μικροστεροσκόπησης του ενδοτραχήλου 6 μήνες μετά την αφαιρετική θεραπεία και οι 14 από αυτές γέννησαν.

Από τις αναλύσεις προέκυψαν σημαντικά ευρήματα όπως το ότι ο όγκος κώνου, το ποσοστό αφαίρεσης και το βάθος αφαίρεσης κώνου συσχετίζονται αρνητικά με την εβδομάδα κύησης ενώ ο όγκος τραχήλου και το μήκος τραχήλου συσχετίζονται θετικά με αυτήν. Από τις αναλύσεις διακύμανσης Ανονα με ανεξάρτητη μεταβλητή το αποτέλεσμα υστεροσκόπησης προέκυψε πως το τελευταίο έχει σημαντική επίδραση σε ορισμένες μεταβλητές, όπως το ποσοστό αφαίρεσης, το μήκος τραχήλου, το βάθος αφαίρεσης κώνου και την εβδομάδα κύησης τοκετού μετά την επέμβαση. Αντίθετα, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές για τις μεταβλητές ηλικία, όγκος τραχήλου και όγκος κώνου.

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης για να αξιολογηθεί κατά πόσο το ποσοστό αφαίρεσης μπορεί να προβλέψει το αποτέλεσμα της υστεροσκόπησης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα υψηλότερα ποσοστά αφαίρεσης σχετίζονται με αυξημένες πιθανότητες για ενδιάμεσο ή παθολογικό αποτέλεσμα υστεροσκόπησης.

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης για να εξεταστεί η δυνατότητα πρόβλεψης της εβδομάδας κύησης τοκετού μετά την επέμβαση με βάση το ποσοστό αφαίρεσης και το αποτέλεσμα της υστεροσκόπησης. Η ανάλυση έδειξε ότι τόσο το ποσοστό αφαίρεσης όσο και το αποτέλεσμα της υστεροσκόπησης έχουν σημαντική επίδραση στην πρόβλεψη της διάρκειας της κύησης. Συγκεκριμένα, υψηλότερο ποσοστό αφαίρεσης σχετίζεται με μικρότερη διάρκεια κύησης, ενώ ενδιάμεσα και παθολογικά αποτελέσματα υστεροσκόπησης επίσης συσχετίζονται με μικρότερη διάρκεια κύησης σε σύγκριση με φυσιολογικά ή ενδιάμεσα αποτελέσματα.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το αντικείμενο της παρούσας προοπτικής μελέτης ήταν η υστεροσκοπική διαφοροποίηση του ενδοτραχήλου μετά από αφαιρετική θεραπεία- LLETZ για υψηλόβαθμες ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις. Παράλληλα εκτιμήθηκε η αναλογία του όγκου/μήκους και το ποσοστό του τραχήλου που αφαιρείται σε κάθε επέμβαση και τέλος έγινε συσχέτιση του ποσοστού αφαίρεσης αλλά και του αποτελέσματος της υστεροσκόπησης με την έκβαση μελλοντικής κύησης.

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης έδειξε ότι το ποσοστό του τραχήλου της μήτρας που αφαιρείται κατά την κωνοειδή εκτομή εξατομικευμένα για την κάθε γυναίκα έχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την υστεροσκοπική εικόνα του ενδοτραχήλου και το αποτέλεσμα αυτής (Φυσιολογικό=1, Ενδιάμεσο=2, Παθολογικό=3). Όσο μεγαλύτερο το ποσοστό του τραχήλου που αφαιρείται, τόσο αυξάνεται η πιθανότητα να έχουμε ενδιάμεσο ή παθολογικό αποτέλεσμα στην υστεροσκόπηση.

Επίσης το ποσοστό του τραχήλου της μήτρας που αφαιρείται κατά την κωνοειδή εκτομή εξατομικευμένα για την κάθε γυναίκα σε συνδυασμό με το αποτέλεσμα της υστεροσκοπικής εικόνας 6 μήνες μετά την κωνοειδή εκτομή-LLETZ μπορεί να προβλέψει την εβδομάδα στην οποία θα αποπερατωθεί ο τοκετός.

Σύμφωνα με την εξίσωση που προέκυψε από την ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης:

$[Εβδομάδα \text{ Κύησης Τοκετού μετά την Επέμβαση}] = 40.593 - 0.115 * [\text{Ποσοστό Αφαίρεσης}] - 0.852 * [\text{Αποτέλεσμα Υστεροσκόπησης}(1,2,3)]$, φαίνεται ότι έχουμε μια αλληλο-εξάρτηση μεταξύ του ποσοστού του τραχήλου που αφαιρείται, του αποτελέσματος της υστεροσκόπησης και την εβδομάδα στην οποία θα γίνει ο τοκετός. Κατά συνέπεια οι δύο αυτές μεταβλητές αποτελούν στατιστικά σημαντικούς παράγοντες πρόβλεψης της εβδομάδας στην οποία θα αποπερατωθεί ο τοκετός με ακρίβεια της τάξης του 89,6%.

Συνεπώς γνωρίζοντας το ποσοστό του τραχήλου που αφαιρείται μετά από κωνοειδή εκτομή μπορούμε να προτείνουμε στις γυναίκες με μεγάλο ποσοστό αφαίρεσης τραχήλου να υποβληθούν σε υστεροσκόπηση 6 μήνες μετά την επέμβαση ώστε να αξιολογηθεί η ανάπλαση του ενδοτραχηλικού καναλιού (φυσιολογική, ενδιάμεση, παθολογική). Κατέχοντας τις δύο αυτές μεταβλητές με την χρήση της εξίσωσης μπορούμε να προειδοποιήσουμε τις γυναίκες αυτές που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο δυσμενών μαιευτικών επιπλοκών για πιο στενή παρακολούθηση ή και παρέμβαση (σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες).

Συνοψίζοντας τα παραπάνω ευρήματα γίνεται αντιληπτό ότι ο κύριος προβλεπτικός παράγοντας για την προωρότητα δεν εξαρτάται από τις απόλυτες τιμές των αρχικών διαστάσεων του τραχήλου(όγκος και μήκος) ή του κώνου που αφαιρείται (όγκος και βάθος), αλλά εξαρτάται από τις σχετικές τιμές των μετρήσεων αυτών και πιο συγκεκριμένα από το ποσοστό του τραχήλου της μήτρας που αφαιρείται εξατομικευμένα για την κάθε γυναίκα. Γνωρίζοντας ότι ο τράχηλος είναι διαφορετικός σε κάθε γυναίκα όπως επίσης και ο όγκος του κώνου που αφαιρούμε ανάλογα με την βλάβη είναι σαφές ότι ο ίδιος όγκος κώνου αντιπροσωπεύει διαφορετικό ποσοστό εκτομής σε σχέση με το συνολικό όγκο του τραχήλου σε διαφορετικές γυναίκες. Επομένως, η βαρύτητα των δυσμενών μαιευτικών επιπλοκών σχετίζεται περισσότερο με το ποσοστό της αφαίρεσης του τραχήλου, εξατομικευμένα για την κάθε γυναίκα, από ό,τι με τον όγκο του κώνου ή το βάθος της εκτομής, μεμονωμένα. Επίσης τα μεγαλύτερα ποσοστά αφαίρεσης του τραχήλου έχουν σαν αποτέλεσμα την μεγαλύτερη απώλεια ενδοτραχηλικών αδενίων και κατά συνέπεια δημιουργία ουλώδη ιστού κατά την διαδικασία επούλωσης/ ανάπλασης του ενδοτραχηλικού καναλιού.

Υπάρχουν αρκετά δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία που αναφέρονται στον κίνδυνο μαιευτικών επιπλοκών μετά από κωνοειδή εκτομή λόγω υψηλόβαθμων ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων. Αρκετές συγκρίνοντας τις μεθόδους κωνοειδής εκτομής (Κωνοειδής εκτομή με νυστέρι, Κωνοειδής εκτομή με laser, ευρεία εκτομή της ζώνης μετάπτωσης με αγκύλη διαθερμία-LLETZ/LEEP, Εξάχνωση με χρήση Laser- Laser ablation, Κρυοθεραπεία-Cryotherapy) με την έκβαση μελλοντικών κυήσεων, έχοντας συνδέσει κυρίως την βαριά προωρότητα με την μέθοδο της κωνοειδούς εκτομής με νυστέρι.

Εμβαθύνοντας οι ερευνητές συνέκριναν τις διαστάσεις του κώνου που αφαιρέθηκε κατά την κωνοειδή εκτομή (βάθος, πλάτος και όγκος του κώνου) σε αρκετές μελέτες κυρίως ανασκοπήσεις και μετα-ανάλυσεις συγκλίνοντας στο συμπέρασμα ότι όσο μεγαλύτερος είναι ο κώνος του τραχήλου που αφαιρείται τόσο πιο σοβαρές είναι οι μαιευτικές επιπλοκές. (1,2,161,196–198)

Κατά την βιβλιογραφική ανασκόπηση ανευρέθηκαν ελάχιστες μελέτες που συσχετίζουν το ποσοστό αφαίρεσης του τραχήλου με την έκβαση μελλοντικής κύησης.

Η μελέτη της κ. Φουντά και συνεργατών τονίζοντας την διαφορετικότητα των αρχικών διαστάσεων του τραχήλου(μήκος, όγκος) καθώς και των διαστάσεων του κώνου που αφαιρείτε(βάθος, όγκος), έδειξε τη σημασία του ποσοστού του τραχήλου που αφαιρείται τόσο για τις μελλοντικές μαιευτικές επιπλοκές, όσο και για τον ρόλο που παίζει στην

αναγέννηση του τραχήλου μετά την κωνοειδή εκτομή.(184).Στη συνέχεια η κ. Κύργιου και συνεργάτες το 2015 σε μία επίσης προοπτική μελέτη επιβεβαίωσε ότι το ποσοστό του τραχήλου που αφαιρείται σχετίζεται με την διάρκεια της κύησης.(8)

Η μελέτη του κ. Παπουτσή και συνεργατών επιβεβαιώνει την σημασία του ποσοστού αφαίρεσης του τραχήλου στην βαρύτητα της προωρότητας αλλά και στην επίπτωση της αναγέννησης του τραχήλου μετά από αφαιρετική θεραπεία.(155)

Μία πολύ πρόσφατη μελέτη από το Κιότο, συσχέτισε την προωρότητα με την υποέκκριση της πρωτεΐνης MUC5B στον τράχηλο πιθανώς λόγω απώλειας των τραχηλικών αδένων.(188)

Συμπερασματικά φαίνεται ότι όσο μεγαλύτερο είναι το ποσοστό που αφαιρείται σε κάθε γυναίκα κατά την αφαιρετική θεραπεία, τόσο μεγαλύτερη είναι η απώλεια των τραχηλικών αδένων και κατά συνέπεια δημιουργία ουλώδη ιστού που επιβεβαιώνεται υστεροσκοπικά και ακολούθως αυξάνεται η πιθανότητα μαιευτικών επιπλοκών.

