



Ε Μ Γ Ε

Ελληνική Μαιευτική και
Γυναικολογική Εταιρεία

Κατευθυντήρια Οδηγία
No 47
Ιούλιος 2021

ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ – ΕΞΕΤΑΣΗ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΠΑΝΤΩΝΤΑΙ

- Σε ποια ηλικία θα πρέπει να ξεκινάει ο έλεγχος;
- Θα πρέπει να εγκαταλειφθεί ο ετήσιος έλεγχος του κυτταρολογικού επιχρίσματος;
- Ποιες μέθοδοι θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για τον πληθυσμιακό έλεγχο ανά ηλικιακή ομάδα;
- Σε ποια ηλικία θα πρέπει να διακόπτεται ο έλεγχος;
- Σε ποια ηλικία θα πρέπει να διακόπτεται ο έλεγχος σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή;
- Στις γυναίκες που έχουν εμβολιασθεί θα πρέπει να ακολουθείται διαφορετικό πρόγραμμα πληθυσμιακού ελέγχου;

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. Επίπτωση καρκίνου τραχήλου της μήτρας	2
II. Επιπολασμός HPV λοίμωξης	2
III. Εξέταση Παπανικολάου - Συμβατική κυτταρολογία και κυτταρολογία υγρής φάσης	4
IV. Αυτολήψη (self-testing) κυτταρολογικού επιχρίσματος	4
V. HPV DNA	5
VI. HPV mRNA.....	6
VII. Διεθνείς οδηγίες	6
VIII. Κατευθυντήριες οδηγίες Ελληνικής Μαιευτικής & Γυναικολογικής Εταιρείας.....	7
IX. Βιβλιογραφία	9

I. Επίπτωση καρκίνου τραχήλου της μήτρας

Ο καρκίνος τραχήλου της μήτρας παρέμενε μέχρι και την πρώτη δεκαετία του 21^{ου} αιώνα ο τρίτος συχνότερος γυναικολογικός καρκίνος σε παγκόσμια κλίμακα. Συγκεκριμένα σε τουλάχιστον 42 αναπτυσσόμενες χώρες φαινόταν ότι αποτελούσε την πιο συχνή μορφή κακοήθειας¹. Η εισαγωγή, ωστόσο του εμβολιασμού στην καθημερινή κλινική πρακτική φαίνεται ότι μείωσε σημαντικά την επίπτωση η οποία βάσει της νεότερης ανασκόπησης από το Global Cancer Observatory φαίνεται ότι έχει περιοριστεί σημαντικά, χωρίς ωστόσο να παύει να αποτελεί μέχρι και σήμερα ένα σημαντικής εμβέλειας νόσημα το οποίο επηρεάζει τις γυναίκες μέσης ηλικίας κυρίως².

Συγκεκριμένα μετά από την αξιολόγηση 3.782.000.000 γυναικών φάνηκε ότι 570.000 γυναίκες ανέπτυξαν καρκίνο τραχήλου της μήτρας το 2018, ενώ 311.000 γυναίκες πέθαναν από τη νόσο, οδηγώντας σε μια παγκόσμια, σταθμισμένη για την ηλικία, επίπτωση (ASIR=world age-standardised incidence rate) της τάξης του 13.1/100.000. Αντίστοιχα η σταθμισμένη για την ηλικία θνητότητα (ASMR=world age-standardised mortality rate) σε παγκόσμια κλίμακα άγγιξε τα 6,9 περιστατικά ανά 100.000 γυναίκες. Η νόσος υπολογίζεται ότι αποτελεί πλέον την τέταρτη συχνότερη μορφή καρκίνου στις γυναίκες (μετά από τον καρκίνο του μαστού, του παχέος εντέρου και του πνεύμονα) και την τέταρτη πιο συχνή μορφή θανάτου από καρκίνο (μετά από τον καρκίνο του μαστού, του πνεύμονα και του παχέος εντέρου).

Ωστόσο η συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων νόσησης (84%) και θανάτου (88%) φαίνεται ότι αφορά γυναίκες που ζουν σε αναπτυσσόμενες χώρες. Στις ανεπτυγμένες χώρες η

επίπτωση της νόσου υπολογίζεται ότι κυμαίνεται σε ποσοστά 2 έως και 4 φορές χαμηλότερα από αυτά των αναπτυσσόμενων χωρών. Συγκεκριμένα τόσο η επίπτωση όσο και η θνητότητα της νόσου φαίνεται αποκλίνει κατά περίπου 17/100.000 μεταξύ χωρών υψηλού και χαμηλού εισοδήματος (ASIR 9,6 vs 26,7/100.000) όσο και οι θάνατοι (3,0 vs 20,0/100.000).

Σε ότι αφορά τον Ευρωπαϊκό πληθυσμό φαίνεται ότι η Ρουμανία εμφανίζει την υψηλότερη επίπτωση της νόσου (όσο και θανάτων από αυτή), ενώ αντίστοιχα η Ελβετία και η Μάλτα εμφανίζουν τη χαμηλότερη επίπτωση. Η Ελλάδα, φαίνεται ότι βρίσκεται στις Ευρωπαϊκές χώρες με χαμηλά ποσοστά επίπτωσης & θανάτου από τη νόσο. Υπολογίζεται ότι ο ελληνικός γυναικείος πληθυσμός >15 ετών κυμαίνεται στα 4.8 εκατομμύρια. Το 2018, βάσει των επίσημων στοιχείων που εκδόθηκαν από τη χώρα υπολογίστηκε ότι ανά έτος εμφανίζονται 696 νέα περιστατικά και ότι 271 γυναίκες πεθαίνουν από τη νόσο³. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας υπολογίζεται ότι αποτελεί τη 12^η πιο συχνή κακοήθεια στις Ελληνίδες και την 4^η πιο συχνή κακοήθεια στον πληθυσμό 15 με 44 ετών.

