



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΠΕΙΡΑΙΩΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ**



ΤΕΙ  
ΠΕΙΡΑΙΑ

ΧΡΥΣΟΥΛΑ ΜΑΛΕΣΚΟΥ

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ  
ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΘΕΡΑΠΕΙΑ &  
ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

Επιβλέπων Καθηγητής: Παντελίδης Παντελής

Διπλωματική εργασία για την απόκτηση  
Μεταπτυχιακού Τίτλου Σπουδών

Πειραιάς, 2012



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΠΕΙΡΑΙΩΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ**



ΤΕΙ  
ΠΕΙΡΑΙΑ

ΧΡΥΣΟΥΛΑ ΜΑΛΕΣΚΟΥ

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ  
ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΘΕΡΑΠΕΙΑ &  
ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

Επιβλέπων Καθηγητής: Παντελίδης Παντελής

Διπλωματική εργασία για την απόκτηση  
Μεταπτυχιακού Τίτλου Σπουδών

Πειραιάς, 2012



UNIVERSITY  
OF PIRAEUS

Course of Postgraduate Studies

**HEALTH MANAGEMENT**



TEI  
OF PIRAEUS

MALESKOU XRYSOULA

CERVICAL CANCER  
DIAGNOSIS, TREATMENT &  
IMPACT AT HEALTH ECONOMICS

Supervisor Professor: Pantelides Pantelis

Graduated Thesis Submitted for the Degree  
“Master in Health Management”

Piraeus, 2012

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ

*Στην αγαπημένη μου αδερφή,  
Ελευθερία.*

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέποντα Καθηγητή κ. Παντελίδη Παντελή για την άψογη συνεργασία καθ' όλη τη διάρκεια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών καθώς και για τη σημαντική βοήθεια και την καθοδήγηση του στην εκπόνηση της παρούσας εργασίας.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένεια μου για την αμέριστη συμπαράσταση τους σε κάθε βήμα της ζωής μου.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας παγκοσμίως είναι ο δεύτερος συχνότερος καρκίνος στις γυναίκες και προκαλείται κυρίως από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV). Το 1/4 μόνο των περιπτώσεων καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας μπορεί να διαγνωστεί έγκαιρα αλλά είναι δυνατό να διαγνωστούν προκαρκινικές αλλαγές στα κύτταρα του τραχήλου (δυσπλασίες) πολύ πριν αυτές προχωρήσουν και γίνουν καρκίνος. Η κυτταρολογική εξέταση Παπανικολάου αποτελεί την πιο διαδεδομένη εξέταση για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου. Τα τελευταία χρόνια έχουν κάνει και την εμφάνιση τους δύο εμβόλια τα Gardasil και Cervarix, τα οποία δίνουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα, ωστόσο, θα πρέπει να περάσουν αρκετά χρόνια για να δούμε τις επιπτώσεις τους στην πρόληψη του καρκίνου στον τράχηλο. Προεξάρχουσας σημασίας στην πρόληψη του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας είναι ο προσυμπτωματικός έλεγχος του πληθυσμού (screening test). Τα διάφορα προγράμματα του ελέγχου αυτού, λαμβάνουν υπόψη τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές διασφάλισης ποιότητας. Ελάχιστες χώρες παγκοσμίως διαθέτουν οργανωμένα προγράμματα screening, ενώ γίνονται συζητήσεις για την ένταξη του εμβολιασμού στο πρόγραμμα και την μείωση των ορίων ηλικίας των γυναικών που ελέγχονται, σε συνδυασμό με τις πιθανές επιπτώσεις στο κόστος του screening. Το κόστος των νεαρών σε ηλικία γυναικών που υπόκεινται σε ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία είναι σαφώς υψηλότερο από το κόστος για γυναίκες μεγαλύτερες σε ηλικίας στις οποίες συνίσταται συνήθως ορμονική θεραπεία. Μακροχρόνια, ένα οργανωμένο πρόγραμμα πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου, φαίνεται πως είναι αποδοτικό για ένα σύστημα υγείας καθώς μειώνονται τα περιστατικά εμφάνισης του καρκίνου που έχουν και υψηλό κόστος θεραπείας. Η υιοθέτηση της τακτικής διαχείρισης των ασθενών με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας ως εξωτερικών ασθενών μπορεί να ανακουφίσει το νοσοκομειακό τομέα από την πίεση της οξείας φροντίδας και να βελτιώσει την ποιότητα των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας. Στην Ελλάδα, υπάρχει έλλειψη ενός οργανωμένου συστήματος προσυμπτωματικού ελέγχου αλλά και ελλιπής ενημέρωσης του κοινού σχετικά με τη σπουδαιότητα και τα οφέλη του ελέγχου.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** τράχηλος, καρκίνος, ιός ανθρώπινων θηλωμάτων, έλεγχος Παπανικολάου, πληθυσμιακός προσυμπτωματικός έλεγχος.

## ABSTRACT

Cancer of the cervix is the world's second most common cancer in women. Primarily responsible for cancer in the cervix is the human papilloma virus (HPV). Only one in four cancer cases in the cervix can be diagnosed early but it is possible to diagnose precancerous changes in cervical cells (dysplasia) long before they move on and become cancer. Cancer in the cervix can be detected by physical examination and confirmed with laboratory, imaging and special diagnostic tests. The cytology smears, also known as test Pap, is the most common test to prevent cervical cancer. In recent years, two vaccines Gardasil and Cervarix have made their appearance and till now they give encouraging results. However, it should take several years to see their effects in preventing cancer of the cervix. Eminent importance of early detection of cancer in the cervix is the population screening (screening test). Very few countries worldwide have organized programs of screening, while discussions are underway to integrate the vaccination program and the reduction of retirement age of women tested in conjunction with possible cost implications of screening. Treatment of cancer in the cervix involves treatment with surgery, radiotherapy and chemotherapy. The cost of young women who are subject to radiotherapy and chemotherapy is clearly higher than that the cost for older women where hormonal therapy is usually used. An organized screening program for cervical cancer, appears to be cost efficient in the health system while reduces the incidence of occurrence of cancer and high treatment costs. The cost of treating cancer in the cervix includes hospitalizations and out-patient treatment, out-patient hospital visits, surgery, radiotherapy, laboratory tests, radiological tests, medications and home care service. The cost of care for those diagnosed with local and regional cancer is slightly more than the cost of care outside of the initial and final stage. The adoption of the ordinary management of patients with cancer of the cervix as an outpatient can relieve the hospital sector by the stress of acute care and improve the quality of health services. In Greece, there is a lack of an organized screening program and lack of public awareness about the importance and benefits of the control.