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής συγκλίνουν με τα συμπεράσματα των προηγούμενων ερευνητών και ταυτόχρονα μέσω της μαθηματικής εξίσωσης που προέκυψε από την ανάλυση της γραμμικής παλινδρόμησης

$[Εβδομάδα \text{ Κύησης Τοκετού μετά την Επέμβαση}] = 40.593 - 0.115 * [\text{Ποσοστό Αφαίρεσης}] - 0.852 * [\text{Αποτέλεσμα Υστεροσκόπησης (1,2,3)}]$, μας δίνει την δυνατότητα να συμβουλευόμαστε εξατομικευμένα τις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε κωνοειδή εκτομή-LLETZ και να διαχωρίσουμε αυτές που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο δυσμενών μαιευτικών επιπλοκών.

Η αρχική ιδέα της μελέτης, να αξιολογήσουμε τους παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την έκβαση μελλοντικής κύησης μετά από αφαιρετική θεραπεία -LLETZ ώστε να γίνει εξατομικευση και ανάλογη παρακολούθηση των γυναικών, οδήγησε στη σκέψη της επισκόπησης του ενδοτραχηλικού καναλιού με την βοήθεια της υστεροσκόπησης. Η χρήση της υστεροσκόπησης σαν μέσο αξιολόγησης του ενδοτραχήλου μετά από LLETZ και η συσχέτιση του αποτελέσματος με πιθανούς παράγοντες μελλοντικών επιπλοκών κάνει αυτή τη μελέτη ιδιαίτερα δύσκολη και ταυτόχρονα μοναδική.

Η συλλογή του τόσο συγκεκριμένου δείγματος (άτοκες γυναίκες ή γυναίκες με ένα τοκετό που να επιθυμούν επόμενη κύηση) καθώς και η δυσκολία της συμμόρφωσης στο πρωτόκολλο παρακολούθησης της μελέτης αλλά και τον απρόοπτων παραγόντων έχει συμβάλει στους περιορισμούς της μελέτης μας. Όπως ήδη έχουμε αναφέρει στη μελέτη συμμετείχαν άτοκες κοπέλες αλλά και κοπέλες που είχαν έναν τοκετό και επιθυμούσαν

μελλοντική κύηση, που λόγω υψηλόβαθμης αλλοίωσης υπεβλήθησαν σε κωνοειδή εκτομή (LLETZ). Έξι μήνες μετά την αφαιρετική θεραπεία έπρεπε να πραγματοποιηθεί υστεροσκόπηση του ενδοτραχηλικού καναλιού, η οποία πραγματοποιείται σε συγκεκριμένη φάση του κύκλου (8^η-12^η μέρα του κύκλου). Το ιατρείο παθολογίας τραχήλου του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων αποτελεί κέντρο αναφοράς τόσο στην ευρύτερη περιοχή, όσο και για όλη την Ελλάδα. Πολλές φορές ο συγχρονισμός όλων των συντεταγμένων ήταν αδύνατος, παρά την θέληση και προσπάθεια από κοινού (ασθενών και θεραπόντων ιατρών). Όπως επίσης δεν έλλειψαν και απρογραμματίστες εγκυμοσύνες, κάτι που καθιστούσε αδύνατον την διενέργεια της υστεροσκόπησης. Ένας άλλος παράγοντας ήταν η αδυναμία υποχρεωτικής παρακολούθησης επερχόμενης κύησης, καθώς πολλές γυναίκες στην Ελλάδα επιλέγουν την ιδιωτική παρακολούθηση και αποπεράτωση του τοκετού. Όλοι αυτοί οι παράγοντες έχουν συντελέσει στον μικρό αριθμό των γυναικών που τελικά συμπλήρωσαν την παρακολούθηση σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης.

Τα δεδομένα στη βιβλιογραφία μέχρι σήμερα έχουν προκύψει κυρίως από αναδρομικές μελέτες, εντούτοις ελάχιστες είναι προοπτικές μελέτες. Η παρούσα προοπτική μελέτη είχε σαν στόχο να συσχετίσει το ποσοστό του τραχήλου της μήτρας που αφαιρείται εξατομικευμένα για κάθε γυναίκα, με την υστεροσκοπική εικόνα του ενδοτραχήλου μετά το πέρας 6 μηνών, και να παρακολουθήσει την έκβαση της επερχόμενης κύησης. Είναι η πρώτη μελέτη που προσπάθησε να δείξει με πραγματική εικόνα, μέσω της υστεροσκόπησης, την ποιότητα της αναγέννησης του τραχήλου της μήτρας μετά την επέμβαση και να την συσχετίσει με το ποσοστό αφαίρεσης του τραχήλου αλλά και την έκβαση μελλοντικής κύησης.

Συμπερασματικά τα αποτελέσματα της παρούσας προοπτικής μελέτης, παρά τους περιορισμούς της, έδειξαν ότι η έκβαση της κύησης μετά από αφαιρετική θεραπεία επηρεάζεται από το ποσοστό του τραχήλου που αφαιρείται και την υστεροσκοπική εικόνα του ενδοτραχήλου 6 μήνες μετά την επέμβαση. Φαίνεται επίσης ότι το αποτέλεσμα της υστεροσκοπικής εικόνας και κατά συνέπεια η διαδικασία αναγέννησης του ενδοτραχηλικού επιθηλίου, επηρεάζεται από το ποσοστό αφαίρεσης του τραχήλου.

Όσο μεγαλύτερο το ποσοστό της αφαίρεσης του τραχήλου της μήτρας, τόσο χειρότερη η υστεροσκοπική εικόνα του ενδοτραχήλου και τόσο μικρότερη η εβδομάδα κύησης που αποπερατώθηκε ο τοκετός, επομένως έχουμε μια σαφή αλληλό- εξάρτηση μεταξύ των παραμέτρων αυτών.

Επομένως θα μπορούσαμε να ξεχωρίσουμε τις γυναίκες με πιθανές δυσμενείς μαιευτικές επιπτώσεις και να εφιστήσουμε την προσοχή για στενή παρακολούθηση. Συνεχίζοντας την παρακολούθηση των γυναικών, θα μπορούσαμε μελλοντικά να δημιουργήσουμε έναν πιο ισχυρό αλγόριθμο, προβλέποντας και βοηθώντας εξατομικευμένα τις γυναίκες που θα διατρέχουν υψηλό κίνδυνο μαιευτικών επιπλοκών.

6. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ

Εισαγωγή: Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι το ποσοστό του τραχήλου της μήτρας που αφαιρείται κατά την θεραπεία για CIN επηρεάζει την ανάπλαση του τραχήλου. Έτσι, η αφαίρεση μεγαλύτερου όγκου προκαλεί μεγαλύτερο έλλειμμα κατά την επούλωση μετεγχειρητικά και αυξάνει περισσότερο τον κίνδυνο προωρότητας σε μελλοντικές κυήσεις.

Σκοπός: Να μελετήσουμε και να εξηγήσουμε πώς το ποσοστό του τραχήλου που αφαιρείται κατά την διάρκεια της θεραπείας του τραχήλου της μήτρας λόγω CIN σχετίζεται με την υστεροσκοπική εικόνα και τα χαρακτηριστικά του ενδοτραχηλικού καναλιού και αν αυτό σχετίζεται με τον κίνδυνο δυσμενών μαιευτικών επιπλοκών.

Μέθοδος: Προοπτική μελέτη παρατήρησης που διεξήχθη στο Ιατρείο Κολποσκόπησης & Παθολογίας Τραχήλου, του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Συμμετείχαν άτοκες γυναίκες ή γυναίκες με έναν προηγούμενο τοκετό, που επιθυμούσαν μελλοντική κύηση και προγραμματίστηκαν για κωνοειδή εκτομή με χρήση αγκύλης διαθερμίας (Large Loop Excision of Transformation Zone, LLETZ) λόγω υψηλόβαθμων ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων. Έγινε καταγραφή τόσο των διαστάσεων του τραχήλου με 2D TVS, προ της επέμβασης, όσο και του όγκου του κώνου που αφαιρέθηκε καθώς και του ποσοστού αφαίρεσης του τραχήλου. Υστεροσκόπηση του ενδοτραχήλου έγινε 6 μήνες μετά την θεραπεία συγκρίνοντας το ανώτερο υγιές τμήμα του ενδοτραχήλου με το κατώτερο που επουλώθηκε μετά την αφαίρεση του κώνου. Η επεξεργασία των δεδομένων ολοκληρώθηκε με τη βοήθεια του στατιστικού πακέτου SPSS. Πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις περιγραφικής στατιστικής, έλεγχοι κανονικότητας, αναλύσεις διαφοράς μέσω ορών, ανάλυση συσχετίσεων καθώς και αναλύσεις λογιστικής παλλινδρόμησης και πολλαπλής γραμμικής παλλινδρόμησης.