II. Επιπολασμός HPV λοίμωξης

Ο επιπολασμός του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (Human Papilloma Virus – HPV) στο γενικό πληθυσμό εμφανίζει σημαντική διακύμανση ανά περιοχή και ανά ηλικιακή ομάδα. Τα τελευταία δεδομένα που παρέχονται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας για την επίπτωση της νόσου αναδεικνύουν τη διακύμανση αυτή⁴. Συγκεκριμένα φαίνεται ότι τόσο η Ωκεανία, όσο και η Αφρική έχουν αυξημένη επίπτωση της νόσου συγκριτικά με την Ευρώπη, την Ασία και την Αμερική (ανεξάρτητα

Επίπτωση του καρκίνου τραχήλου της μήτρας στον Ελληνικό πληθυσμό

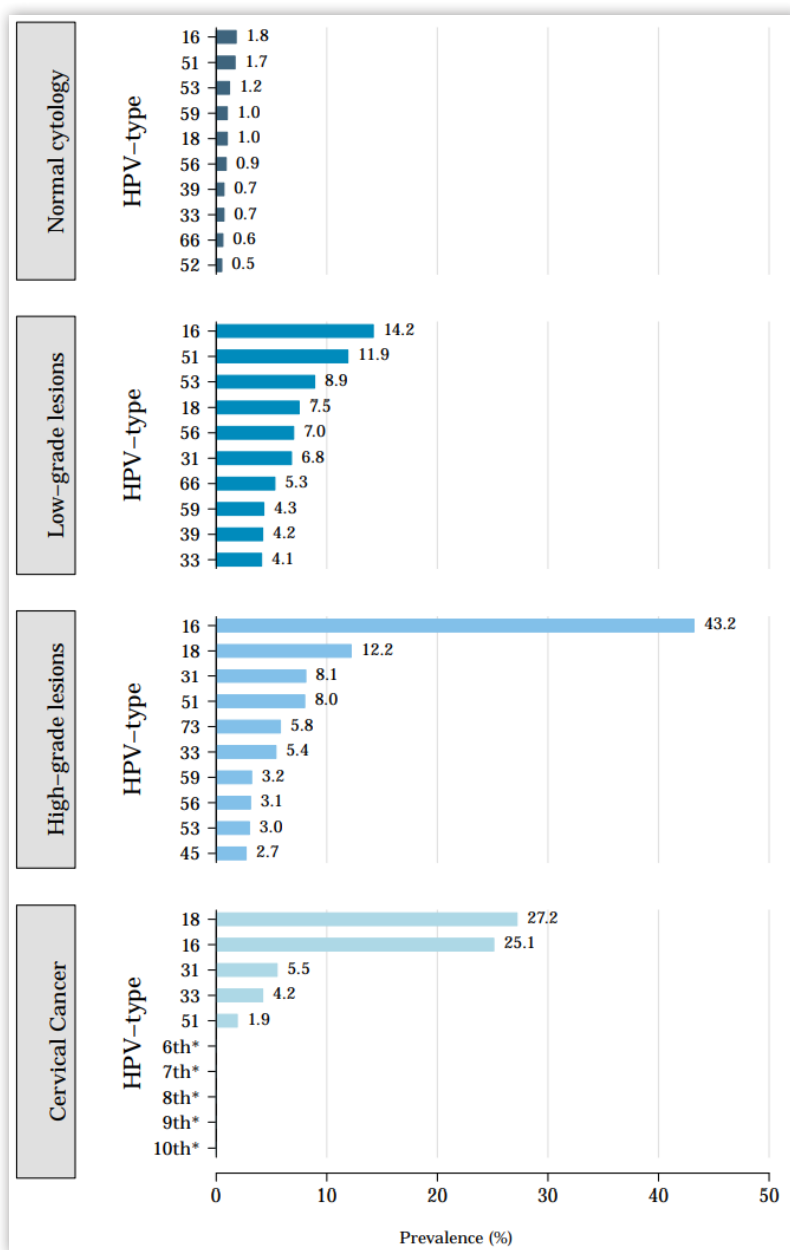
	Επίπτωση	Θάνατοι
Ετήσιος αριθμός περιστατικών/θανάτων	696	271
Απόλυτη επίπτωση	12.3	4.8
Επίπτωση σταθμισμένη ανά ηλικία	8.1	2.1
Αθροιστικός κίνδυνος 0-74 ετών (%)	0.8	0.2
Ταξινόμηση καρκίνου (σε όλες τις ηλικίες)	12 ^η θέση	11 ^η θέση
Ταξινόμηση καρκίνου (ηλικίες 15-33)	4 ^η θέση	3 ^η θέση

από την ηλικιακή ομάδα). Αντίστοιχα οι γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 25 ετών εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά HPV λοίμωξης σε σχέση με τις γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας.

Ωστόσο, η διακύμανση αυτή δεν είναι εξακριβωμένο ότι αντικατοπτρίζει την πραγματικότητα καθώς τα αποτελέσματα αυτά εξαρτώνται αφενός από τα προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου που ακολουθούνται, όσο και από την αντιπροσωπευτικότητα του πληθυσμού. Συγκεκριμένα τα αποτελέσματα της μεγαλύτερης μελέτης που έχει δημοσιευθεί μέχρι σήμερα και η οποία βασίζεται σε πληθυσμό 1.000.000 γυναικών φαίνεται

ότι προέρχονται κυρίως από την Ευρώπη και την Αμερική (22.6% και 63.4% αντίστοιχα) ενώ ο υπόλοιπος κόσμος φαίνεται ότι συμμετέχει στο 19.6% μόνο του δείγματος ⁵.

Σε ότι αφορά τους υποτύπους του ιού που φαίνεται να είναι καρκινογόνοι υπολογίζεται ότι οι 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, και 59 ευθύνονται περίπου για το 70% των λοιμώξεων από HPV σε γυναίκες με φυσιολογικό κολποτραχηλικό κυτταρολογικό επίχρισμα. Επιπλέον, η συσχέτιση μεταξύ του ποσοστού υψηλόβαθμων υποτύπων και καρκίνου φαίνεται ότι είναι θετική και ότι γίνεται πιο ισχυρή στις μεγαλύτερες ηλικίες ⁶.



Επίπτωση των ογκογόνων ιών σε σχέση με τις κυτταρολογικές αλλοιώσεις του κολποτραχηλικού επιχρίσματος στον ελληνικό πληθυσμό

Η ηλικιακή κατανομή της επίπτωσης της HPV λοίμωξης φαίνεται ότι είναι διφασική με στροφή προς τα αριστερά (μικρότερες ηλικίες). Αυτό πιθανολογείται ότι οφείλεται στις ευκαιριακές λοιμώξεις μετά την έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας οι οποίες φαίνεται ότι αποδράμουν γρήγορα. Η δεύτερη ανάκαμψη της επίπτωσης που παρατηρείται σε κάποιες περιοχές δεν έχει αποσαφηνισθεί ακόμα, ωστόσο πιστεύεται ότι οφείλεται στη μεταβολή του ανοσοποιητικού συστήματος καθώς και στις αλλαγές της σεξουαλικής συμπεριφοράς σε αυτές της ηλικίες ⁷.