**KEY WORDS:** cervix, cancer, human papilloma virus, Pap test, screening

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ.....	3
1.1. ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ.....	3
1.1.1 ΤΙ ΕΙΝΑΙ Ο ΤΡΑΧΗΛΟΣ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ.....	3
1.1.2 ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ.....	3
1.1.3 Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ.....	4
1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ-ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ.....	4
1.2.1 ΕΠΙΠΤΩΣΗ.....	4
1.2.1.1 ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ.....	4
1.2.1.2 ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ.....	6
1.2.1.3 ΟΙ ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ.....	7
1.2.2 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ.....	7
1.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	10
1.4 ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ.....	12
1.4.1 ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ.....	12
1.4.2 ΤΡΟΠΟΣ ΕΞΑΠΛΩΣΗΣ.....	12
1.4.3 ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ.....	13
1.5 Ο ΙΟΣ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΘΗΛΩΜΑΤΩΝ (HPV).....	15
1.6 ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	18
1.6.1 ΦΥΣΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ.....	18
1.6.2 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ.....	18
1.6.3 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΓΙΑ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ.....	19
1.6.4 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ.....	19
1.7 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ.....	27
1.8 ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ.....	28
1.9 ΠΡΩΙΜΗ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ.....	30
1.9.1 ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ SCREENING.....	30



1.9.2 ΤΕΣΤ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ.....	32
1.9.3 ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ.....	36
1.9.3.1 ΤΑ ΕΜΒΟΛΙΑ ΚΑΙ ΠΩΣ ΠΡΟΦΥΛΑΣΣΟΥΝ.....	36
1.9.3.2 Η ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ.....	37
1.10 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ.....	38
1.11 ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	41
1.12 ΠΡΟΓΝΩΣΗ.....	49
1.13 ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ (FOLLOW-UP) ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	50
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Η ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ.....	52
2.1 Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΟΥ ΚΟΣΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ.....	52
2.2 Η ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ: ΕΝΝΟΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ.....	55
2.3 ΤΥΠΟΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ.....	56
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΩΝ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ ΣΤΟ ΚΟΣΤΟΣ ΤΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ.....	62
3.1 ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....	62
3.2 ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΟΣ ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (SCREENING) ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ.....	63
3.3 Η ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥ SCREENING ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ.....	64
3.4 ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΤΟΥ SCREENING.....	64
3.5 ΔΥΣΜΕΝΕΙΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΟΥ SCREENING.....	67
3.6 ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ SCREENING.....	68
3.7 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ SCREENING.....	70
3.8 ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ ΓΙΑ ΟΡΓΑΝΩΜΕΝΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ SCREENING.....	72
3.8.1 ΜΕΛΕΤΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟ SCREENING ΣΤΟ ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ.....	72
3.8.2 ΜΕΛΕΤΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟ SCREENING ΣΤΗΝ ΙΤΑΛΙΑ.....	75
3.8.3 ΜΕΛΕΤΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟ SCREENING ΣΕ ΠΕΝΤΕ ΥΠΟ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΧΩΡΕΣ.....	78

3.9 ΚΟΣΤΟΣ ΤΟΥ SCREENING ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ.....	82
3.10 SCREENING ΚΑΙ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ.....	85
3.11 ΣΧΕΣΗ ΚΟΣΤΟΥΣ - ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ SCREENING.....	88
3.12 ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ SCREENING ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ.....	97
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΩΝ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ ΣΤΟ ΚΟΣΤΟΣ ΤΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ.....	99
4.1 ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....	99
4.2 ΚΟΣΤΟΣ ΤΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΩΝ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ.....	100
4.2.1 ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΗΚΑΝ ΓΙΑ ΤΟ ΚΟΣΤΟΣ ΤΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΩΝ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ.....	102
4.3 ΕΚΤΙΜΗΣΕΙΣ ΚΟΣΤΟΥΣ ΤΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΩΝ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ.....	102
4.3.1 ΕΚΤΙΜΗΣΕΙΣ ΚΟΣΤΟΥΣ ΤΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΩΝ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΙΣ ΠΗΓΕΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ.....	106
4.3.1.1 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΟΣΤΟΥΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ.....	108
4.3.2 ΕΚΤΙΜΗΣΕΙΣ ΚΟΣΤΟΥΣ ΤΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΩΝ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΙΣ ΠΗΓΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	111
4.3.2.1 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΟΣΤΟΥΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	111
4.3.3 ΕΚΤΙΜΗΣΕΙΣ ΚΟΣΤΟΥΣ ΤΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΩΝ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ ΚΑΤΑ ΣΤΑΔΙΟ.....	112
4.4 ΝΟΣΗΛΕΙΕΣ ΣΕ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑ.....	114
4.5 ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	115
4.5.1 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ.....	115
4.5.2 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	115
4.5.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	116

4.5.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	123
4.5.5 ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ.....	125
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	127
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	133
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	136

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ

# ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ, ΕΙΚΟΝΩΝ, ΣΧΗΜΑΤΩΝ, ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