Αποτελέσματα: Στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθησαν 165 γυναίκες, ενώ 41 ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο παρακολούθησης της μελέτης με υστεροσκόπηση 6 μήνες μετά την αφαιρετική θεραπεία. Οι υπόλοιπες 124 γυναίκες δεν ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο παρακολούθησης με την πραγματοποίηση της υστεροσκόπησης λόγω εγκυμοσύνης, μη επιθυμίας και δυσκολίας στη μετακίνηση. Το ποσοστό εκτομής του τραχήλου κυμαινόταν μεταξύ 2,4% και 53% (διάμεση τιμή 12,3%). Από τις 41 γυναίκες που πραγματοποίησαν την υστεροσκόπηση στις 11(26.8%) το αποτέλεσμα ήταν «φυσιολογικό», στις 18 (43.9%) «ενδιάμεσο» και στις 12 (29.3%) «παθολογικό», όπου

«ενδιάμεσο» και «παθολογικό» αποτέλεσμα υστεροσκόπησης σημαίνει δημιουργία ουλώδους ιστού στο κατώτερο τριτημόριο του ενδοτραχήλου που αφαιρέθηκε και αναπλάθηκε. Οι γυναίκες με μικρότερο ποσοστό αφαίρεσης έτειναν να έχουν φυσιολογική υστεροσκόπηση, ενώ οι γυναίκες με μεγαλύτερο ποσοστό αφαίρεση έτειναν να έχουν ενδιάμεση ή παθολογική υστεροσκόπηση. Κατά την διάρκεια της μελέτης είχαμε 25 μονήρεις κύσεις μετά από θεραπεία για CIN, εκ των οποίων 5 αποβολές 1^{ου} τριμήνου, 1 αποβολή 2^{ου} τριμήνου και 19 τοκετούς ζώντων νεογνών. Εννιά από τους τοκετούς έλαβαν χώρα μετά τις 37 εβδομάδες κύησης και 10 από αυτούς πριν από τις 37 εβδομάδες κύησης. Το ποσοστό του τραχήλου που αφαιρέθηκε σε όλες τις γυναίκες που γέννησαν κάτω από τις 37 εβδομάδες κύησης ήταν >20,7%. Από τις σαράντα μία γυναίκες που υποβλήθηκαν σε υστεροσκόπηση στις 14 είχαμε τοκετό ζώντων νεογνών.

Από την στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης μας προέκυψε η ακόλουθη εξίσωση: $[Εβδομάδα \text{ Κύησης Τοκετού μετά την Επέμβαση}] = 40.593 - 0.115 * [Ποσοστό \text{ Αφαίρεσης}] - 0.852 * [Αποτέλεσμα \text{ Υστεροσκόπησης}(1,2,3)]$,

(όπου 1=Φυσιολογική, 2=Ενδιάμεση, 3=Παθολογική Υστεροσκόπηση).

Με αξιοπιστία 89.6 % μπορούμε να προβλέψουμε την εβδομάδα στην οποία θα γίνει ο τοκετός, εάν γνωρίζουμε το ποσοστό του τραχήλου που αφαιρέθηκε στην επέμβαση καθώς και το αποτέλεσμα της υστεροσκοπικής εικόνας του ενδοτραχήλου 6 μήνες μετά από αυτή. Η εξίσωση αυτή μας δείχνει ότι ο κύριος προβλεπτικός παράγοντας για την προωρότητα δεν εξαρτάται από τις απόλυτες τιμές των αρχικών διαστάσεων του τραχήλου (όγκος και μήκος) ή του κώνου που αφαιρείται (όγκος και βάθος), αλλά εξαρτάται από τις σχετικές τιμές των μετρήσεων αυτών και πιο συγκεκριμένα από το ποσοστό του τραχήλου της μήτρας που αφαιρείται εξατομικευμένα για την κάθε γυναίκα. Τα μεγάλα ποσοστά αφαίρεσης του τραχήλου της μήτρας οδηγούν σε μεγαλύτερη απώλεια τραχηλικών αδένων και κατά συνέπεια επηρεάζει την διαδικασία αναγέννησης του ενδοτραχηλικού επιθηλίου με αποτέλεσμα χειρότερη υστεροσκοπική εικόνα με δημιουργία ουλώδη ιστού.

Συμπεράσματα: Η διαφοροποίηση του ενδοτραχήλου υστεροσκοπικά, δηλαδή η δημιουργία ουλώδους ιστού μετά την αφαιρετική θεραπεία, σχετίζεται με το ποσοστό του αφαιρεθέντος όγκου του τραχήλου της μήτρας και έχει επίπτωση στη διάρκεια της κύησης. Το εξατομικευμένο ποσοστό αφαίρεσης του τραχήλου κατά την θεραπεία και η αξιολόγηση της ποιοτικής αναγέννησης του ενδοτραχήλου υστεροσκοπικά 6 μήνες μετά την αφαιρετική θεραπεία μπορεί να εντοπίσει τις γυναίκες που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο προωρότητας σε μελλοντικές εγκυμοσύνες.

7. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ (ΕΚΤΕΝΗ)

Abstract

Introduction: In women with cervical pathology (CIN - cervical intraepithelial neoplasia) that requires surgical excision of the lesion, a cone shaped excision using an electric loop diathermy (LLETZ- large loop excision of transformation zone) is the most common method used across the world for conservative treatment. During LLETZ an excision is made of the metaplasia zone which involves the damaged part, with the cervix left to heal by secondary intention. In the last few decades, it has been suggested in the literature that after cone excision of the cervix there is an increased likelihood of premature birth in the case of future pregnancy.

The main pathophysiological mechanism implicated in premature birth after excisional treatment is related to possible incomplete regeneration of the cervical crater after conoid cervical resection (literature). There are studies which suggest that the amount of cervix that is excised during treatment for CIN affects the regeneration of the cervix. In this way, a larger excision would cause a greater deficit in healing post-operatively and would thus increase the risk of premature babies in future pregnancies. The involvement of the endocervical canal has not been studied to date in the international literature.

Aim: To study and explain how the percentage of cervix removed during treatment of the cervix due to CIN is related to the hysteroscopic image and characteristics of the endocervical canal and whether this is related to the risk of adverse obstetric complications. The aim is also to assess the quality of the endocervix and how much it is affected by the amount of cervix that is excised.

The study is prospective and aimed to measure the initial length and volume of the cervix using transvaginal ultrasound, as well as the depth and volume of the cone removed during treatment, in order to estimate the percentage of the excision of the cervix that is excised individually for each woman. In addition, the obstetrical care of those women who become pregnant during the course of the study will be examined both for nulliparous women and for those who had to undergo an excisional treatment after their first delivery and before the second, while at the same time researching possible factors that might affect possible obstetric complications. The results of the hysteroscopy regarding the outcome of the pregnancy will also be examined, as well as possible factors that might contribute to the result.

Method: This prospective observational study was conducted at the Colposcopy and Cervical Pathology Clinic (Department of Obstetrics and Gynaecology) at the University Hospital of Ioannina during the period 2014 - 2022. It included nulliparous and primiparous females who desired a future pregnancy and were scheduled for excisional treatment due to high grade intraepithelial lesions on the PAP test and colposcopy. Treatment would be carried out with the use of loop diathermy (Large Loop Excision of Transformation Zone, LLETZ). Both pre-operative 2D TVS cervical dimensions, cone volume removed, and cervical removal rate were recorded. Endocervical hysteroscopy was performed 6 months after treatment to compare the upper healthy part of the endocervix with the lower part that had healed after cone removal. Statistical data were analysed using the SPSS statistical package. Descriptive statistical analyses, test of norms, mean difference analysis, correlation analysis, as well as linear regression and multiple regression analyses were performed. Before the scheduled treatment we measured the volume of the cervix of each woman individually with the use of two-dimensional transvaginal ultrasound (2D), using the mathematical model cylinder formula.

The ultrasound was conducted with an empty bladder and without putting pressure on the cervix. The length, anteroposterior and transverse diameters of the cervix were measured. The length of the cervix is defined as the distance between the external and internal cervical orifices. The internal cervical orifice consists of the anatomical internal cervical orifice and the histological cervical orifice. The histological internal cervical orifice is lower than the anatomical internal cervical orifice and is the point of the endocervical canal where the endocervical crypts end and become the endometrium of the uterine cavity. In the present study the histological internal cervical orifice was used because it is more distinct sonographically. The endocervical canal was defined as the midpoint of the cervix and was used to measure the transverse and anteroposterior diameter of the cervix. The technique has already been used in several studies.

The classic study by Dumanli et al in 2000, showed that the cylinder formula is the most reliable method for calculating the volume of the cervix, which was also confirmed by the study of Rovio et al in 2008. A more recent study verified the validity of the formula for calculating cervical volume.

Cylindrical volume = $\Pi \chi$ (anteroposterior + transverse diameter) /4 χ cervical length where $\pi = 3.14$.

Thus, it was decided to perform a transvaginal ultrasound measurement of the volume of the cervix, using the mathematical formula of the cylinder. The excisional treatment, using a diathermy loop, took place in the Cervical Pathology Clinic at the University Hospital of Ioannina, with local anaesthesia in the majority of cases. Only one case was performed in the operating room under general anaesthesia because of an extensive lesion. The measurement of the volume of the removed cone was performed immediately after the excision of the cone using Archimedes' basic principle, according to which the volume of a body immersed in water equals the volume of the water displaced by it. Many studies have already used Archimedes' principle to calculate the cone volume removed after excision of the cone.

In the present study, the cone was immersed in a glass graduated cylinder tube filled with normal saline. The elevation of the liquid level corresponds to the volume of the cone we are looking for. Thus, we calculated the volume of the cervix that was removed due to the lesion and by extension the percentage of the cervix that was individually removed for each woman. After a period of six months from the operation and the scheduled cytological and colposcopic examinations, patients underwent a microhysteroscopy of the endocervix. The hysteroscopy was performed in the clinic without the use of anaesthesia, with the entry of a 5mm diameter hysteroscope and with the use of normal saline as a dilating agent. During the hysteroscopy we were able to compare and photograph the lower third of the endocervix which was removed and had regenerated with the two upper thirds of the endocervix that had been left intact by the excisional treatment. We defined as normal the image of the endocervix that had no changes in the lower third that had been removed and which was shown to have regenerated compared to the upper two thirds. In cases of women who had changes in the lower third relative to the two upper thirds and when we observed scar tissue, the result was designated intermediate or abnormal.

Results: 165 women were included in the present study, while 11 completed the study follow-up protocol with hysteroscopy 6 months after excisional treatment. The remaining 154 women did not complete the protocol by having a hysteroscopy due to pregnancy, unwillingness to participate, or difficulty travelling to the clinic. The rate of cervical resection ranged between 2.4% and 53% (median 12.3%). Of the 41 women who underwent hysteroscopy, for 11 (26.8%) the results were "normal", for 18 (43.9%) "intermediate" and for 12 (29.3%) "abnormal", where "intermediate" and "abnormal" hysteroscopy results mean that varying amounts of scar tissue had formed in the lower third of the endocervix where the excision had been made. Women with a lower percentage

of excision tended to have a normal hysteroscopy result, while women with a higher percentage of removal tended to have an intermediate or abnormal hysteroscopy result.