Σε ότι αφορά το Ελληνικό πληθυσμό υπολογίζεται ότι περίπου 2.8% των γυναικών έρχονται σε επαφή με τους ογκογόνους υποτύπους 16 και 18 κάποια στιγμή στη ζωή τους και ότι το 52.3% των καρκίνων του τραχήλου οφείλονται στους τύπους αυτούς ³.

III. Εξέταση Παπανικολάου - Συμβατική κυτταρολογία και κυτταρολογία υγρής φάσης

Στόχος της κυτταρολογικής εξέτασης του κολποτραχηλικού επιχρίσματος είναι η δευτερογενής πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η εισαγωγή της εξέτασης Παπανικολάου στην καθημερινή κλινική πράξη έχει οδηγήσει στη δραματική μείωση των περιπτώσεων καρκίνου η οποία φαίνεται ότι οφείλεται 1) στην αύξηση της διάγνωσης περιπτώσεων με διηθητική νόσο στα πρώιμα στάδια κατά τα οποία η πενταετής επιβίωση αγγίζει το 92% καθώς και 2) στη διάγνωση των προδιηθητικών βλαβών ⁸.

Η αποτελεσματικότητα των διαφόρων μεθόδων πληθυσμιακού ελέγχου είναι άμεσα συνυφασμένη με τη διαγνωστική ακρίβεια της διενεργούμενης εξέτασης. Ωστόσο, η εισαγωγή κατευθυντηρίων οδηγιών θα πρέπει να βασίζεται και στην αποφυγή της υπερθεραπείας. Η κυτταρολογική εξέταση Παπανικολάου φαίνεται ότι συνδέεται με αυξημένα ποσοστά ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, καθώς η πλειοψηφία των μη φυσιολογικών αποτελεσμάτων (atypical squamous cells of undetermined significance – ASCUS, ή υψηλότερες βλάβες) δε σχετίζεται με σοβαρού βαθμού αλλοιώσεις του τραχήλου, ούτε με καρκίνο ^{9, 10}. Σε μια μεγάλη μετα-ανάλυση η οποία βασίστηκε σε 39 μελέτες οι ερευνητές παρατήρησαν ότι σε γυναίκες με θετικό κυτταρολογικό επίχρισμα για χαμηλόβαθμες αλλοιώσεις (ASCUS ή low grade squamous intra-epithelial lesion – LSIL) τόσο η

ευαισθησία, όσο και η ειδικότητα της επαναληπτικής εξέτασης ήταν ιδιαίτερα πτωχές ¹⁰.

Η εισαγωγή της κυτταρολογίας υγρής φάσης τις τελευταίες δεκαετίες έχει οδηγήσει σε σημαντική μείωση των μη ικανοποιητικών αποτελεσμάτων που εμφανίζονται στο συμβατικό Παπανικολάου ^{11, 12}. Το Βασιλικό Κολλέγιο Μαιευτήρων Γυναικολόγων συστήνει τη χρήση της στα προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου ¹³. Ωστόσο οι βελτιώσεις στη διαγνωστική ακρίβεια της εξέτασης Παπανικολάου έχουν συζητηθεί εκτεταμένα και φαίνεται ότι κυτταρολογία υγρής φάσης δεν υπερτερεί συγκριτικά με τη συμβατική κυτταρολογία στην ανίχνευση των υψηλόβαθμων αλλοιώσεων και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ¹⁴⁻¹⁶. Για αυτό το λόγο μέχρι και σήμερα η οδηγία του Αμερικανικού Κολλεγίου Μαιευτήρων Γυναικολόγων συστήνει τόσο την κυτταρολογία υγρής φάσης, όσο και τη συμβατική κυτταρολογία για τον πληθυσμιακό έλεγχο των γυναικών ¹⁷.

IV. Αυτολήψη (self-testing) κυτταρολογικού επιχρίσματος

Παρά την αναμφίβολη επιτυχία του πληθυσμιακού ελέγχου έναντι του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, φαίνεται ότι η εξέταση δεν τυγχάνει ευρείας αποδοχής καθώς ένα σημαντικό ποσοστό φαίνεται να μην ελέγχεται σε τακτική βάση. Η εισαγωγή της αυτολήψης του Παπανικολάου και η εισαγωγή της τεχνικής PCR για την ανίχνευση του DNA του ιού των κονδυλωμάτων τα τελευταία χρόνια αναδεικνύεται ως σημαντικό εφόδιο το οποίο μπορεί να αυξήσει σημαντικά το ποσοστό του πληθυσμού το οποίο αρνείται να συμμετάσχει στα κατά τόπους προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου ¹⁸. Η μέθοδος φαίνεται ότι είναι σημαντικά πιο αποδεκτή, συγκριτικά με τη λήψη του επιχρίσματος από τον ιατρό ¹⁹ και φαίνεται ότι έχει ιδιαίτερη αποτελεσματικότητα στους αγροτικούς πληθυσμούς, όπου τα ποσοστά ελέγχου είναι ιδιαίτερα χαμηλά ²⁰. Η επιτυχής αποδοχή της μεθόδου φαίνεται, ωστόσο, ότι είναι μεγαλύτερη μεταξύ των γυναικών που έχουν σποραδικά ελεγχθεί, συγκριτικά με τις γυναίκες που δεν έχουν επισκεφθεί ποτέ το γυναικολόγο.

Παρά τα ενθαρρυντικά δεδομένα σχετικά με την αποδοχή της μεθόδου, η αυτολήψη φαίνεται ότι υστερεί σε διαγνωστική ακρίβεια, συγκριτικά με τη λήψη του κυτταρολογικού επιχρίσματος από εξειδικευμένο προσωπικό, καθώς ένα σημαντικό ποσοστό γυναικών με παθολογική εξέτα-

ση Παπανικολάου μπορεί να χαθεί με τη μέθοδο αυτή^{21,22}. Εξάιρεση σε αυτό τον κανόνα αποτελεί η σύγκριση της μεθόδου αυτολήψης με τη λήψη από ιατρικό προσωπικό, όταν χρησιμοποιείται η μέθοδος αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης για την εκτίμηση της ύπαρξης hrHPV DNA, μέθοδος η οποία, ωστόσο, δεν εφαρμόζεται στο γενικό πληθυσμό τόσο εκτεταμένα όσο οι μέθοδοι ενίσχυσης σήματος (Hybrid Capture II, Cervista κλπ)²³. Παρόλα αυτά, η σχέση κόστους-οφέλους παραμένει υψηλή όταν η μέθοδος εφαρμόζεται αποκλειστικά σε πληθυσμούς που δεν προθυμοποιούνται να συμμετάσχουν στα κατά τόπους οριζόμενα προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου²⁴.