Εικόνα 1: Απεικόνιση του τραχήλου της μήτρας.....	3
Εικόνα 2: Περιστατικά καρκίνου τραχήλου της μήτρας σε Ευρωπαϊκές χώρες.....	6
Εικόνα 3: Απεικόνιση της εξέλιξης της κακοήθειας.....	14
Πίνακας 2.1: Κατηγορίες μελετών κόστους στη φροντίδα υγείας.....	56
Πίνακας 3.1: Οι πολιτικές που ακολουθούνται για τα οργανωμένα προγράμματα screening σε παγκόσμιο επίπεδο.....	67
Πίνακας 3.2: Το κόστος για το screening, την διάγνωση και τη θεραπεία του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας καθώς και για τη διάγνωση και τη θεραπεία των κονδυλωμάτων.....	74
Πίνακας 3.3: Συνολικό ετήσιο κόστος του screening στην Ιταλία.....	77
Πίνακας 3.4: Κόστος του screening όπως καταγράφηκε από το Lazio Hospital Discharge Registry.....	78
Πίνακας 3.5: Εκτιμήσεις των εργαστηριακών πόρων, των επιπέδων παραγωγικότητας και του κόστους.....	80
Πίνακας 3.6: Έγκυρη εκτίμηση: Εργαστηριακοί πόροι, Επίπεδα παραγωγικότητας και Κόστος.....	82
Πίνακας 3.7: Ανάλυση κόστους των ΕΠΠΕ για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.....	84
Πίνακας 3.8: Πληθυσμός στόχος εθνικού προγράμματος προσυμπτωματικού ελέγχου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, ετησίως.....	84
Πίνακας 3.9: Συνολικό και επιπρόσθετο ετήσιο κόστος των εθνικών προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου, € (2010).....	84
Εικόνα 3.1: Ο αντίκτυπος της ακρίβειας του ελέγχου στο συνολικό κόστος κατά τη διάρκεια της ζωής ανά γυναίκα για διαφορετικά επίπεδα κάλυψης του πληθυσμιακού screening.....	92
Εικόνα 3.2: Ο αντίκτυπος της ευαισθησίας του ελέγχου στη μείωση του κινδύνου από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας για διαφορετικά επίπεδα κάλυψης του πληθυσμιακού screening.....	93
Εικόνα 3.3: Η αποδοτικότητα του κόστους και τα προνόμια των στρατηγικών screening σε διάφορες περιοχές του κόσμου.....	96

Πίνακας 4.1: Ο καθορισμός του κόστους των υπηρεσιών υγείας για τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας για την περίπτωση του τραχήλου της μήτρας όσον αφορά την πρόληψη και τη θεραπεία του καρκίνου.....	104
Πίνακας 4.2: Εκτιμήσεις κόστους των υπηρεσιών για την πρόληψη του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας, σύμφωνα με την διεθνή ιατρική βιβλιογραφία, κατά το διάστημα 1990-1996.....	104
Πίνακας 4.3: Εκτιμήσεις κόστους των υπηρεσιών για τη θεραπεία του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας, σύμφωνα με την διεθνή ιατρική βιβλιογραφία, κατά το διάστημα 1990-1996.....	105
Πίνακας 4.4: Το κόστος των υπηρεσιών πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε κλινικό στάδιο.....	108
Πίνακας 4.5: Επιλεγμένες χρεώσεις, διακυμάνσεις επιστροφών και κόστος των υπηρεσιών πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας κατά το έτος 1996.....	109
Γράφημα 4.1: Κόστος ανά χρέωση και κόστος ανά αναλογίες επιστροφών για τις υπηρεσίες πρόληψης του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας (που πραγματοποιήθηκαν από νοσηλευτές).....	110
Πίνακας 4.6: Εκτιμήσεις κόστους θεραπείας για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.....	111
Πίνακας 4.7: Νοσοκομειακές εισαγωγές για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, σε σύγκριση με τις εισαγωγές για άλλους γυναικείους καρκίνους κατά το έτος 2004.....	114
Διάγραμμα 4.1: Ηλικία των γυναικών.....	116
Διάγραμμα 4.2: Τόπος κατοικίας των γυναικών στο νομό Πρεβέζης.....	117
Διάγραμμα 4.3: Είδος εργασίας των γυναικών στο νομό Πρεβέζης. ....	117
Διάγραμμα 4.4: Εάν οι γυναίκες έχουν ή όχι παιδιά.....	118
Διάγραμμα 4.5: Γνώση των γυναικών σχετικά με τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV).....	119
Διάγραμμα 4.6: Ύπαρξη θετικού ιστορικού καρκίνου.....	119
Διάγραμμα 4.7: Πηγές ενημέρωσης των γυναικών σχετικά με τον καρκίνο στον τράχηλο της μήτρας.....	120
Διάγραμμα 4.8: Διαστήματα επανάληψης του ελέγχου Παπανικολάου.....	121
Διάγραμμα 4.9: Λόγοι αποφυγής του ελέγχου Παπανικολάου.....	121

Διάγραμμα 4.10: Τι πιστεύουν οι γυναίκες σχετικά με τη θεραπεία ή μη του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας.....	122
Διάγραμμα 4.11: Σχετικά με ποιους παράγοντες ζητούν οι γυναίκες ενημέρωση για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.....	123

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του τραχήλου είναι μια νόσος συχνή και πολλές φορές θανατηφόρος. Σημαντικοί πόροι των συστημάτων υγείας παγκοσμίως καταναλώνονται για τη διάγνωση και τη θεραπεία της νόσου αυτής. Αυτό γίνεται εύκολα αντιληπτό, αν λάβει κανείς υπόψη το μέγεθος του πληθυσμού στο οποίο απευθύνεται. Η αυξανόμενη επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας καθιστά αναγκαία τη διεξαγωγή αναλύσεων αξιολόγησης του κόστους των διαφόρων διαγνωστικών και θεραπευτικών προσεγγίσεων της νόσου. Επίσης, είναι απαραίτητη η διερεύνηση εκείνων των μεθόδων διάγνωσης και θεραπείας που σχετίζονται με ευνοϊκό λόγο κόστους -αποτελεσματικότητας. Η πραγματοποίηση προληπτικού προσυμπτωματικού ελέγχου (screening test) συμβάλλει στην πρόωμη ανίχνευση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Το screening μειώνει το ποσοστό θνησιμότητας από τη νόσο και αυξάνει τη δυνατότητα εφαρμογής περισσότερο συντηρητικών μορφών θεραπείας. Κατ' επέκταση, έχει σημαντική επίδραση στο κόστος, καθώς, όπως φαίνεται από την παρούσα μελέτη, το κόστος θεραπείας του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε πρώιμο στάδιο είναι μικρότερο από το αντίστοιχο κόστος του τελικού σταδίου. Για το λόγο αυτό, οι οικονομικές αναλύσεις στρέφονται και προς αυτή την κατεύθυνση και επιχειρούν να εκτιμήσουν τη σχέση κόστους - αποτελεσματικότητας της υλοποίησης προγραμμάτων screening στο γυναικείο πληθυσμό.