During the study there were 25 pregnancies after treatment for CIN, of which 5 suffered first trimester miscarriages, 1 a second trimester miscarriage and there were 19 live births. Nine of the deliveries took place after 37 weeks of gestation and 10 of them before 37 weeks of gestation. The percentage of cervix removed in all women who delivered at less than 37 weeks of gestation was >20.7%. Of the forty-one women who underwent hysteroscopy, 14 had live births.

From the statistical analysis of the results of our study, the following equation emerged:

$$[Week\ of\ Delivery\ of\ the\ Pregnancy\ after\ Operation] = 40.593 - 0.115 * [Percentage\ of\ Excision] - 0.852 * [Hysteroscopy\ Result\ (1,2,3)]$$

where 1=normal, 2=intermediate and 3=abnormal hysteroscopy results.

With a reliability of 89.6 % we can predict the week that the delivery will take place if we know the percentage of cervix which was excised during the procedure and the results of the hysteroscopy of the endocervix 6 months later.

This equation shows us that the main predictive factor for prematurity does not depend on the absolute values of the initial dimensions of the cervix (volume and length) or of the cone removed (volume and depth), but rather depends on the relative values of these measurements and more specifically from the actual percentage of the cervix that is removed in the case of each woman.

Conclusions: The data in the literature to date have mainly come from retrospective studies, with few being prospective. The present prospective study aimed to correlate the percentage of cervix removed from each woman, with the hysteroscopic image of the endocervix after 6 months, and to monitor the outcome of any upcoming pregnancy. It is the first study that has tried to show, via a real image, through hysteroscopy, the quality of the regeneration of the cervix after surgery and to correlate it with the percentage of the cervix removed and the outcome of a future pregnancy.

Endocervical changes shown hysteroscopically, ie the formation of scar tissue after excisional treatment, are related to the percentage of cervical volume removed and have an impact on the duration of a future pregnancy. The individualised percentage of cervical excision during treatment and the assessment of the quality of endocervical regeneration hysteroscopically 6 months after excisional treatment may identify women who have an increased risk of having a premature baby in the future.

8. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Σύνολο Επαγωγικών Αναλύσεων

Πίνακας I. One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

	N	Normal Parameters ^{a, b}		Test	
		Mean	Std. Deviation	Statistic	Exact p
Ηλικία	19	33.53	5.221	0.173	0.565
Όγκος Τραχήλου	19	12.9563	6.01760	0.197	0.401
Όγκος Κώνου	19	2.1089	0.89285	0.233	0.218
Ποσοστό Αφαίρεσης	19	18.6742	12.73726	0.185	0.476
Μήκος Τραχήλου	19	3.0411	0.58707	0.101	0.979
Βάθος Αφαίρεσης Κώνου	19	0.9105	0.29419	0.170	0.585
Εβδομάδα Κύησης Τοκετού μετά την Επέμβαση	19	36.8947	1.82254	0.260	0.128

Πίνακας II

Αποτέλεσμα Υστεροσκόπησης = Φυσιολογικό

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test^a

	N	Normal Parameters ^{b, c}		Test	
		Mean	Std. Deviation	Statistic	Exact p
Ηλικία	3	36.00	6.245	0.292	0.905
Όγκος Τραχήλου	3	18.3333	4.66631	0.261	0.959
Όγκος Κώνου	3	1.6667	0.57735	0.385	0.637
Ποσοστό Αφαίρεσης	3	9.7433	5.04698	0.229	0.988
Μήκος Τραχήλου	3	3.4733	0.50954	0.255	0.967
Βάθος Αφαίρεσης Κώνου	3	0.5333	0.23094	0.385	0.637
Εβδομάδα Κύησης Τοκετού μετά την Επέμβαση	3	38.6667	1.15470	0.385	0.637

Πίνακας III

Αποτέλεσμα Υστεροσκόπησης = Ενδιάμεσο

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test^a

	N	Normal Parameters ^{b, c}		Test	
		Mean	Std. Deviation	Statistic	Exact p
Ηλικία	4	33.75	7.848	0.287	0.810
Όγκος Τραχήλου	4	15.9875	9.64161	0.342	0.633
Όγκος Κώνου	4	2.2500	1.25831	0.329	0.678
Ποσοστό Αφαίρεσης	4	14.3725	3.79791	0.232	0.949
Μήκος Τραχήλου	4	3.3500	0.47532	0.201	0.987
Βάθος Αφαίρεσης Κώνου	4	1.1000	0.16330	0.250	0.906
Εβδομάδα Κύησης Τοκετού μετά την Επέμβαση	4	37.5000	0.57735	0.307	0.750

*Πίνακας IV***Αποτέλεσμα Υστεροσκοπήσης = Παθολογικό**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test^a

	N	Normal Parameters ^{b, c}		Test	
		Mean	Std. Deviation	Statistic	Exact p
Ηλικία	7	31.29	4.461	0.161	0.978
Όγκος Τραχήλου	7	9.2029	2.76194	0.314	0.410
Όγκος Κώνου	7	2.7243	0.56314	0.259	0.645
Ποσοστό Αφαίρεσης	7	31.6814	11.77230	0.224	0.803
Μήκος Τραχήλου	7	2.6186	0.43164	0.169	0.967
Βάθος Αφαίρεσης Κώνου	7	1.0571	0.23705	0.175	0.958
Εβδομάδα Κύησης Τοκετού μετά την Επέμβαση	7	35.1429	1.77281	0.182	0.943

*Πίνακας V***Κατηγορία Τοκετού μετά την Επέμβαση (Πρώτος έναντι Δεύτερου) = Πρώτος**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test^a

	N	Normal Parameters ^{b, c}		Test	
		Mean	Std. Deviation	Statistic	Exact p
Ηλικία	12	30.58	3.965	0.155	0.893
Όγκος Τραχήλου	12	12.2600	4.86873	0.156	0.888
Όγκος Κώνου	12	2.2558	0.78564	0.211	0.588
Ποσοστό Αφαίρεσης	12	22.5533	14.29063	0.143	0.937
Μήκος Τραχήλου	12	3.1033	0.61559	0.162	0.864
Βάθος Αφαίρεσης Κώνου	12	0.8583	0.32879	0.217	0.552
Εβδομάδα Κύησης Τοκετού μετά την Επέμβαση	12	36.5000	2.19504	0.173	0.805

*Πίνακας VI***Κατηγορία Τοκετού μετά την Επέμβαση (Πρώτος έναντι Δεύτερου) = Δεύτερος**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test^a

	N	Normal Parameters ^{b, c}		Test	
		Mean	Std. Deviation	Statistic	Exact p
Ηλικία	7	38.57	2.440	0.265	0.620
Όγκος Τραχήλου	7	14.1500	7.90848	0.262	0.634
Όγκος Κώνου	7	1.8571	1.06904	0.304	0.450
Ποσοστό Αφαίρεσης	7	12.0243	5.53346	0.194	0.913
Μήκος Τραχήλου	7	2.9343	0.56406	0.195	0.909
Βάθος Αφαίρεσης Κώνου	7	1.0000	0.21602	0.108	1.000
Εβδομάδα Κύησης Τοκετού μετά την Επέμβαση	7	37.5714	0.53452	0.360	0.256

a. Κατηγορία Τοκετού μετά την Επέμβαση (Πρώτος έναντι Δεύτερου) = Δεύτερος

b. Test distribution is Normal.

c. Calculated from data.

d. Lilliefors Significance Correction.

Πίνακας VII. Independent Samples Test

Independent Samples Test		Έλεγχος ισότητας διακυμάνσεων του Levene		<i>T-test</i> Ανεξαρτήτων Δειγμάτων		
		F	p	t	df	p
Αρχικός Όγκος Τραχήλου	Ίσες διακυμάνσεις	1.427	0.249	-0.650	17	0.525
	Μη ίσες διακυμάνσεις			-0.572	8.714	0.582
Όγκος Κώνου	Ίσες διακυμάνσεις	0.157	0.697	0.936	17	0.363
	Μη ίσες διακυμάνσεις			0.860	9.843	0.410
Ποσοστό Αφαίρεσης	Ίσες διακυμάνσεις	4.242	0.055	1.852	17	0.082
	Μη ίσες διακυμάνσεις			2.276	15.504	0.037
Αρχικό Μήκος Τραχήλου	Ίσες διακυμάνσεις	0.617	0.443	0.594	17	0.560
	Μη ίσες διακυμάνσεις			0.609	13.642	0.552
Βάθος Αφαίρεσης Κώνου	Ίσες διακυμάνσεις	.591	.453	-1.013	17	.325
	Μη ίσες διακυμάνσεις			-1.132	16.619	.274
Εβδομάδα Κύησης Τοκετού μετά την Επέμβαση	Ίσες διακυμάνσεις	7.329	0.015	-1.256	17	0.226
	Μη ίσες διακυμάνσεις			-1.611	13.102	0.131

Πίνακας VIII

		Ηλικία	Όγκος Τραχήλου	Όγκος Κώνου	Ποσοστό Αφαίρεσης	Μήκος Τραχήλου	Βάθος Αφαιρεθέντως Κώνου
Αρχικός Όγκος Τραχήλου	Pearson Correlation	.255					
	p (2t)	.292					
	N	19					
Όγκος Κώνου	Pearson Correlation	-.187	.109				
	p (2t)	.443	.656				
	N	19	19				
Ποσοστό Αφαίρεσης	Pearson Correlation	-.288	-.528*	.649**			
	p (2t)	.232	.020	.003			
	N	19	19	19			
Αρχικό Μήκος Τραχήλου	Pearson Correlation	.076	.709**	-.152	-.598**		
	p (2t)	.756	.001	.534	.007		
	N	19	19	19	19		
Βάθος Αφαιρεθέντως Κώνου	Pearson Correlation	.159	-.412	.449	.583**	-.551*	
	p (2t)	.516	.080	.054	.009	.014	
	N	19	19	19	19	19	
Εβδομάδα Κύησης Τοκετού μετά την Επέμβαση	Pearson Correlation	.199	.535*	-.558*	-.897**	.540*	-.568*
	p (2t)	.415	.018	.013	.000	.017	.011
	N	19	19	19	19	19	19