Στην περίπτωση του Ελληνικού πληθυσμού τα δεδομένα σχετικά με την αυτολήψη του κυτταρολογικού επιχρίσματος φαίνεται πως είναι θετικά, καθώς τα αποτελέσματα της μελέτης GRECOSELF ανέδειξαν ότι η εξέταση για τους ιούς υψηλού κινδύνου είχε ικανοποιητική διαγνωστική ακρίβεια²⁵. Παρόλα αυτά, αξίζει να τονισθεί, ότι ένα σημαντικό ποσοστό των γυναικών οι οποίες αναγνωρίστηκαν θετικές για κάποιον από τους ογκογόνους ιούς δεν ήταν πρόθυμο να υποβληθεί σε κολποσκοπική εξέταση.

Το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων Γυναικολόγων συστήνει την εξέταση για συγκεκριμένους πληθυσμούς οι οποίοι είτε λόγω της απόστασής τους από τις δομές παροχής πληθυσμιακού ελέγχου, είτε λόγω της χαμηλής αποδοχής της εξέτασης Παπανικολάου δεν καταφέρνουν να υποβληθούν στην εξέταση²⁶.

V. HPV DNA

Είναι γνωστό ότι ο καρκίνος τραχήλου της μήτρας οφείλεται στην παρατεταμένη λοίμωξη του ιστού στους ογκογόνους υποτύπους του ιού των κονδυλωμάτων (hrHPV). Παρά το γεγονός ότι η λοίμωξη από ογκογόνους υποτύπους είναι σχετικά συχνή στο γενικό πληθυσμό, κυρίως στις σεξουαλικά ενεργείς γυναίκες, οι περισσότερες περιπτώσεις είναι παροδικές καθώς αυτοιώνονται. Ωστόσο, σε ορισμένες γυναίκες η παρουσία του ιού επιμένει για μακρό διάστημα με αποτέλεσμα η έκθεση αυτή να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης υψηλόβαθμων ενδοεπιθηλιακών δυσπλασιών καθώς και καρκίνου. Η χρήση του HPV τεστ (hrHPV) έχει εγκατασταθεί τα τελευταία χρόνια στην κλινική πράξη και αποτελεί σημαντικό όπλο στην αντιμετώπιση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Μέχρι σήμερα έχουν πραγματοποιηθεί πολυάριθμες μελέτες στο πεδίο αυτό και φαίνεται ότι η χρήση του hrHPV έχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στην πρόληψη του καρκίνου τραχήλου της μήτρας, συγκριτικά με την κυτταρολογική εξέταση²⁷. Διάφορα αντιδραστήρια ανίχνευσης του ιού έχουν αναπτυχθεί και σχεδόν όλα φαίνεται ότι διακρίνονται για την υψηλή διαγνωστική τους ακρίβεια η οποία υπερτερεί σε σημαντικό βαθμό της απλής κυτταρολογίας²⁸. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση της Cochrane Library παρατηρήθηκε ότι η ευαισθησία της μεθόδου υπερτερούσε της κυτταρολογίας (τόσο κλασσικής όσο και υγρής φάσης) στην ανίχνευση των βλαβών CIN2+ και CIN3+²⁹. Η ταυτόχρονη εφαρμογή της κυτταρολογίας και της ανίχνευσης των hrHPV DNA ανά τριετία φαίνεται επίσης ότι μειώνει σημαντικά τις περιπτώσεις ενδοεπιθηλιακού καρκινώματος καθώς και καρκίνου, ωστόσο, η μέθοδος συνοδεύεται από αυξημένα ποσοστά κολποσκοπήσεων³⁰. Σε οικονομοτεχνικό επίπεδο υποστηρίζεται ότι η ανίχνευση του HPV DNA κάθε 5 χρόνια αποτελεί την πιο αποτελεσματική μέθοδο³¹, καθώς η εισαγωγή της μεθόδου cotesting δε φαίνεται να οδηγεί σε σημαντική αύξηση της διαγνωστικής ακρίβειας της μεθόδου. Συγκεκριμένα σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 1.208.000 γυναίκες παρατηρήθηκε ότι η πιθανότητα εμφάνισης HPV-αρνητικών/κυτταρολογικά-θετικών γυναικών αφορούσε ένα μικρό ποσοστό των προκαρκινικών αλλοιώσεων (3.5%) και του καρκίνου (5.9%)³².

Στον Ελληνικό πληθυσμό η μελέτη HERMES (HElIenic Real life Multicentric cErvicAl Screening) στην οποία συμμετείχαν περισσότερες από 4,000 γυναίκες ανέδειξε την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού της ανίχνευσης του hrHPV DNA με την κυτταρολογία (σε περιπτώσεις θετικών αποτελεσμάτων στην εξέταση DNA) καθώς η ευαισθησία της μεθόδου για την ανίχνευση παθολογικών βλαβών άγγιζε το 82,9%³³. Σε περιπτώσεις CIN 2 τα αποτελέσματα του συνδυασμού αυτού φαίνεται πως είναι ακόμα πιο αξιόπιστα καθώς η ειδικότητα της μεθόδου υπερτερεί και πάλι της κυτταρολογίας (96.8% έναντι 90.3%)³⁴, ενώ από την εφαρμογή του hrHPV DNA φαίνεται ότι ωφελούνται ακόμα περισσότερο οι γυναίκες ηλικίας >30 ετών.

Το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων Γυναικολόγων συστήνει την εφαρμογή του HPV DNA σε συνδυασμό με την κυτταρολογία κάθε 5 χρό-

νια ως επιθυμητή μέθοδο για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ³⁵. Εναλλακτικές μέθοδοι είναι η κυτταρολογική εξέταση του κολποτραχηλικού επιχρίσματος ανά τριετία καθώς και η διενέργεια HPV DNA τεστ χωρίς κυτταρολογική εξέταση ανά πενταετία.

VI. HPV mRNA

Η εξέταση του mRNA με τη χρήση του APTIMA φαίνεται ότι αποτελεί μια εναλλακτική πρόταση της εξέτασης του HPV DNA και η απευθείας σύγκρισή του με τα διάφορα διαθέσιμα τεστ υποδηλώνει την πιθανή υπεροχή του έναντι αυτών καθώς το τεστ διακρίνεται για την υψηλή διαγνωστική του ευαισθησία η οποία συνοδεύεται και από αυξημένη ειδικότητα σε σύγκριση με τα διαθέσιμα HPV-DNA test ²⁸.