Στο **Κεφάλαιο 1** δίνονται γενικές πληροφορίες για τη νόσο και παρέχονται αναλυτικά στοιχεία για τις μεθόδους διάγνωσης και θεραπείας του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Τα τελευταία χρόνια οι εξελίξεις στην ιατρική έχουν φέρει στο προσκήνιο νέες διαγνωστικές και θεραπευτικές μεθόδους, πολλές από τις οποίες δε χρησιμοποιούνται ακόμα ευρέως, αλλά είναι ελπιδοφόρες για το μέλλον.

Στο **Κεφάλαιο 2** αναφέρονται οι ορισμοί του κόστους, με ιδιαίτερη αναφορά στα είδη κόστους που χρησιμοποιούνται στον τομέα της υγείας. Επίσης, παρατίθενται οι τύποι της οικονομικής ανάλυσης που χρησιμοποιούνται, όταν επιχειρείται μια οικονομική αξιολόγηση στο χώρο της υγείας. Αυτό θα βοηθήσει τον αναγνώστη να κατανοήσει πιο εύκολα τα επόμενα κεφάλαια.

Στο **Κεφάλαιο 3** επισημαίνεται η αναγκαιότητα του screening για την έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και γίνεται προσπάθεια να μελετηθεί η σχέση κόστους - αποτελεσματικότητας του screening τόσο κατά στάδιο της νόσου όσο και κατά ηλικία καθώς και με την ενσωμάτωση του εμβολιασμού στο πρόγραμμα. Λόγω του υψηλού επιπολασμού του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, το κόστος που σχετίζεται με τη θεραπεία του κατέχει ένα μεγάλο μέρος του συνολικού κόστους των συστημάτων υγείας.

Στο **Κεφάλαιο 4** παρατίθενται στοιχεία για το κόστος πρόγνωσης και θεραπείας, με βάση μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί στο εξωτερικό καθώς στην Ελλάδα δεν έχουμε στοιχεία. Προκειμένου να μεγιστοποιηθεί η αποδοτικότητα των

θεραπευτικών παρεμβάσεων και να βελτιστοποιηθεί η ποιότητα στην παροχή φροντίδας υγείας, προτείνεται η επένδυση σε κοινοτικές υπηρεσίες και στην κατ' οίκον νοσηλεία. Με τις στρατηγικές αυτές είναι δυνατό να μειωθεί το κόστος που σχετίζεται με τη θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και να εξοικονομηθούν πολύτιμοι πόροι. Στο ίδιο κεφάλαιο γίνεται αναφορά και στην επίδραση που έχει η υλοποίηση του screening στο κόστος θεραπείας.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ



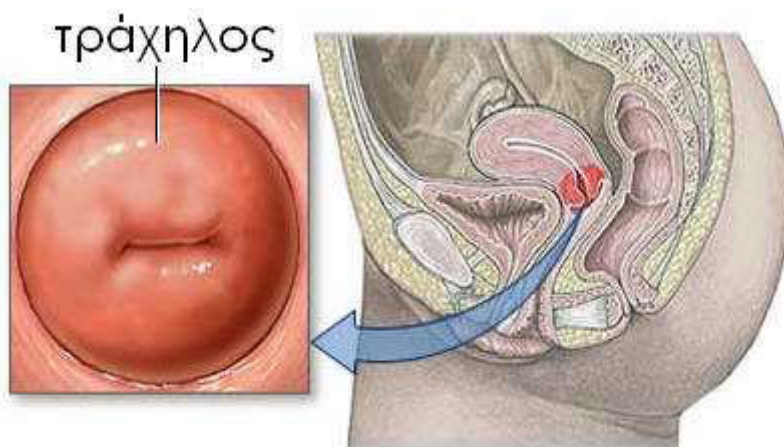
# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

### 1.1. ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

#### 1.1.1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ Ο ΤΡΑΧΗΛΟΣ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Ο τράχηλος είναι το κατώτερο τμήμα της μήτρας. Έχει ένα άνοιγμα μέσω του οποίου επικοινωνεί η κοιλότητα της μήτρας με τον κόλπο και μέσω του τραχηλικού ανοίγματος περνάει το αίμα της περιόδου και διοχετεύεται μέσα στον κόλπο και τελικά έξω από το σώμα. Με τον ίδιο τρόπο μέσω του τραχηλικού ανοίγματος περνάνε τα σπερματοζώαρια από τον κόλπο και μετακινούνται μέσα στην κοιλότητα της μήτρας και από εκεί στις σάλπιγγες κατά τη γονιμοποίηση (Stoppard 2003).



Εικόνα 1. Απεικόνιση του τραχήλου της μήτρας.

#### 1.1.2. ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

**Ανατομική Δομή:** Ο τράχηλος της μήτρας είναι το τμήμα της μήτρας που προβάλλει εντός του κόλπου και διακρίνεται στον εξωτράχηλο και στον ενδοτράχηλο (Stoppard 2003).

**Ιστολογική Δομή:** Ο εξωτράχηλος καλύπτεται από πολύστοιβο πλακώδες επιθήλιο. Ο ενδοτράχηλος καλύπτεται από μονόστοιβο κυλινδρικό επιθήλιο και εντός του στρώματος περικλείει τους ενδοτραχηλικούς αδένες. Το όριο μεταξύ των δύο επιθηλίων καλείται ζώνη μετάπτωσης (Stoppard 2003).

### **1.1.3. Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ**

Ο τράχηλος της μήτρας είναι μια περιοχή του σώματος, όπου αναπτύσσονται σημαντικές παθήσεις όπως ο καρκίνος. Βρίσκεται στο ανώτερο μέρος του κόλπου της γυναίκας και ουσιαστικά είναι εκτεθειμένος σε μικροοργανισμούς και ιούς. Για παράδειγμα όταν υπάρχει ερωτική επαφή, το ανδρικό πέος έρχεται σε επαφή με τον τράχηλο και με αυτόν τον τρόπο μπορούν να μεταδοθούν ιοί. Υπάρχει μια σειρά ιών που ονομάζονται Ιοί Ανθρώπινων Θηλωμάτων (Human Papilloma viruses-HPV) οι οποίοι είναι ευρύτατα διαδεδομένοι μεταξύ των ανθρώπων και ορισμένοι ορότυποι αυτών των ιών προκαλούν προκαρκινικές αλλοιώσεις μέχρι και καρκίνο. Υπολογίζεται ότι το 70% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας προκαλούνται από τους ιούς HPV 16 και 18 (Ασημακόπουλος & Μανταλενάκης 2002).