Πίνακας IX

Έλεγχος Ομοιογένειας Διακυμάνσεων

	Levene Statistic	df1	df2	p
Ηλικία	2.918	2	11	0.096
Όγκος Τραχήλου	3.697	2	11	0.059
Όγκος Κώνου	1.270	2	11	0.319
Ποσοστό Αφαίρεσης	2.491	2	11	0.128
Μήκος Τραχήλου	0.107	2	11	0.899
Βάθος Αφαίρεσης Κώνου	0.602	2	11	0.565
Εβδομάδα Κήσης Τοκετού μετά την Επέμβαση	1.289	2	11	0.314

Πίνακας X

Anova Post-Hoc Multiple Comparisons

Tukey HSD

Dependent Variable	(I) Αποτέλεσμα Υστεροσκοπήσης	(J) Αποτέλεσμα Υστεροσκοπήσης	Mean		
			Difference (I-J)	Std. Error	Sig.
Ηλικία	Φυσιολογικό	Ενδιάμεσο	2.250	4.502	.873
		Παθολογικό	4.714	4.067	.500
	Ενδιάμεσο	Φυσιολογικό	-2.250	4.502	.873
		Παθολογικό	2.464	3.694	.787
	Παθολογικό	Φυσιολογικό	-4.714	4.067	.500
		Ενδιάμεσο	-2.464	3.694	.787
Όγκος Τραχήλου	Φυσιολογικό	Ενδιάμεσο	2.34583	4.41880	.858
		Παθολογικό	9.13048	3.99242	.100
	Ενδιάμεσο	Φυσιολογικό	-2.34583	4.41880	.858
		Παθολογικό	6.78464	3.62630	.193
	Παθολογικό	Φυσιολογικό	-9.13048	3.99242	.100
		Ενδιάμεσο	-6.78464	3.62630	.193
Όγκος Κώνου	Φυσιολογικό	Ενδιάμεσο	-.58333	.62302	.630
		Παθολογικό	-1.05762	.56290	.191
	Ενδιάμεσο	Φυσιολογικό	.58333	.62302	.630
		Παθολογικό	-.47429	.51128	.635
	Παθολογικό	Φυσιολογικό	1.05762	.56290	.191
		Ενδιάμεσο	.47429	.51128	.635

Ποσοστό Αφαίρεσης	Φυσιολογικό	Ενδιάμεσο	-4.62917	7.00658	.790
		Παθολογικό	-21.93810*	6.33050	.013
	Ενδιάμεσο	Φυσιολογικό	4.62917	7.00658	.790
		Παθολογικό	-17.30893*	5.74996	.029
Παθολογικό	Φυσιολογικό	21.93810*	6.33050	.013	
	Ενδιάμεσο	17.30893*	5.74996	.029	
Μήκος Τραχήλου	Φυσιολογικό	Ενδιάμεσο	.12333	.35037	.934
		Παθολογικό	.85476	.31657	.050
	Ενδιάμεσο	Φυσιολογικό	-.12333	.35037	.934
		Παθολογικό	.73143	.28754	.065
	Παθολογικό	Φυσιολογικό	-.85476	.31657	.050
		Ενδιάμεσο	-.73143	.28754	.065
Βάθος Αφαίρεσης Κώνου	Φυσιολογικό	Ενδιάμεσο	-.56667*	.16667	.015
		Παθολογικό	-.52381*	.15058	.013
	Ενδιάμεσο	Φυσιολογικό	.56667*	.16667	.015
		Παθολογικό	.04286	.13678	.948
	Παθολογικό	Φυσιολογικό	.52381*	.15058	.013
		Ενδιάμεσο	-.04286	.13678	.948
Εβδομάδα Κήσης Τοκετού μετά την Επέμβαση	Φυσιολογικό	Ενδιάμεσο	1.16667	1.09291	.552
		Παθολογικό	3.52381*	.98745	.011
	Ενδιάμεσο	Φυσιολογικό	-1.16667	1.09291	.552
		Παθολογικό	2.35714	.89690	.057
	Παθολογικό	Φυσιολογικό	-3.52381*	.98745	.011
		Ενδιάμεσο	-2.35714	.89690	.057

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

9.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2006 Feb 11;367(9509):489–98.
2. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *The BMJ [Internet]*. 2008 Sep 18 [cited 2018 Nov 29];337. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2544379/>
3. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, Stasinou SM, Martin-Hirsch P, Bennett P, et al. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *The BMJ [Internet]*. 2014 Oct 28 [cited 2018 Nov 29];349. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4212006/>
4. Mitra A, Kindinger L, Kalliala I, Smith J, Paraskevaidis E, Bennett P, et al. Obstetric complications after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Hosp Med*. 2016 Aug 2;77(8):C124–7.
5. Athanasiou A, Veroniki AA, Efthimiou O, Kalliala I, Naci H, Bowden S, et al. Comparative effectiveness and risk of preterm birth of local treatments for cervical intraepithelial neoplasia and stage IA1 cervical cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2022 Aug;23(8):1097–108.
6. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *The BMJ [Internet]*. 2016 Jul 28 [cited 2018 Nov 28];354. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4964801/>
7. Kyrgiou M, Mitra A, Paraskevaidis E. Fertility and Early Pregnancy Outcomes Following Conservative Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia and Early Cervical Cancer. *JAMA Oncol*. 2016 Nov 1;2(11):1496–8.
8. Kyrgiou M, Valasoulis G, Stasinou SM, Founta C, Athanasiou A, Bennett P, et al. Proportion of cervical excision for cervical intraepithelial neoplasia as a predictor of pregnancy outcomes. *Int J Gynecol Obstet*. 2015 Feb 1;128(2):141–7.
9. Founta C, Arbyn M, Valasoulis G, Kyrgiou M, Tsili A, Martin-Hirsch P, et al. Proportion of excision and cervical healing after large loop excision of the transformation zone for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2010 Nov;117(12):1468–74.

10. Onon TS. History of human papillomavirus, warts and cancer: What do we know today? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011 Oct 1;25(5):565–74.
11. Gissmann L, Hausen HZ. Human papilloma virus DNA: physical mapping and genetic heterogeneity. *Proc Natl Acad Sci.* 1976 Apr 1;73(4):1310–3.
12. Orth G, Favre M, Croissant O. Characterization of a New Type of Human Papillomavirus That Causes Skin Warts. *J Virol.* 1977 Oct;24(1):108–20.
13. zur Hausen H. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1977;78:1–30.
14. Hausen H zur. Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res.* 1976;36(2):794.
15. zur Hausen H, Meinhof W, Scheiber W, Bornkamm GW. Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors. I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. *Int J Cancer.* 1974 Dec 15;13(5):650–6.
16. Shah KH, Lewis MG, Jenson AB, Kurman RJ, Lancaster WD. Papillomavirus and cervical dysplasia. *Lancet Lond Engl.* 1980 Nov 29;2(8205):1190.
17. Gissmann L, Diehl V, Schultz-Coulon HJ, zur Hausen H. Molecular cloning and characterization of human papilloma virus DNA derived from a laryngeal papilloma. *J Virol.* 1982 Oct;44(1):393–400.
18. Gissmann L, zur Hausen H. Partial characterization of viral DNA from human genital warts (Condylomata acuminata). *Int J Cancer.* 1980 Dec 15;25(5):605–9.
19. Boshart M, Gissmann L, Ikenberg H, Kleinheinz A, Scheurlen W, zur Hausen H. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. *EMBO J.* 1984 Dec;3(5):1151–7.
20. Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, Hausen H zur. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci.* 1983 Jun 1;80(12):3812–5.
21. Bergeron C, Barrasso R, Beaudenon S, Flamant P, Croissant O, Orth G. Human papillomaviruses associated with cervical intraepithelial neoplasia. Great diversity and distinct distribution in low- and high-grade lesions. *Am J Surg Pathol.* 1992 Jul;16(7):641–9.
22. Lungu O, Sun XW, Felix J, Richart RM, Silverstein S, Wright TC. Relationship of human papillomavirus type to grade of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA.* 1992 Dec 13;267(18):2493–6.
23. van den Brule AJ, Snijders PJ, Gordijn RL, Bleker OP, Meijer CJ, Walboomers JM. General primer-mediated polymerase chain reaction permits the detection of sequenced and still unsequenced human papillomavirus genotypes in cervical scrapes and carcinomas. *Int J Cancer.* 1990 Apr 15;45(4):644–9.

24. Vousden KH. Human papillomaviruses and cervical carcinoma. *Cancer Cells Cold Spring Harb N* 1989. 1989 Oct;1(2):43–50.
25. Barnes W, Delgado G, Kurman RJ, Petrilli ES, Smith DM, Ahmed S, et al. Possible prognostic significance of human papillomavirus type in cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 1988 Mar;29(3):267–73.
26. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1995 Jun 7;87(11):796–802.
27. Matsukura T, Sugase M. Identification of genital human papillomaviruses in cervical biopsy specimens: segregation of specific virus types in specific clinicopathologic lesions. *Int J Cancer*. 1995 Mar 29;61(1):13–22.
28. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Tafur L, Izarzugaza I, Gili M, et al. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer*. 1992 Nov 11;52(5):743–9.
29. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, Hausen H zur, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. 2010 Dec 25;401(1):70–9.
30. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003 Feb 6;348(6):518–27.
31. Howley PM, Schlegel R. The human papillomaviruses. An overview. *Am J Med*. 1988 Aug 29;85(2A):155–8.
32. Favre M. Structural polypeptides of rabbit, bovine, and human papillomaviruses. *J Virol*. 1975 Dec;15(5):1239–47.
33. Zheng ZM, Baker CC. Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. *Front Biosci J Virtual Libr*. 2006 Sep 1;11:2286–302.
34. Arends MJ, Wyllie AH, Bird CC. Papillomaviruses and human cancer. *Hum Pathol*. 1990 Jul;21(7):686–98.
35. Baker CC, Phelps WC, Lindgren V, Braun MJ, Gonda MA, Howley PM. Structural and transcriptional analysis of human papillomavirus type 16 sequences in cervical carcinoma cell lines. *J Virol*. 1987 Apr;61(4):962–71.
36. Dürst M, Kleinheinz A, Hotz M, Gissmann L. The physical state of human papillomavirus type 16 DNA in benign and malignant genital tumours. *J Gen Virol*. 1985 Jul;66 (Pt 7):1515–22.
37. Woodman CBJ, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer*. 2007 Jan;7(1):11–22.