Σε πρόσφατη οικονομοτεχνική μελέτη παρατηρήθηκε ότι η μέθοδος μπορεί να μειώσει σημαντικά

τον αριθμό των μη απαιτούμενων κολποσκοπήσεων και επεμβάσεων καθώς και να μειώσει σημαντικά την οικονομική επιβάρυνση των συστημάτων υγείας ³⁶. Ταυτόχρονα η εισαγωγή του ως μεθόδου αυτό-εξέτασης φαίνεται ότι μπορεί να αυξήσει σημαντικά τα ποσοστά διάγνωσης σοβαρών προκαρκινικών αλλοιώσεων και καρκίνου ³⁷.

Το πρόβλημα της διασταυρούμενης δραστηκότητας (cross-reactivity) παρατηρείται και σε αυτή την εξέταση, καθώς περίπου 25% των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων φαίνεται ότι αποδίδονται σε αυτήν, παρόλα αυτά φαίνεται ότι είναι πολύ μικρότερο συγκρινόμενο με τις τεχνικές Hybrid Capture 2 και την τεχνική Cobas ³⁸.

VII. Διεθνείς οδηγίες

Οι σημαντικότερες οδηγίες για τον πληθυσμιακό έλεγχο έναντι του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα ^{39,40}.

<i>American Society of Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP)</i>		
Πληθυσμός αναφοράς	Προτεινόμενη μέθοδος ελέγχου	Σχόλια
Γυναίκες ηλικίας <21 ετών	Κανένας έλεγχος	-
Γυναίκες ηλικίας 21-29 ετών	Κυτταρολογία κάθε τρία χρόνια	-
Γυναίκες ηλικίας 30-65 ετών	Συνδυασμός κυτταρολογίας και HPV κάθε 5 χρόνια (προτείνεται) Η κυτταρολογία κάθε τρία χρόνια αποτελεί αποδεκτή εναλλακτική Ο έλεγχος με HPV DNA ανά πενταετία αποτελεί εναλλακτική εξέταση	-
Γυναίκες ηλικίας άνω των 65 ετών	Δε χρειάζεται περαιτέρω έλεγχος εφόσον τα προηγούμενα αποτελέσματα ήταν αρνητικά	Σε γυναίκες με βλάβες CIN2, CIN3 ή αδενοκαρκίνωμα In situ θα πρέπει να συνεχίζεται ο έλεγχος για τουλάχιστον 20 χρόνια μετά τη διάγνωση της ανευρεθείσης παθολογίας
Γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή	Δε χρειάζεται περαιτέρω έλεγχος	Η προτεινόμενη μέθοδος αφορά σε γυναίκες που δεν υποβλήθηκαν σε υφολική υστερεκτομή και γυναίκες που δεν έχουν ιστορικό βλάβης CIN2, CIN3 ή αδενοκαρκινώματος In situ ή διηθητικού καρκίνου
Γυναίκες που έχουν εμβολιασθεί έναντι των HPV	Όμοιες κατευθυντήριες οδηγίες ανά ηλικιακή ομάδα με τις μη εμβολιασμένες γυναίκες	-

Canadian Task Force on Preventive Health Care Guidelines		
Πληθυσμός αναφοράς	Προτεινόμενη μέθοδος ελέγχου	Σχόλια
Γυναίκες ηλικίας <20 ετών	Κανένας έλεγχος	-
Γυναίκες ηλικίας 20-24 ετών	Κανένας έλεγχος	-
Γυναίκες ηλικίας 25-29 ετών	Έλεγχος με κυτταρολογία ανά τριετία	-
Γυναίκες ηλικίας 30-69 ετών	Έλεγχος με κυτταρολογία ανά τριετία	-
Γυναίκες ηλικίας >70 ετών	Δε χρειάζεται περαιτέρω έλεγχος εφόσον υπάρχουν τουλάχιστον 3 αρνητικά αποτελέσματα	Σε γυναίκες που δεν έχουν προηγουμένα Παπανικολάου θα πρέπει να πραγματοποιηθούν τουλάχιστον 3 έλεγχοι προ της διακοπής
Royal Australian College of General Practitioners (RACGP)		
Γυναίκες ηλικίας 25-74 ετών	Έλεγχος με HPV DNA test και reflex κυτταρολογία επί θετικού αποτελέσματος	-
National Healthcare System (NHS)		
Γυναίκες ηλικίας 25-74 ετών	Έλεγχος με HPV DNA test και reflex κυτταρολογία επί θετικού αποτελέσματος	-

VIII. Κατευθυντήριες οδηγίες Ελληνικής Μαιευτικής & Γυναικολογικής Εταιρείας

➤ Σε ποια ηλικία θα πρέπει να ξεκινάει ο έλεγχος;

Η έναρξη του ελέγχου έναντι του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας θα πρέπει να ξεκινάει με τη συμπλήρωση του 21^{ου} έτους της ηλικίας μιας γυναίκας. Η οδηγία αυτή βασίζεται στο γεγονός ότι υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα σχετικά με την εφαρμογή αποτελεσματικών μέτρων έναντι του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε γυναίκες μικρότερης ηλικίας, καθώς υπολογίζεται ότι οι περιπτώσεις που εμφανίζουν τη νόσο στην ηλικιακή ομάδα <21 αφορούν ποσοστό μικρότερο από το 0.1% των συνολικών κρουσμάτων. Επίσης μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες από την Αμερική και του Ηνωμένου Βασιλείου, έχουν αναδείξει την ανεπάρκεια της μεθόδου στην αντιμετώπιση του καρκίνου του τραχήλου σε αυτές τις ηλικίες, παρά το γεγονός ότι οι προδιηθητικές βλάβες ανευρίσκονται σε ποσοστά 5.7% (LSIL) και 0.7% (HSIL). Εξαίρεση στον κανόνα αυτό μπορεί κατά συνθήκη να αποτελέσουν περιστατικά ανοσοκατεσταλμένων ασθενών.

➤ Θα πρέπει να εγκαταλειφθεί ο ετήσιος έλεγχος του κυτταρολογικού επιχρίσματος;

Ο ετήσιος έλεγχος του κυτταρολογικού επιχρίσματος δε φαίνεται να προσφέρει σημαντικό όφελος στην αντιμετώπιση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Ωστόσο, το Αμερικανικό Κολλέγιο συστήνει τον ετήσιο γυναικολογικό έλεγχο των γυναικών (χωρίς τη διενέργεια του Παπανικολάου).