## **1.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ – ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ**

### **1.2.1. ΕΠΙΠΤΩΣΗ**

#### **1.2.1.1. ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ**

Η σοβαρότητα της νόσου φαίνεται από το γεγονός ότι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας παγκοσμίως είναι ο δεύτερος συχνότερος καρκίνος στις γυναίκες (Ferlay et al. 2004, International Agency for Research on Cancer 2005). Περίπου 500.000 νέες περιπτώσεις διαγιγνώσκονται ετησίως και υπολογίζεται ότι 230.000 θάνατοι κάθε χρόνο οφείλονται στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Το 80% των περιπτώσεων συμβαίνουν στις λιγότερο αναπτυσσόμενες χώρες. Η αιτία για αυτό μπορεί να βρίσκεται στις κοινωνικό-οικονομικές συνθήκες που επικρατούν σε αυτές τις χώρες, όπου η δυνατότητα οικογενειακού προγραμματισμού, η μαιευτική και γυναικολογική

δημόσια υγεία είναι μηδαμινή και τα προληπτικά προγράμματα για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας ουσιαστικά δεν υπάρχουν. Στις περισσότερες χώρες της Βόρειας Αμερικής και της Δυτικής Ευρώπης, η επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας έχει μειωθεί σημαντικά παρόλο που τα τελευταία χρόνια μειώνεται με μικρότερο ποσοστό. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι διαφορές ανάμεσα στις αναπτυσσόμενες χώρες και τις ανεπτυγμένες είναι αρκετά μεγάλες (WHO, Cervical cancer screening in Developing countries, 2002).

Καθώς είναι αναμενόμενο, η Αφρική, η Κεντρική Αμερική, η Νότια Αμερική και η Καραϊβική έχουν την μεγαλύτερη επίπτωση. Οι χαμηλότερες τιμές βρίσκονται στην Φινλανδία, τις Ηνωμένες Πολιτείες, τον Καναδά, την Αυστραλία, τη Μεγάλη Βρετανία και την Ολλανδία. Ο συστηματικός προληπτικός έλεγχος των γυναικών που βρίσκονται στις ομάδες υψηλού κινδύνου, έχει αποδειχτεί ότι συμβάλλει στην χαμηλή επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε αυτές τις χώρες (Ferlay et al. 2004, International Agency for Research on Cancer 2005).

Στην Ευρώπη, υπολογίστηκε πως 34,300 γυναίκες διαγνώστηκαν με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας στις 27 χώρες μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης το έτος 2004 και προέκυψαν περίπου 16,300 θάνατοι εξαιτίας της νόσου (Boyle and Ferlay 2005, Arbyn et al. 2007). Τα υψηλότερα ποσοστά περιστατικών παρατηρήθηκαν σε κάποιες Ανατολικές και Κεντρικές χώρες της Ευρώπης.

Η άνιση κατανομή του καρκίνου της μήτρας σε παγκόσμιο επίπεδο είναι ένα σχετικά νέο φαινόμενο. Παλαιότερα τα πρώτα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου (screening) παρουσιάστηκαν τις δεκαετίες 1960 και 1970 όταν η επίπτωση στο μεγαλύτερο μέρος της Ευρώπης, της Βόρειας Αμερικής και της Ιαπωνίας ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε σε πολλές λιγότερο αναπτυγμένες χώρες σήμερα (Gustafsson et al. 1997a).

Διαφέροντας από πολλούς άλλους καρκίνους, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας προσβάλλει γυναίκες που βρίσκονται στη γόνιμη ηλικία: οι περισσότερες περιπτώσεις εμφανίζονται σε ηλικίες μεταξύ 35 και 50 ετών (Gustafsson et al. 1997b). Δεδομένου ότι η σχετική 5 ετής επιβίωση των ασθενών με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είναι περίπου 60% (Arbyn et al. 2008a), η νόσος μπορεί να θεωρηθεί ως μία σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας για τις γυναίκες.

### 1.2.1.2. ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Ως επίπτωση, ορίζεται ο αριθμός νέων περιστατικών καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ανά 100.000 άτομα και ως θνησιμότητα, ορίζεται ο αριθμός των θανάτων από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας ανά 100.000 άτομα (Globocan 2002, Διαθέσιμο: <http://www-dep.iarc.fr>).



Εικόνα 2: Περιστατικά καρκίνου τραχήλου της μήτρας σε Ευρωπαϊκές χώρες.

### **1.2.1.3. ΟΙ ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ**

Η επίπτωση καθώς και η θνησιμότητα του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στη χώρα μας, εκτιμάται ότι είναι ανάμεσα στις χαμηλότερες της Ευρώπης (OECD 2003, Αγοραστός & Μπόντης 2001). Η επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ανερχόταν το 1991 σε 9,55 /100.000 κατοίκους και η θνησιμότητα ήταν 2,48 /100.000 (Αγοραστός, Μπόντης & Βαβίλης 2006). Το 1998 εκτιμήθηκε ότι η επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ήταν 6,24 /100.000 και η θνησιμότητα 2,27 /100.000 σύμφωνα με το Eucan. Σύμφωνα με τα τελευταία στοιχεία του Globocan 2002, η επίπτωση στην χώρα ανέρχεται σε 7,7 /100.000 και η θνησιμότητα σε 2,5 /100.000. Αν και η χώρα μας είναι μια από τις πρώτες χώρες που εφαρμόστηκε η εξέταση κατά Παπανικολάου (από το 1955), δεν υπάρχει εθνικό πρόγραμμα πρόληψης, εκτός από κάποια προγράμματα σε Χαλκιδική, Μεσσηνία και Ηλεία που καλύπτουν ένα μικρό ποσοστό του γυναικείου πληθυσμού. Συνέπεια αυτού, είναι να μην υπάρχει οργανωμένη πρόληψη για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και τα στοιχεία που υπάρχουν για αυτό το θέμα να είναι ελλιπή (Katz 2007).