38. Frazer IH. Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. *Nat Rev Immunol*. 2004 Jan;4(1):46–55.
39. Müller M, Gissmann L, Cristiano RJ, Sun XY, Frazer IH, Jenson AB, et al. Papillomavirus capsid binding and uptake by cells from different tissues and species. *J Virol*. 1995 Feb;69(2):948–54.
40. Volpers C, Unckell F, Schirmacher P, Streeck RE, Sapp M. Binding and internalization of human papillomavirus type 33 virus-like particles by eukaryotic cells. *J Virol*. 1995 Jun;69(6):3258–64.
41. Bousarghin L, Touzé A, Sizaret PY, Coursaget P. Human papillomavirus types 16, 31, and 58 use different endocytosis pathways to enter cells. *J Virol*. 2003 Mar;77(6):3846–50.
42. Evander M, Frazer IH, Payne E, Qi YM, Hengst K, McMillan NA. Identification of the alpha6 integrin as a candidate receptor for papillomaviruses. *J Virol*. 1997 Mar;71(3):2449–56.
43. Giroglou T, Florin L, Schäfer F, Streeck RE, Sapp M. Human papillomavirus infection requires cell surface heparan sulfate. *J Virol*. 2001 Feb;75(3):1565–70.
44. Joyce JG, Tung JS, Przysiecki CT, Cook JC, Lehman ED, Sands JA, et al. The L1 major capsid protein of human papillomavirus type 11 recombinant virus-like particles interacts with heparin and cell-surface glycosaminoglycans on human keratinocytes. *J Biol Chem*. 1999 Feb 26;274(9):5810–22.
45. McMillan NA, Payne E, Frazer IH, Evander M. Expression of the alpha6 integrin confers papillomavirus binding upon receptor-negative B-cells. *Virology*. 1999 Sep 1;261(2):271–9.
46. Andrei G, Snoeck R, Piette J, Delvenne P, De Clercq E. Antiproliferative effects of acyclic nucleoside phosphonates on human papillomavirus (HPV)-harboring cell lines compared with HPV-negative cell lines. *Oncol Res*. 1998;10(10):523–31.
47. Combita AL, Touzé A, Bousarghin L, Sizaret PY, Muñoz N, Coursaget P. Gene transfer using human papillomavirus pseudovirions varies according to virus genotype and requires cell surface heparan sulfate. *FEMS Microbiol Lett*. 2001 Oct 16;204(1):183–8.
48. Gilbert DM, Cohen SN. Bovine papilloma virus plasmids replicate randomly in mouse fibroblasts throughout S phase of the cell cycle. *Cell*. 1987 Jul 3;50(1):59–68.
49. Merle E, Rose RC, LeRoux L, Moroianu J. Nuclear import of HPV11 L1 capsid protein is mediated by karyopherin alpha2beta1 heterodimers. *J Cell Biochem*. 1999 Sep 15;74(4):628–37.
50. Nelson LM, Rose RC, Moroianu J. Nuclear import strategies of high risk HPV16 L1 major capsid protein. *J Biol Chem*. 2002 Jun 28;277(26):23958–64.

51. Zhou J, Gissmann L, Zentgraf H, Müller H, Picken M, Müller M. Early phase in the infection of cultured cells with papillomavirus virions. *Virology*. 1995 Dec 1;214(1):167–76.
52. Flores ER, Lambert PF. Evidence for a switch in the mode of human papillomavirus type 16 DNA replication during the viral life cycle. *J Virol*. 1997 Oct;71(10):7167–79.
53. Proby CM, Churchill L, Purkis PE, Glover MT, Sexton CJ, Leigh IM. Keratin 17 expression as a marker for epithelial transformation in viral warts. *Am J Pathol*. 1993 Dec;143(6):1667–78.
54. International Agency for Research on Cancer, editor. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 90, Human papillomaviruses: this publication represents the views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 15 - 22 February 2005. Lyon: IARC; 2007. 670 p.
55. Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*. 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/52-61.
56. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F55-70.
57. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet Lond Engl*. 2007 Sep 8;370(9590):890–907.
58. Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;(31):14–9.
59. Plummer M, Schiffman M, Castle PE, Maucort-Boulch D, Wheeler CM, ALTS Group. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Infect Dis*. 2007 Jun 1;195(11):1582–9.
60. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Désy M, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis*. 1999 Nov;180(5):1415–23.
61. Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL, Baldwin S, Roe D, Papenfuss MR, et al. Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: The Young Women’s Health Study. *J Infect Dis*. 2002 Aug 15;186(4):462–9.
62. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, Liaw KL, Barr E. Incidence and duration of cervical human papillomavirus 6, 11, 16, and 18 infections in young women: an evaluation from multiple analytic perspectives. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2007 Apr;16(4):709–15.

63. Kulmala SMA, Shabalova IP, Petrovitchev N, Syrjänen KJ, Gyllensten UB, Johansson BC, et al. Type-specific persistence of high-risk human papillomavirus infections in the New Independent States of the former Soviet Union Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2007 Jan;16(1):17–22.
64. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998 Feb 12;338(7):423–8.
65. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2001 Jun 9;357(9271):1831–6.
66. Cotton SC, Sharp L, Seth R, Masson LF, Little J, Cruickshank ME, et al. Lifestyle and socio-demographic factors associated with high-risk HPV infection in UK women. *Br J Cancer*. 2007 Jul 2;97(1):133–9.
67. Szarewski A, Jarvis MJ, Sasieni P, Anderson M, Edwards R, Steele SJ, et al. Effect of smoking cessation on cervical lesion size. *Lancet Lond Engl*. 1996 Apr 6;347(9006):941–3.
68. Vaccarella S, Herrero R, Dai M, Snijders PJF, Meijer CJLM, Thomas JO, et al. Reproductive factors, oral contraceptive use, and human papillomavirus infection: pooled analysis of the IARC HPV prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2006 Nov;15(11):2148–53.
69. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH. Epidemiologic natural history and clinical management of Human Papillomavirus (HPV) Disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model. *BMC Infect Dis*. 2009 Jul 29;9:119.
70. Gravitt PE, Winer RL. Natural History of HPV Infection across the Lifespan: Role of Viral Latency. *Viruses* [Internet]. 2017 Sep 21 [cited 2018 Dec 4];9(10). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5691619/>
71. Rositch AF, Burke AE, Viscidi RP, Silver MI, Chang K, Gravitt PE. Contributions of recent and past sexual partnerships on incident human papillomavirus detection: acquisition and reactivation in older women. *Cancer Res*. 2012 Dec 1;72(23):6183–90.
72. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, Stern JE, Xi LF, Koutsky LA. Incident Detection of High-Risk Human Papillomavirus Infections in a Cohort of High-Risk Women Aged 25-65 Years. *J Infect Dis*. 2016 01;214(5):665–75.
73. Hammer A, de Koning MN, Blaakaer J, Steiniche T, Doorbar J, Griffin H, et al. Whole tissue cervical mapping of HPV infection: Molecular evidence for focal latent HPV infection in humans. *Papillomavirus Res Amst Neth*. 2019 Feb 14;7:82–7.

74. Mahdavi A, Monk BJ. Vaccines against human papillomavirus and cervical cancer: promises and challenges. *The Oncologist*. 2005 Aug;10(7):528–38.
75. Heise A. The Clinical Significance of HPV. *Nurse Pract*. 2003 Oct 1;28(10):8–19.
76. Campo MS. Animal models of papillomavirus pathogenesis. *Virus Res*. 2002 Nov;89(2):249–61.
77. Dyson N, Howley PM, Münger K, Harlow E. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science*. 1989 Feb 17;243(4893):934–7.
78. Scheffner M, Werness BA, Huibregtse JM, Levine AJ, Howley PM. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. *Cell*. 1990 Dec 21;63(6):1129–36.
79. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941–53.
80. Kjær SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Oct 6;102(19):1478–88.
81. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Mar 3;102(5):315–24.
82. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005 Apr;55(2):74–108.
83. Arbyn M, Dillner J. Review of current knowledge on HPV vaccination: an appendix to the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2007 Mar;38(3):189–97.
84. Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Mar 3;102(5):325–39.
85. Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2007 Aug 28;177(5):469–79.
86. Villa LL, Costa RLR, 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 Dec;6(5):271–8.

87. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: Collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2007;120(4):885–91.
88. Dugué PA, Rebolj M, Garred P, Lynge E. Immunosuppression and risk of cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013 Jan;13(1):29–42.
89. Reagan JW, Seidemann IL, Saracusa Y. The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix. *Cancer*. 1953 Mar;6(2):224–34.
90. Richart RM. NATURAL HISTORY OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA. *Clin Obstet Gynecol*. 1967 Dec;10(4):748.
91. Broder S. From the National Institutes of Health. *JAMA*. 1992 Apr 8;267(14):1892.
92. Davey DD. Bethesda 2001: Science, technology, and democracy join forces for patient care. *Diagn Cytopathol*. 2002 Mar;26(3):135–6.
93. Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014. *Acta Cytol*. 2015;59(2):121–32.
94. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002 Apr 24;287(16):2114–9.
95. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: developed and approved at the National Cancer Institute workshop in Bethesda, MD, December 12-13, 1988. *Diagn Cytopathol*. 1989;5(3):331–4.
96. Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ, ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA*. 2002 Apr 24;287(16):2120–9.
97. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1998 Oct;92(4 Pt 2):727–35.
98. Khieu M, Butler SL. Cancer, Squamous Cell, High Grade Squamous Intraepithelial Lesion (HGSIL). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 [cited 2019 Mar 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430728/>
99. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJLM, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine*. 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/78-89.