➤ Ποιες μέθοδοι θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για τον πληθυσμιακό έλεγχο ανά ηλικιακή ομάδα;

Ο επιπολασμός του ιού των ανθρώπινων κονδυλωμάτων κατά την εφηβεία και την πρώιμη ενήλικη ζωή είναι ιδιαίτερα υψηλός, ενώ αντίστοιχα οι περιπτώσεις καρκίνου τραχήλου της μήτρας είναι πολύ περιορισμένες. Η εξέταση του HPV σε αυτή την ηλικιακή ομάδα θα οδηγούσε επομένως στην ανίχνευση πολλών παροδικών λοιμώξεων οι οποίες στη συντριπτική τους πλειοψηφία αυτοϊώνονται. Σε γυναίκες ηλικίας 21-30 ετών συστήνεται η παρακολούθηση των γυναικών με κυτταρολογική εξέταση κολποτραχηλικού επιχρίσματος (εξέταση

Παπανικολάου) κάθε τρία χρόνια. Ο ετήσιος, όπως και ο ανά διετία έλεγχος αυτών των γυναικών έχει αποδειχθεί ότι ανιχνεύει ένα σημαντικό ποσοστό παροδικών λοιμώξεων και οδηγεί σε αύξηση των διαγνωστικών και επεμβατικών κολποσκοπήσεων έναντι του ελέγχου ανά τριετία, ενώ δε φαίνεται να μειώνει σημαντικά το δια βίου κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου^{41,42}.

Ο 5ετής κίνδυνος εμφάνισης υψηλόβαθμης ενδοεπιθηλιακής δυσπλασίας της μήτρας (CIN2, CIN3) σε γυναίκες ηλικίας άνω των 30 ετών στις οποίες ο συνδυαστικός έλεγχος με κυτταρολογία και HPV DNA αποβαίνει αρνητικός φαίνεται ότι είναι πολύ μικρός^{43,44}. Συγκεκριμένα η πιθανότητα εμφάνισης βλάβης τύπου CIN3+ φτάνει το 6.8% (95%CI 6.2, 7.6%), ποσοστό πολύ μεγαλύτερο αυτού που τελικά οδηγείται σε κολποσκόπηση στις περιπτώσεις εφαρμογής ετήσιο ελέγχου με κυτταρολογικό έλεγχο. Η εφαρμογή του συνδυασμένου ελέγχου έναντι του απλού κυτταρολογικού ελέγχου έχει αυξήσει σημαντικά όπως προαναφέρθηκε τη διαγνωστική ακρίβεια του προληπτικού ελέγχου. Ταυτόχρονα φαίνεται ότι περιορίζει σημαντικά και το ποσοστό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων σε περιπτώσεις αδενικού τύπου καρκίνου του τραχήλου της μήτρας^{45,46}. Στην ηλικιακή ομάδα επομένως άνω των 30 ετών συστήνεται ο ανά τριετία έλεγχος των γυναικών με συνδυασμό κυτταρολογικής εξέτασης και εξέτασης έναντι του HPV DNA καθώς φαίνεται ότι αποτελεί την καλύτερη μέθοδο πληθυσμιακού ελέγχου έναντι του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

➤ Σε ποια ηλικία θα πρέπει να διακόπτεται ο έλεγχος;

Ο πληθυσμιακό έλεγχος έναντι του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας θα πρέπει να διακόπτεται μετά την ηλικία των 65, εφόσον υπάρχουν τουλάχιστον 3 αρνητικές εξετάσεις την τελευταία δεκαετία, η τελευταία εκ των οποίων οριοθετείται μέσα στην τελευταία 5ετία από τη συμπλήρωση του 65^{ου} έτους της ηλικίας. Η απόφαση αυτή βασίζεται στο σχετικά χαμηλό ποσοστό περιπτώσεων καρκίνου τραχήλου της μήτρας σε αυτή την ηλικιακή ομάδα (19,6% επί του συνόλου των περιπτώσεων καρκίνου τραχήλου της μήτρας) καθώς και από το γεγονός ότι η πλειοψηφία τους αφορά σε γυναίκες που δεν έχουν ελεγχθεί επαρκώς τα προγενέστερα χρόνια. Συγκεκριμένα έχει παρατηρηθεί ότι εάν όλες οι γυναίκες >65 ελέγχονταν μέχρι την ηλικία των 90 ετών ο επιπολασμός του καρκίνου κατά την 25ετία αυτή θα αφορούσε σε

1.6 περιστατικά ανά 1,000 γυναίκες, ενώ η σχετιζόμενη με τον καρκίνο του τραχήλου θνητότητα θα ήταν μόλις 0.5/1.000⁴⁷.

➤ Σε ποια ηλικία θα πρέπει να διακόπτεται ο έλεγχος σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή;

Οι γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε ολική υστερεκτομή και οποίες δεν έχουν εμφανίσει ποτέ στη ζωή τους βλάβες CIN2+ μπορούν να σταματήσουν τον έλεγχο έναντι του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας καθώς ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου στο κολπικό κολόβωμα είναι ιδιαίτερα μικρός. Σε πρόσφατη πληθυσμιακή μελέτη που βασίστηκε στο σύνολο του Σουηδικού πληθυσμού (5.000.000 γυναίκες ηλικίας 20 ετών και άνω κατά το διάστημα 1987-2011) παρατηρήθηκε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του κόλπου ήταν ελαφρώς αυξημένος σε γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε υστερεκτομή για καλοήθεις παθήσεις έναντι αυτών που δεν είχαν αφαιρέσει τη μήτρα τους⁴⁸. Ο κίνδυνος αυτός ήταν ακόμα μεγαλύτερος σε γυναίκες που εμφάνιζαν ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση κατά τη στιγμή της υστερεκτομής, ενώ εκτοξεύονταν στις 51 περιπτώσεις/100.000 γυναίκες όταν η βλάβη αυτή ήταν CIN3. Παράλληλα φάνηκε ότι ο κίνδυνος αυτός παρέμενε αυξημένος ακόμα και μετά τα 15 πρώτα χρόνια μετά την επέμβαση.

Λαμβάνοντας αυτά τα δεδομένα υπόψη συστήνεται ο τακτικός επανέλεγχος των ασθενών που εμφανίζουν αλλοιώσεις CIN2 για χρονικό διάστημα έως και 20 χρόνια μετά την πάροδο της αλλοίωσης ή την υστερεκτομή αντίστοιχα. Ο έλεγχος σε αυτές τις περιπτώσεις συστήνεται να πραγματοποιείται με κυτταρολογική εξέταση του κολπικού επιχρίσματος, καθώς η αξία της ανίχνευσης του HPV στην πρόληψη του καρκίνου του κόλπου δεν έχει αποσαφηνισθεί πλήρως μέχρι και σήμερα.