### **1.2.2. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ**

Με βάση τις σημερινές γνώσεις, τα πλακώδη καρκινώματα και τα αδενοκαρκινώματα του τραχήλου της μήτρας προκαλούνται από συγκεκριμένες μορφές του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) (zur Hausen 1976, Colgan and Lickrish 1990, Duggan et al. 1994, Bosch et al. 1995, Ursin et al. 1996, Denehy et al. 1997, Walboomers et al. 1999, Bosch et al. 2002, Muñoz et al. 2003). Οι ιοί των ανθρωπίνων θηλωμάτων είναι μικροί, χωρίς έλυτρο, ιοί διπλής έλικας DNA που μολύνουν διαφοροποιώντας τα επιθηλιακά κύτταρα του δέρματος και των βλεννογόνων (International Agency for Research on Cancer 2007).

Με βάση την ακολουθία του DNA του γονιδιώματος του ιού HPV, με ανοικτό πλαίσιο ανάγνωσης της σημαντικής πρωτεϊνικής δομής 1 (L1), οι ιοί των ανθρωπίνων θηλωμάτων διαχωρίζονται σε κατηγορίες (τα ομόλογα διαφέρουν περισσότερο από 10% από τον πιο γνωστό τύπο), υποκατηγορίες (διαφέρουν κατά 2-10%) και διακυμάνσεις (διαφοροποίηση μικρότερη από 2%) (de Villiers et al. 2004, International Agency for

Research on Cancer 2007). Μέχρι στιγμής έχουν αναγνωριστεί περισσότεροι από 130 τύποι HPV (International Agency for Research on Cancer 2005, Dillner et al. 2008b).

Μια ομάδα περίπου 40 μορφών του HPV μεταδίδονται μέσω σεξουαλικής επαφής και μολύνουν την περιοχή των γεννητικών οργάνων. Κάποιες από αυτές τις 40 μορφές χαρακτηρίζονται ως χαμηλού κινδύνου και κάποιες ως υψηλού κινδύνου. Μερικές μορφές του HPV και πιο συγκεκριμένα οι τύποι 6, 11, 40, 42, 43, 44, 55, 61, 70, 72, 81, 83, 84, 89 μπορούν να προκαλέσουν κονδυλώματα, που δεν είναι καρκινογόνα. Ωστόσο, άλλες μορφές του ιού που επίσης επηρεάζουν τα γεννητικά όργανα, δεν προκαλούν κανένα σύμπτωμα (de Villiers et al. 2004). Η εμμένουσα λοίμωξη με των υψηλής επικινδυνότητας υπότυπων του ιού HPV και πιο συγκεκριμένα τους τύπους 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 82, 85 έχουν την τάση να μην υποστρέφουν και να ενσωματώνονται στο ανθρώπινο γονιδίωμα (DNA) με αποτέλεσμα να οδηγούν αρχικά σε προκαρκινικές αλλοιώσεις, ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία τραχήλου (CIN), ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του αιδοίου (VIN), ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του πέους (PIN) και ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του πρωκτού (AIN). Αυτές είναι προ-καρκινικές δυσπλασίες και ενδέχεται να εξελιχθούν σε καρκίνο. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας για να δημιουργηθεί πρέπει πρώτα να υπάρχει μόλυνση από τον HPV (αυτό ισχύει σχεδόν σε όλες της περιπτώσεις) (Clifford et al. 2003, Muñoz et al. 2003).

Επιπρόσθετα τρεις ακόμη μορφές HPV ο 26, 53 και 66 χαρακτηρίζονται ως υψηλού κινδύνου (Muñoz *et al.* 2003). Οι τύποι 16 και 18 του HPV (Human Papilloma Virus) ευθύνονται για το 70% καρκίνου τραχήλου της μήτρας παγκοσμίως (Muñoz et al. 2004). Ο HPV 16 αναγνωρίζεται πιο συχνά στα πλακώδη καρκινώματα, ενώ ο 18 στα αδενοκαρκινώματα.

**Τα πλακώδη καρκινώματα** διακρίνονται σε κερατινοποιούμενα και μη κερατινοποιούμενα. Τα κερατινοποιούμενα καρκινώματα μπορεί να είναι υψηλής διαφοροποίησης ή μέτριας διαφοροποίησης και αποτελούνται από μεγάλα καρκινικά κύτταρα. Τα μη κερατινοποιούμενα καρκινώματα (χαμηλής διαφοροποίησης) μπορεί να αποτελούνται από μεγάλα ή μικρού τύπου κύτταρα.

**Τα αδενοκαρκινώματα** είναι λιγότερο συχνά. Αν και ο κάθε τύπος είναι ξεχωριστή ιστολογική οντότητα, δεν είναι σπάνιο το φαινόμενο δύο ή περισσότεροι ιστολογικοί τύποι αδενοκαρκινώματος να είναι παρόντες σε έναν όγκο. Η συχνή συνύπαρξη αδενικού και πλακώδους καρκινώματος υπονοεί την πιθανή κοινή

προέλευση από τα εφεδρικά κύτταρα του τραχήλου, καθώς και κοινή αιτιοπαθογένεια. Ο πιο συχνός τύπος αδenoκαρκινώματος στον τράχηλο της μήτρας είναι το βλεννώδες αδenoκαρκίνωμα ενδοτραχηλικού τύπου. Αναγνωρίζονται τρεις βαθμοί ενδοτραχηλικού καρκινώματος υψηλής διαφοροποίησης, μέτριας διαφοροποίησης και χαμηλής διαφοροποίησης που εξαρτώνται από τον βαθμό ομοιότητας του καρκινικού κυττάρου με το φυσιολογικό αδενικό κύτταρο του επιθηλίου του ενδοτραχήλου.

Το πλακώδες καρκίνωμα (το οποίο αποτελεί περίπου το 85% όλων των περιπτώσεων), το αδenoκαρκίνωμα (το οποίο αποτελεί περίπου το 10-12% όλων των περιπτώσεων) και οι άλλοι τύποι καρκινώματος π.χ. αδenoπλακώδες καρκίνωμα, αδenoκυστικό καρκίνωμα, μεταστατικό καρκίνωμα αποτελούν το υπόλοιπο 3-5% όλων των περιπτώσεων (Zielinski et al. 2003, International Agency for Research on Cancer 2005).