100. Chiaffarano JM, Alexander M, Rogers R, Zhou F, Cangiarella J, Yee-Chang M, et al. "Low-grade squamous intraepithelial lesion, cannot exclude high-grade:" TBS says "Don't Use It!" should I really stop it? *CytoJournal*. 2017;14:13.
101. López-Alegría F, De Lorenzi DS, Quezada OP. Follow-up of women with atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesions (ASC-H). *Sao Paulo Med J Rev Paul Med*. 2014;132(1):15–22.
102. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N, et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis*. 2000 Jun;181(6):1911–9.
103. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*. 2006 Aug 21;24:S42–51.
104. Xu L, Selk A, Garland SM, Bogliatto F, Kyrgiou M, Weyers S, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent vulval and vaginal cancer and their precursors. *Expert Rev Vaccines*. 2019 Nov;18(11):1157–66.
105. Harper DM, DeMars LR. HPV vaccines - A review of the first decade. *Gynecol Oncol*. 2017;146(1):196–204.
106. Zhang Z, Zhang J, Xia N, Zhao Q. Expanded strain coverage for a highly successful public health tool: Prophylactic 9-valent human papillomavirus vaccine. *Hum Vaccines Immunother*. 2017 03;13(10):2280–91.
107. Malagón T, Drolet M, Boily MC, Franco EL, Jit M, Brisson J, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012 Oct;12(10):781–9.
108. Wright TC, Parvu V, Stoler MH, Kodsí S, Eckert K, Yanson K, et al. HPV infections and cytologic abnormalities in vaccinated women 21-34 years of age: Results from the baseline phase of the Onclarity trial. *Gynecol Oncol*. 2019 Mar 7;
109. GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group, Romanowski B, de Borja PC, Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet Lond Engl*. 2009 Dec 12;374(9706):1975–85.
110. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, Samakoses R, Esser MT, Erick J, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Mar;26(3):201–9.
111. Vesikari T, Brodzki N, van Damme P, Diez-Domingo J, Icardi G, Petersen LK, et al. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil® in 9-15-Year-Old Girls. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Sep;34(9):992–8.

112. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007 Dec 10;356(19):1928–43.
113. Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH, et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med*. 2007 Jun;40(6):564–71.
114. Kreimer AR, Herrero R, Sampson JN, Porras C, Lowy DR, Schiller JT, et al. Evidence for single-dose protection by the bivalent HPV vaccine—Review of the Costa Rica HPV vaccine trial and future research studies. *Vaccine*. 2018 06;36(32 Pt A):4774–82.
115. Sankaranarayanan R, Joshi S, Muwonge R, Esmey PO, Basu P, Prabhu P, et al. Can a single dose of human papillomavirus (HPV) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an Indian study. *Vaccine*. 2018 06;36(32 Pt A):4783–91.
116. Athanasiou A, Bowden S, Paraskevaïdi M, Fotopoulou C, Martin-Hirsch P, Paraskevaïdis E, et al. HPV vaccination and cancer prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020 May;65:109–24.
117. Paraskevaïdis E, Athanasiou A, Paraskevaïdi M, Bilirakis E, Galazios G, Kontomanolis E, et al. Cervical Pathology Following HPV Vaccination in Greece: A 10-year HeCPA Observational Cohort Study. *Vivo Athens Greece*. 2020 Jun;34(3):1445–9.
118. Haghshenas MR, Mousavi T, Kheradmand M, Afshari M, Moosazadeh M. Efficacy of Human Papillomavirus L1 Protein Vaccines (Cervarix and Gardasil) in Reducing the Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Meta-analysis. *Int J Prev Med*. 2017;8:44.
119. Valasoulis G, Pouliakis A, Michail G, Kottaridi C, Spathis A, Kyrgiou M, et al. Alterations of HPV-Related Biomarkers after Prophylactic HPV Vaccination. A Prospective Pilot Observational Study in Greek Women. *Cancers*. 2020 Dec 5;12(5):E1164.
120. Kechagias KS, Kalliala I, Bowden SJ, Athanasiou A, Paraskevaïdi M, Paraskevaïdis E, et al. Role of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV infection and recurrence of HPV related disease after local surgical treatment: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022 Aug 3;378:e070135.
121. Joura EA, Kyrgiou M, Bosch FX, Kesic V, Niemenen P, Redman CW, et al. Human papillomavirus vaccination: The ESGO-EFC position paper of the European society of Gynaecologic Oncology and the European Federation for colposcopy. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2019 Jul;116:21–6.
122. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad 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 Dec 16;132(10):810–9.

123. Flores Y, Bishai D, Lazcano E, Shah K, Lörincz A, Hernández M, et al. Improving cervical cancer screening in Mexico: results from the Morelos HPV Study. *Salud Publica Mex.* 2003;45 Suppl 3:S388-398.
124. Porto MA, Habib PABB. Viva Mulher: constructing a cervical cancer control program in Brazil. *Dynamis Granada Spain.* 2014;34(1):101–23.
125. Cuzick J, Meijer CJ, Walboomers JM. Screening for cervical cancer. *The Lancet.* 1998 May 9;351(9113):1439–40.
126. Dehner LP. Cervicovaginal Cytology, False-Negative Results, and Standards of Practice. *Am J Clin Pathol.* 1993 Jan 1;99(1):45–7.
127. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJLM, Hoyer H, Ratnam S, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer.* 2006 Sep 1;119(5):1095–101.
128. Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Kyrgiou M, Prendiville W, Paraskevidis E. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. *Gynecol Oncol.* 2007 Jan;104(1):232–46.
129. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2008 Jan;111(1):167–77.
130. Siebers AG, Klinkhamer PJJM, Arbyn M, Raifu AO, Massuger LFAG, Bulten J. Cytologic detection of cervical abnormalities using liquid-based compared with conventional cytology: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008 Dec;112(6):1327–34.
131. Abreu ALP, Souza RP, Gimenes F, Consolaro MEL. A review of methods for detect human Papillomavirus infection. *Virology J.* 2012 Nov 6;9:262.
132. Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn LJ. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* 2005 Mar;32 Suppl 1:S43-51.
133. Vieth R. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics* (5th edn). *Ann Clin Biochem* [Internet]. [cited 2019 May 1]; Available from: https://www.academia.edu/26908525/Tietz_Textbook_of_Clinical_Chemistry_and_Molecular_Diagnostics_5th_edn_
134. Wilson K, Walker JM, editors. *Principles and techniques of biochemistry and molecular biology.* 7th ed. Cambridge, UK : New York: Cambridge University Press; 2009. 744 p.
135. Chranioti A, Spathis A, Aga E, Meristoudis C, Pappas A, Panayiotides I, et al. Comparison of two commercially available methods for HPV genotyping: CLART HPV2 and Linear Array HPV Genotyping tests. *Anal Quant Cytopathol Histopathol.* 2012 Oct;34(5):257–63.

136. Cuschieri K, Wentzensen N. Human papillomavirus mRNA and p16 detection as biomarkers for the improved diagnosis of cervical neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2008 Oct;17(10):2536–45.
137. Lie AK, Kristensen G. Human papillomavirus E6/E7 mRNA testing as a predictive marker for cervical carcinoma. *Expert Rev Mol Diagn*. 2008 Jul;8(4):405–15.
138. Verdoodt F, Szarewski A, Halfon P, Cuschieri K, Arbyn M. Triage of women with minor abnormal cervical cytology: meta-analysis of the accuracy of an assay targeting messenger ribonucleic acid of 5 high-risk human papillomavirus types. *Cancer Cytopathol*. 2013 Dec;121(12):675–87.
139. Weston G, Dombrowski C, Harvey MJ, Iftner T, Kyrgiou M, Founta C, et al. Use of the Aptima mRNA high-risk human papillomavirus (HR-HPV) assay compared to a DNA HR-HPV assay in the English cervical screening programme: a decision tree model based economic evaluation. *BMJ Open*. 2020 Mar 8;10(3):e031303.
140. Purandare NC, Trevisan J, Patel II, Gajjar K, Mitchell AL, Theophilou G, et al. Exploiting biospectroscopy as a novel screening tool for cervical cancer: towards a framework to validate its accuracy in a routine clinical setting. *Bioanalysis*. 2013 Nov;5(21):2697–711.
141. Nasioutziki M, Daniilidis A, Dinas K, Kyrgiou M, Valasoulis G, Loufopoulos PD, et al. The Evaluation of p16ink4a Immunoexpression/immunostaining and Human Papillomavirus Dna Test in Cervical Liquid-based Cytological Samples. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Jan 1;21(1):79–85.
142. Tsoumpou I, Arbyn M, Kyrgiou M, Wentzensen N, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. p16INK4a immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2009 May;35(3):210–20.
143. Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, Griesser H, Alameda F, Angeloni C, et al. Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Oct 16;105(20):1550–7.
144. Sahasrabudhe VV, Luhn P, Wentzensen N. Human papillomavirus and cervical cancer: biomarkers for improved prevention efforts. *Future Microbiol*. 2011 Sep;6(9):1083–98.
145. Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med*. 2008 Mar 13;358(11):1148–59.
146. Wentzensen N, Sherman ME, Schiffman M, Wang SS. Utility of methylation markers in cervical cancer early detection: appraisal of the state-of-the-science. *Gynecol Oncol*. 2009 Feb;112(2):293–9.
147. Wentzensen N, von Knebel Doeberitz M. Biomarkers in cervical cancer screening. *Dis Markers*. 2007;23(4):315–30.

148. Cortez MA, Ivan C, Zhou P, Wu X, Ivan M, Calin GA. microRNAs in cancer: from bench to bedside. *Adv Cancer Res.* 2010;108:113–57.
149. Bowden SJ, Bodinier B, Kalliala I, Zuber V, Vuckovic D, Doungeraki T, et al. Genetic variation in cervical preinvasive and invasive disease: a genome-wide association study. *Lancet Oncol.* 2021 Apr;22(4):548–57.
150. Giannos P, Kechagias KS, Bowden S, Tabassum N, Paraskevaidi M, Kyrgiou M. PCNA in Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cervical Cancer: An Interaction Network Analysis of Differentially Expressed Genes. *Front Oncol.* 2021;11:779042.
151. Pretorius RG, Kim RJ, Belinson JL, Elson P, Qiao YL. Inflation of sensitivity of cervical cancer screening tests secondary to correlated error in colposcopy. *J Low Genit Tract Dis.* 2006 Jan;10(1):5–9.
152. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999 Sep;189(1):12–9.
153. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cárdenas J, Hernández, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *The BMJ [Internet].* 2018 Feb 27 [cited 2018 Nov 28];360. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5826010/>
154. Paraskevaidis E, Athanasiou A, Kalliala I, Batistatou A, Paraskevaidi M, Bilirakis E, et al. Invasive cervical cancer following treatment of pre-invasive lesions: A potential theory based on a small case series. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 Sep;264:56–9.
155. Papoutsis D, Rodolakis A, Mesogitis S, Sotiropoulou M, Antsaklis A. Regeneration of uterine cervix at 6 months after large loop excision of the transformation zone for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2012 May 1;119(6):678–84.
156. Gentry DJ, Baggish MS, Brady K, Walsh PM, Hungler MS. The effects of loop excision of the transformation zone on cervical length: implications for pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Mar;182(3):516–20.
157. Paraskevaidis E, Bilirakis E, Koliopoulos G, Lolis ED, Kalantaridou S, Paschopoulos M, et al. Cervical regeneration after diathermy excision of cervical intraepithelial neoplasia as assessed by transvaginal sonography. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002 Apr 10;102(1):88–91.
158. Nicolas F, Robert AL, Lavoué V, Henno S, Tavenard A, Laviolle B, et al. Ultrasound evaluation of cervical regeneration after LLETZ for cervical intraepithelial neoplasia: a prospective observational study. *Anticancer Res.* 2014 Jul;34(7):3799–805.