➤ Στις γυναίκες που έχουν εμβολιασθεί θα πρέπει να ακολουθείται διαφορετικό πρόγραμμα πληθυσμιακού ελέγχου;

Το εννεαδύναμο εμβόλιο έναντι του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας υπολογίζεται ότι προστατεύει έναντι του 80% περίπου των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Σε προηγούμενη μετα-ανάλυση η οποία βασίστηκε σε 60 εκατομμύρια εμβολιασμένες γυναίκες παρατηρήθηκε ότι ο εμβολιασμός με κάποιο εκ των διδυνάμων, τετραδυνάμων εμβολίων μπορεί να μειώσει σημαντικά τις περιπτώσεις εμφάνισης CIN2+ βλαβών στο γυναικείο

πληθυσμό⁴⁹. Η υψηλή αποτελεσματικότητα του εννεαδύναμου εμβολίου έχει τεκμηριωθεί τουλάχιστον για την πρώτη εξαετία μετά τον εμβολιασμό⁵⁰. Η ηλικία εμβολιασμού είναι άμεσα συνυφασμένη με την αποτελεσματικότητα της μεθόδου, καθώς αυτός θα πρέπει να προηγείται ιδεατά της έναρξης των σεξουαλικών συνευρέσεων.

Λαμβάνοντας υπόψη την ανεπάρκεια των δεδομένων σχετικά με τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, καθώς και τα αδιερεύνητα ποσοστά εμβολιασμού μετά την έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας, η Ελληνική Μαιευτική & Γυναικολογική Εταιρεία συστήνει την εφαρμογή του ίδιου προγράμματος πληθυσμιακού ελέγχου και στις γυναίκες που έχουν εμβολιασθεί.

Ομάδα σύνταξης κατευθυντήριας οδηγίας

Αλέξανδρος Ροδολάκης

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Αθήνα

Βασίλειος Περγιαλιώτης

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Αθήνα

Αλέξανδρος Μορτάκης

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Αθήνα

Ιωάννης Καλογιαννίδης

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Αλέξανδρος Παπανικολάου

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Αλέξανδρος Δαπόντε

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Λάρισα

Ομάδα συντονισμού

Απόστολος Αθανασιάδης

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Θεμιστοκλής Δαγκλής

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Παναγιώτης Μπεναρδής

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Αθήνα

Βασίλειος Περγιαλιώτης

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Αθήνα

ΙΧ. Βιβλιογραφία

1. ARBYN M, CASTELLSAGUÉ X, DE SANJOSÉ S, et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2011;22:2675-86.
2. ARBYN M, WEIDERPASS E, BRUNI L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *The Lancet Global Health* 2020;8:e191-e203.
3. HPV Information Center. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Greece: Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2018. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewj-lpX_2Y_qAhVPTlsKHD-DoC7wQFjABegQIBxAB&url=https%3A%2F%2Fhpvcentre.net%2Fstatistics%2Freports%2FGRC_FS.pdf%3Ft%3D1586602338630&usg=AOvVaw-1GMBCI9jGU4lXqo4v0XaA.
4. HPV Information Center. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Human Papillomavirus and Related Diseases Report. Version posted at www.hpvcentre.net on 17 June 2019.
5. BRUNI L, DIAZ M, CASTELLSAGUÉ M, FERRER E, BOSCH FX, DE SANJOSÉ S. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *The Journal of Infectious Diseases* 2010;202:1789-99.
6. MAUCORT-BOULCH D, FRANCESCHI S, PLUMMER M. International correlation between human papillomavirus prevalence and cervical cancer incidence. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2008;17:717-20.
7. DE SANJOSÉ S, DIAZ M, CASTELLSAGUÉ X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases* 2007;7:453-9.
8. SASLOW D, SOLOMON D, LAWSON HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 2012;62:147-72.
9. CASTLE PE, FETTERMAN B, THOMAS COX J, et al. The age-specific relationships of abnormal cytology and human papillomavirus DNA results to the risk of cervical precancer and cancer. *Obstetrics and gynecology* 2010;116:76-84.
10. GROUP A-LTS. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *American journal of obstetrics and gynecology* 2003;188:1383-92.
11. SINGH VB, GUPTA N, NIJHAWAN R, SRINIVASAN R, SURI V, RAJWANSHI A. Liquid-based cytology versus conventional cytology for evaluation of cervical Pap smears: experience from the first 1000 split samples. *Indian journal of pathology & microbiology* 2015;58:17-21.
12. HUSSEIN T, DESAI M, TOMLINSON A, KITCHENER HC. The comparative diagnostic accuracy of conventional and liquid-based cytology in a colposcopic