Το 1975 η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO) πρότεινε να χρησιμοποιείται ο όρος «καρκίνωμα *in situ*» για να περιγράψει αυτές τις αλλοιώσεις στις οποίες όλο το πάχος του επιθηλίου έχει αντικατασταθεί από αδιαφοροποίητα νεοπλασματικά κύτταρα. Η WHO επίσης πρότεινε να χρησιμοποιείται ο όρος «δυσπλασία» για τις νεοπλασματικές αλλοιώσεις του τραχήλου στις οποίες μόνο μέρος του πάχους του επιθηλίου έχει αντικατασταθεί από αδιαφοροποίητα νεοπλασματικά κύτταρα. Ήταν ευρέως αποδεκτό τότε ότι η δυσπλασία ήταν παθολογική κατάσταση που ήταν κλινικά διακριτή από το καρκίνωμα *in situ*, και δεν είχε δυνατότητα εξέλιξης προς κακοήθεια: επιπλέον ότι οι δυσπλασίες δεν χρειαζόνταν θεραπεία.

Αυτή η υπόθεση αμφισβητήθηκε από τον Richart ο οποίος στην συνέχεια εισήγαγε την έννοια ότι ή ήπια, η μέτρια και η σοβαρή δυσπλασία καθώς και το καρκίνωμα *in situ* είναι συνεχόμενες, και η μια αλλοίωση εξελίσσεται στην επόμενη. Εισήγαγε τον όρο Τραχηλική Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία (CIN) ως διακριτικό όρο που ενσωματώνει όλους τους βαθμούς δυσπλασίας συμπεριλαμβανομένου του καρκινώματος *in situ*.

Τρεις βαθμοί CIN αναγνωρίζονται πλέον: ο CIN1 ανταποκρίνεται στην ήπια δυσπλασία, ο CIN2 ανταποκρίνεται στην μέτρια δυσπλασία και ο CIN3 ανταποκρίνεται στην σοβαρή δυσπλασία και το καρκίνωμα *in situ*. Προοπτικές μελέτες υπέδειξαν ότι ο κίνδυνος της εξέλιξης του CIN σε διηθητικό καρκίνο

αυξάνεται με τον βαθμό της CIN αλλοίωσης. Έτσι η πιθανότητα της εξέλιξης είναι μεγαλύτερη σε γυναίκες με CIN3 και μικρότερη σε γυναίκες με CIN1.

Η ορολογία της WHO καθώς και η CIN ορολογία χρησιμοποιούνται σήμερα από τους παθολογοανατόμους για να περιγράψουν το προδιηθητικό πλακώδες καρκίνωμα. Το σύστημα Bethesda (TBS) έχει εισάγει τους όρους HSIL και LSIL για να περιγράψει τις CIN αλλοιώσεις.

Έχουν γίνει πολλές μελέτες για να προσδιορίσουν την αιτία ή τις αιτίες του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας τα τελευταία 50 χρόνια. Οι περισσότερες από τις μελέτες έχουν συγκρίνει γυναίκες με CIN ή διηθητικό καρκίνο με γυναίκες με φυσιολογικούς τραχήλους. Οι γυναίκες κατηγοριοποιούνται κατά ηλικία, τεκνοποίηση και κοινωνική κατάσταση, ώστε να αναγνωριστεί το αίτιο ή οι συνυπεύθυνοι παράγοντες για την ανάπτυξη της νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας. Παρά τις εκτεταμένες μελέτες, δεν αναδεικνύεται ένας παράγοντας ως η μοναδική αιτία της νόσου και είναι πολύ πιθανό ότι ένας αριθμός παραγόντων δρουν σε συνδυασμό. Αυτοί συμπεριλαμβάνουν την σεξουαλική συμπεριφορά, την χρήση αντισυλληπτικών, το κάπνισμα και την κατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος. Υπάρχει ισχυρή απόδειξη ότι ένας σεξουαλικά μεταδιδόμενος παράγοντας εμπλέκεται και ότι οι ιοί του ανθρώπινου θηλώματος είναι οι κύριοι ύποπτοι προς το παρόν (Rylander et al. 1994, Franco et al. 1995, Bosch et al. 1996, Dillner et al. 1999, Kjaer et al. 2001, Sellors et al. 2003, <http://www.eurocytology.eu>).

### **1.3. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**

#### **A. Παράγοντες υψηλού και μεσαίου κινδύνου**

Οι αιτίες που προκαλούν τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (KTM), όπως και σε πολλούς άλλους καρκίνους δεν είναι απόλυτα γνωστές. Όμως υπάρχουν ορισμένοι συσχετισμοί και ορισμένοι παράγοντες κινδύνου που φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση του καρκίνου αυτού και οι σημαντικότεροι από αυτούς είναι:

(α.) Μόλυνση από ιούς: Ο ιός των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων, γνωστός σαν Human Papilloma Virus ή HPV, θεωρείται σαν μια πιθανή αιτία του KTM. Συχνά



είναι ανιχνεύσιμος στον τράχηλο γυναικών που πάσχουν από τον καρκίνο αυτό. Υπάρχουν 80 τύποι του ιού HPV.

(β.) Σεξουαλική δραστηριότητα: Οι γυναίκες που ήταν σεξουαλικά δραστήριες σε μια νεαρή ηλικία και που είχαν πολλούς ερωτικούς συντρόφους έχουν περισσότερο κίνδυνο να παρουσιάσουν τον καρκίνο αυτό. Όσο νωρίτερα στην ηλικία αρχίσει την σεξουαλική δραστηριότητα μια γυναίκα τόσο περισσότερο είναι αυξημένος ο κίνδυνος της για την ασθένεια. Το ίδιο επίσης ισχύει με τον αριθμό των ερωτικών συντρόφων με αποτέλεσμα, αυτές με πολλούς ερωτικούς συντρόφους να έχουν περισσότερο κίνδυνο. Να σημειωθεί ότι ο καρκίνος αυτός είναι σπάνιος στις παρθένες. Πιστεύεται ότι ο αυξημένος κίνδυνος στις γυναίκες με πολλούς ερωτικούς συντρόφους και σε αυτές που αρχίζουν σε μικρή ηλικία το σεξ, έχει σχέση με την μόλυνση με τον ιό HPV.

(γ.) Ηλικία: Οι καρκίνοι που ανιχνεύονται επί του τραχήλου, οι οποίοι δεν έχουν εξαπλωθεί στα υπόλοιπα μέρη του σώματος είναι αυξημένοι στις ηλικίες από 20 έως 30 ετών. Μετά από τα 25, αυξάνονται ανάλογα με την ηλικία τα περιστατικά διεισδυτικού καρκίνου. Στις γυναίκες μαύρου χρώματος αυξάνονται περισσότερο.