159. Song T, Seong SJ, Kim BG. Regeneration Process After Cervical Conization for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2016 Dec;128(6):1258–64.
160. Ciavattini A, Delli Carpini G, Moriconi L, Clemente N, Montik N, De Vincenzo R, et al. Effect of age and cone dimensions on cervical regeneration: an Italian multicentric prospective observational study. *BMJ Open*. 2018 Mar 19;8(3):e020675.
161. Lüse L, Urtāne AĶ, Lisovaja I, Jermakova I, Donders GGG, Vedmedovska N. Literature Review of Cervical Regeneration after Loop Electrosurgical Excision Procedure, and Study Project (CeVaLEP) Proposal. *J Clin Med*. 2022 Apr 8;11(8):2096.
162. Pinto V, Dellino M, Santarsiero CM, Cormio G, Loizzi V, Griseta V, et al. Ultrasound Control of Cervical Regeneration after Large Loop Excision of the Transformation Zone: Results of an Innovative Measurement Technique. *Diagn Basel Switz*. 2023 Feb 20;13(4):791.
163. Sutthichon P, Kietpeerakool C. Perioperative complications of an outpatient loop electrosurgical excision procedure: a review of 857 consecutive cases. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2009 Sep;10(3):351–4.
164. Spracklen CN, Harland KK, Stegmann BJ, Saftlas AF. Cervical surgery for cervical intraepithelial neoplasia and prolonged time to conception of a live birth: a case-control study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2013 Jul;120(8):960–5.
165. Kalliala I, Anttila A, Dyba T, Hakulinen T, Halttunen M, Nieminen P. Pregnancy incidence and outcome among patients with cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2012 Jan;119(2):227–35.
166. Kyrgiou M, Bowden SJ, Athanasiou A, Paraskevaïdi M, Kechagias K, Zikopoulos A, et al. Morbidity after local excision of the transformation zone for cervical intraepithelial neoplasia and early cervical cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021 Sep;75:10–22.
167. Bruinsma FJ, Quinn MA. The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: a systematic review and meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2011 Aug;118(9):1031–41.
168. Critchfield AS, Yao G, Jaishankar A, Friedlander RS, Lieleg O, Doyle PS, et al. Cervical mucus properties stratify risk for preterm birth. *PloS One*. 2013;8(8):e69528.
169. Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS, Smith A, Marchesi JR, Lehne B, et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep [Internet]*. 2015 Nov 17 [cited 2018 Nov 28];5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4648063/>
170. Hyman RW, Fukushima M, Jiang H, Fung E, Rand L, Johnson B, et al. Diversity of the vaginal microbiome correlates with preterm birth. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif*. 2014 Jan;21(1):32–40.

171. Wiik J, Sengpiel V, Kyrgiou M, Nilsson S, Mitra A, Tanbo T, et al. Cervical microbiota in women with cervical intra-epithelial neoplasia, prior to and after local excisional treatment, a Norwegian cohort study. *BMC Womens Health*. 2019 Feb 6;19(1):30.
172. Mitra A, MacIntyre DA, Ntritsos G, Smith A, Tsilidis KK, Marchesi JR, et al. The vaginal microbiota associates with the regression of untreated cervical intraepithelial neoplasia 2 lesions. *Nat Commun*. 2020 Apr 24;11(1):1999.
173. Mitra A, MacIntyre DA, Paraskevaïdi M, Moscicki AB, Mahajan V, Smith A, et al. The vaginal microbiota and innate immunity after local excisional treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Genome Med*. 2021 Nov 4;13(1):176.
174. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, Tracy JK, Zenilman JM, Ravel J, et al. Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection. *J Infect Dis*. 2014 Dec 1;210(11):1723–33.
175. Lee JE, Lee S, Lee H, Song YM, Lee K, Han MJ, et al. Association of the vaginal microbiota with human papillomavirus infection in a Korean twin cohort. *PloS One*. 2013;8(5):e63514.
176. Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, Lee YS, Bennett PR, Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2018 Nov 28];4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5088670/>
177. Kyrgiou M, Moscicki AB. Vaginal microbiome and cervical cancer. *Semin Cancer Biol*. 2022 Mar 8;S1044-579X(22)00061-X.
178. Castanon A, Landy R, Brocklehurst P, Evans H, Peebles D, Singh N, et al. Risk of preterm delivery with increasing depth of excision for cervical intraepithelial neoplasia in England: nested case-control study. *BMJ*. 2014 Nov 5;349:g6223.
179. Khalid S, Dimitriou E, Conroy R, Paraskevaïdis E, Kyrgiou M, Harrity C, et al. The thickness and volume of LLETZ specimens can predict the relative risk of pregnancy-related morbidity. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2012 May 1;119(6):685–91.
180. Castañon A, Landy R, Brocklehurst P, Evans H, Peebles D, Singh N, et al. Is the increased risk of preterm birth following excision for cervical intraepithelial neoplasia restricted to the first birth post treatment? *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2015 Aug;122(9):1191–9.
181. Arbyn M, Kyrgiou M, Gondry J, Petry KU, Paraskevaïdis E. Long term outcomes for women treated for cervical precancer. *BMJ*. 2014 Jan 14;348:f7700.
182. Kitson SJ, Greig E, Michael E, Smith M. Predictive value of volume of cervical tissue removed during LLETZ on subsequent preterm delivery: a cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Sep;180:51–5.

183. Kalliala I, Athanasiou A, Veroniki AA, Salanti G, Efthimiou O, Raftis N, et al. Incidence and mortality from cervical cancer and other malignancies after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2020 Feb;31(2):213–27.
184. Founta C, Arbyn M, Valasoulis G, Kyrgiou M, Tsili A, Martin-Hirsch P, et al. Proportion of excision and cervical healing after large loop excision of the transformation zone for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2010 Nov;117(12):1468–74.
185. Papoutsis D, Daskalakis G, Antonakou A, Rodolakis A, Mesogitis S, Antsaklis A. Sonographic measurement of cervical volume in nonpregnant women using the geometric formula for a cylinder versus the three-dimensional automated virtual organ computer-aided analysis (vocal). *J Clin Ultrasound JCU*. 2011 Jul;39(6):322–8.
186. Tinelli M, Athanasiou A, Veroniki AA, Efthimiou O, Kalliala I, Bowden S, et al. Treatment methods for cervical intraepithelial neoplasia in England: A cost-effectiveness analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2024 Apr 24;
187. Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, Paraskevaidi M, Mitra A, Martin-Hirsch PP, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2017 [cited 2018 Nov 28];(11). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012847/abstract>
188. Ueda Y, Mogami H, Chigusa Y, Kawamura Y, Inohaya A, Takakura M, et al. Hyposecretion of cervical MUC5B is related to preterm birth in pregnant women after cervical excisional surgery. *Am J Reprod Immunol*. 2024 Mar 1;91(3):e13832.
189. Guzman ER, Walters C, Ananth CV, O'Reilly-Green C, Benito CW, Palermo A, et al. A comparison of sonographic cervical parameters in predicting spontaneous preterm birth in high-risk singleton gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001 Sep;18(3):204–10.
190. Dumanli H, Fielding JR, Gering DT, Kikinis R. Volume assessment of the normal female cervix with MR imaging: comparison of the segmentation technique and two geometric formula. *Acad Radiol*. 2000 Jul;7(7):502–5.
191. Rovio PH, Luukkaala T, Vuento M, Oksa S, Sundström H, Heinonen PK. Ultrasonographic assessment of weight of the myomatous uterus: a pilot study using a new combined geometrical formula. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008 Apr;137(2):193–7.
192. Papoutsis D, Daskalakis G, Antonakou A, Rodolakis A, Mesogitis S, Antsaklis A. Sonographic measurement of cervical volume in nonpregnant women using the geometric formula for a cylinder versus the three-dimensional automated virtual organ computer-aided analysis (vocal). *J Clin Ultrasound JCU*. 2011 Jul;39(6):322–8.

193. Rubio CA, Thomassen P, Söderberg G, Kock Y. Big cones and little cones. *Histopathology*. 1978 Mar;2(2):133–43.
194. Rubio CA, Thomassen P, Kock Y. Influence of the size of cone specimens on postoperative hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 1975 Aug 15;122(8):939–44.
195. Field A. *Discovering statistics using IBM SPSS statistics* [Internet]. sage; 2013 [cited 2024 Mar 30]. Available from: [https://www.google.com/books?hl=el&lr=&id=c0Wk9IuBmAoC&oi=fnd&pg=PP2&dq=Field,+A.+\(2013\).+Discovering+statistics+using+IBM+SPSS+statistics+\(4th+ed.\).&ots=LdAiPFYv-B&sig=88NKIncoc1aOqGt8U3BeKtyIL8M](https://www.google.com/books?hl=el&lr=&id=c0Wk9IuBmAoC&oi=fnd&pg=PP2&dq=Field,+A.+(2013).+Discovering+statistics+using+IBM+SPSS+statistics+(4th+ed.).&ots=LdAiPFYv-B&sig=88NKIncoc1aOqGt8U3BeKtyIL8M)
196. Ang C, Mukhopadhyay A, Burnley C, Faulkner K, Cross P, Martin-Hirsch P, et al. Histological recurrence and depth of loop treatment of the cervix in women of reproductive age: incomplete excision versus adverse pregnancy outcome. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2011 Dec;118(6):685–92.
197. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, Paraskevaidi M, Athanasiou A, Martin-Hirsch PPL, et al. Fertility and early pregnancy outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 29;(9):CD008478.
198. Loopik DL, van Drongelen J, Bekkers RLM, Voorham QJM, Melchers WJG, Massuger LFAG, et al. Cervical intraepithelial neoplasia and the risk of spontaneous preterm birth: A Dutch population-based cohort study with 45,259 pregnancy outcomes. *PLoS Med*. 2021 Jun;18(6):e1003665.