- setting. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2005;112:1542-6.
13. National Institute for Health and Care Excellence. Cervical Cytology Screening. Technology appraisal guidance [TA69]. Published date: 22 October 2003.
 14. SIEBERS AG, KLINKHAMER PJJM, GREFFE JMM, et al. Comparison of Liquid-Based Cytology With Conventional Cytology for Detection of Cervical Cancer Precursors: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2009;302:1757-64.
 15. SIGURDSSON K. Is a liquid-based cytology more sensitive than a conventional Pap smear? *Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology* 2013;24:254-63.
 16. SCHIFFMAN M, SOLOMON D. Screening and Prevention Methods for Cervical Cancer. *JAMA* 2009;302:1809-10.
 17. ACOG Practice Bulletin no. 109: Cervical cytology screening. *Obstetrics and gynecology* 2009;114:1409-20.
 18. LAM JUH, REBOLJ M, MØLLER EJEGOD D, et al. Human papillomavirus self-sampling for screening nonattenders: Opt-in pilot implementation with electronic communication platforms. *Int J Cancer* 2017;140:2212-19.
 19. SHIN HY, LEE B, HWANG SH, et al. Evaluation of satisfaction with three different cervical cancer screening modalities: clinician-collected Pap test vs. HPV test by self-sampling vs. HPV test by urine sampling. *Journal of gynecologic oncology* 2019;30:e76.
 20. RACEY CS, GESINK DC, BURCHELL AN, TRIVERS S, WONG T, REBBAPRAGADA A. Randomized Intervention of Self-Collected Sampling for Human Papillomavirus Testing in Under-Screened Rural Women: Uptake of Screening and Acceptability. *Journal of women's health (2002)* 2016;25:489-97.
 21. MOORE KR, BAIRD DD. Accuracy of Self-reported Abnormal Pap Smears Among Reproductive-age African-American Women. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2019;30:274-77.
 22. MANGOLD BR. Self-Collected Samples in Cervical Cancer Screening: Results of HPV and Pap Self-Collected Samples Compared to Physician-Obtained Specimens. *Acta cytologica* 2019;63:379-84.
 23. ARBYN M, SMITH SB, TEMIN S, SULTANA F, CASTLE P. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. *BMJ* 2018;363:k4823.
 24. VASSILAKOS P, PONCET A, CATARINO R, VIVIANO M, PETIGNAT P, COMBESURE C. Cost-effectiveness evaluation of HPV self-testing offered to non-attendees in cervical cancer screening in Switzerland. *Gynecologic oncology* 2019;153:92-99.
 25. AGORASTOS T, CHATZISTAMATIOU K, TSERTANIDOU A, et al. Implementation of HPV-based Cervical Cancer Screening Combined with Self-sampling Using a Midwifery Network Across Rural Greece: The GRECOSELF Study. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa)* 2019;12:701-10.
 26. MISHRA GA, PIMPLE SA, GUPTA SD. Cervical Cancer Screening in Low Resource Settings: Cytology versus HPV Triage for VIA Positive Women. *International journal of preventive medicine* 2019;10:138.
 27. HUH WK, AULT KA, CHELMOW D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Obstetrics and gynecology* 2015;125:330-7.
 28. CUZICK J, CADMAN L, MESHER D, et al. Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. *British Journal of Cancer* 2013;108:908-13.
 29. KOLIOPOULOS G, NYAGA VN, SANTESSO N, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017;8:Cd008587.
 30. SILVER MI, SCHIFFMAN M, FETTERMAN B, et al. The population impact of human papillomavirus/cytology cervical cotesting at 3-year intervals: Reduced cervical cancer risk and decreased yield of precancer per screen. *Cancer* 2016;122:3682-86.
 31. LEW JB, SIMMS KT, SMITH MA, et al. Primary HPV testing versus cytology-based cervical screening in women in Australia vaccinated for HPV and unvaccinated: effectiveness and economic assessment for the National Cervical Screening Program. *The Lancet Public health* 2017;2:e96-e107.
 32. SCHIFFMAN M, KINNEY WK, CHEUNG LC, et al. Relative Performance of HPV and Cytology Components of Cotesting in Cervical Screening. *Journal of the National Cancer Institute* 2018;110:501-08.
 33. CHATZISTAMATIOU K, MOYSIADIS T, MOSCHAKI V, PANTELIERIS N, AGORASTOS T. Comparison of cytology, HPV DNA testing and HPV 16/18 genotyping alone or combined targeting to the more balanced methodology for cervical cancer screening. *Gynecologic oncology* 2016;142:120-27.
 34. AGORASTOS T, CHATZISTAMATIOU K, KATSAMAGKAS T, et al. Primary screening for cervical cancer based on high-risk human papillomavirus (HPV) detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology. *PloS one* 2015;10:e0119755.
 35. Practice Bulletin No. 157: Cervical Cancer Screening and Prevention. *Obstetrics & Gynecology* 2016;127.
 36. WESTON G, DOMBROWSKI C, HARVEY MJ, 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;10:e031303.

37. ERNSTSON A, URDELL A, FORSLUND O, BORGFELDT C. Cervical cancer prevention among long-term screening non-attendees by vaginal self-collected samples for hr-HPV mRNA detection. *Infectious agents and cancer* 2020;15:10.
38. PREISLER S, REBOLJ M, EJEGOD DM, LYNGE E, RYGAARD C, BONDE J. Cross-reactivity profiles of hybrid capture II, cobas, and APTIMA human papillomavirus assays: split-sample study. *BMC cancer* 2016;16:510.
39. Practice Bulletin No. 131: Screening for Cervical Cancer. *Obstetrics & Gynecology* 2012;120.
40. Recommendations on screening for cervical cancer. *Canadian Medical Association Journal* 2013;185:35-45.
41. STOUT NK, GOLDBERGER-FIEBERT JD, ORTENDAHL JD, GOLDIE SJ. Trade-offs in cervical cancer prevention: balancing benefits and risks. *Archives of internal medicine* 2008;168:1881-9.
42. Kulasingam SL, Havrilesky L, Ghebre R, Myers ER. Screening for Cervical Cancer: A Decision Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. AHRQ Publication No. 11-05157-EF-1. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2011. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92546/pdf/Bookshelf_NBK92546.pdf.
43. DILLNER J, REBOLJ M, BIREMBAUT P, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 2008;337:a1754.
44. KATKI HA, SCHIFFMAN M, CASTLE PE, et al. Benchmarking CIN 3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines. *Journal of lower genital tract disease* 2013;17:S28-35.
45. KATKI HA, KINNEY WK, FETTERMAN B, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *The Lancet Oncology* 2011;12:663-72.
46. ANTTILA A, KOTANIEMI-TALONEN L, LEINONEN M, et al. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ* 2010;340:c1804.
47. Kulasingam SL, Havrilesky L, Ghebre R, Myers ER. Screening for cervical cancer: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. AHRQ Publication No. 11-05157-EF-1. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2011. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92546/pdf/Bookshelf_NBK92546.pdf.
48. ALFONZO E, HOLMBERG E, SPARÉN P, MILSOM I, STRANDER B. Risk of vaginal cancer among hysterectomised women with cervical intraepithelial neoplasia: a population-based national cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2020;127:448-54.
49. DROLET M, BÉNARD É, PÉREZ N, BRISSON M. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)* 2019;394:497-509.
50. HUH WK, JOURA EA, GIULIANO AR, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet (London, England)* 2017;390:2143-59.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες που αναρτώνται στην επίσημη ιστοσελίδα της Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας, βασίζονται σε αντίστοιχες οδηγίες/κείμενα Μαιευτικών και Γυναικολογικών Εταιρειών του εξωτερικού προσαρμοσμένες στην Ελληνική πραγματικότητα και για τη σύνταξή τους χρησιμοποιούνται έγκυρες βιβλιογραφικές αναφορές.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε όλες ανεξαιρέτως τις περιπτώσεις και δεν έχουν σκοπό να υποκαταστήσουν την κλινική κρίση του θεράποντος γιατρού. Η περίπτωση κάθε ασθενούς είναι ξεχωριστή και ο γιατρός οφείλει να προσαρμόσει την επιστημονική γνώση στις ιδιαιτερότητες του συγκεκριμένου περιστατικού.