(δ.) Κάπνισμα: Το κάπνισμα έχει την δυνατότητα να δημιουργεί χημικές ενώσεις οι οποίες προκαλούν βλάβες στα κύτταρα του τραχήλου με αποτέλεσμα να δημιουργούν ένα υπόστρωμα στο οποίο μπορεί να αναπτυχθεί ο ΚΤΜ.

(ε.) Τεστ Παπανικολάου: Οι γυναίκες που δεν έκαναν ποτέ τεστ Παπανικολάου ή δεν το κάνουν όσο θα έπρεπε, έχουν ψηλότερο κίνδυνο να παρουσιάσουν ΚΤΜ. Σε πολλές περιπτώσεις το τεστ μπορεί να ανιχνεύσει προκαρκινικές αλλοιώσεις. Υπάρχουν 3 ειδών αυξανόμενης σοβαρότητας αλλοιώσεις, CIN I, CIN II και CIN III.

(στ.) AIDS: Οι γυναίκες που πάσχουν από AIDS έχουν αυξημένες πιθανότητες να παρουσιάσουν ΚΤΜ.

(ζ.) Λοίμωξη από γλαμύδια

(η.) Κακή διατροφή

(θ.) Ανοσοκαταστολή μετά από μεταμόσχευση οργάνου

(ι.) Λήψη του φαρμάκου διαιθυλοστυλβεστρόλη από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Αντσακλής 2008).

## **B. Παράγοντες που μειώνουν τον κίνδυνο**

(α.) Η χρήση αντισυλληπτικών χαπιών για μεγάλο χρονικό διάστημα στις γυναίκες με ανωορρεκτικούς κύκλους.

(β.) Η άσκηση και η υγιεινή διατροφή.

(γ.) Η αποφυγή της παχυσαρκίας.

(δ.) Η αντιμετώπισή του διαβήτη.

## **1.4. ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ**

### **1.4.1. ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ**

Ιστολογικά τα καρκινώματα του τραχήλου της μήτρας διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: τα επιδερμοειδή ή πλακώδη καρκινώματα και τα αδενοκαρκινώματα. Τα επιδερμοειδή ή πλακώδη καρκινώματα αποτελούν τον πιο συχνό ιστολογικό τύπο καρκινώματος του τραχήλου της μήτρας, σε ποσοστό που ανέρχεται περίπου σε 90-95% των περιπτώσεων. Τα αδενοκαρκινώματα αποτελούν το 4-8% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Συνήθως έχουν χειρότερη πρόγνωση από τα επιδερμοειδή ή πλακώδη καρκινώματα.

Οι καρκίνοι του τραχήλου ταξινομούνται με βάση τα κύτταρα από τα οποία προέρχονται: το 80% αποτελούνται από ακανθοκυτταρικά καρκινώματα τα οποία προέρχονται από τα επιφανειακά επιθηλιακά κύτταρα ενώ περίπου το 15% των καρκίνων αποτελείται από αδενοκαρκινώματα που προέρχονται αντίθετα από τους αδένες του τραχήλου. Τέλος το 3 με 5% των καρκίνων του τραχήλου έχει μικτή προέλευση, αναφερόμαστε οπότε σε αδενολεπιδοηδές καρκίνωμα (Πόντης 1997).

### **1.4.2. ΤΡΟΠΟΣ ΕΞΑΠΛΩΣΗΣ**

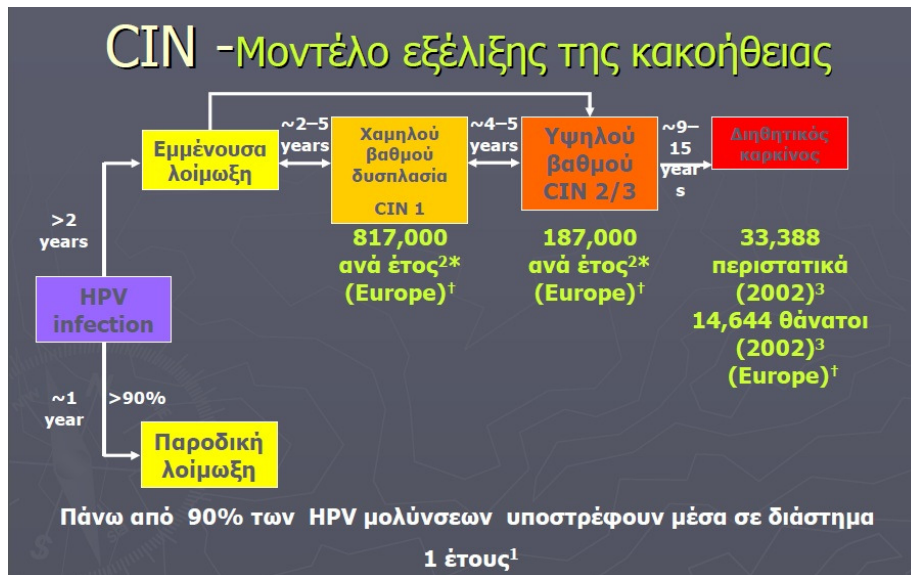
Οι διάφοροι τύποι του ιού HPV, μεταδίδονται με την τριβή προσβεβλημένου επιθηλίου με επιθήλιο και ο καθένας από αυτούς έχει περιοχή προτίμησης που

παρουσιάζεται ή που παραμένει σε λανθάνουσα μορφή. Ο ΚΤΜ εκδηλώνεται όταν κύτταρα του τραχήλου αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται αναρχικά και δημιουργούν ένα νέο ιστό, ένα όγκο στην περιοχή. Μπορεί να δημιουργηθεί στην περιοχή αυτή είτε ένας κακοήθης είτε ένας καλοήθης όγκος. Οι συχνότερες μορφές ΚΤΜ είναι ο επιθηλιακός καρκίνος (90% των περιπτώσεων) που αναπτύσσεται στο έξω μέρος του τραχήλου και το αδenoκαρκίνωμα (10% των περιπτώσεων) που εμφανίζεται στο εσωτερικό μέρος του τραχηλικού καναλιού (ενδοτράχηλος).

### **1.4.3. ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ**

Ο HPV είναι ιός που εισέρχεται στα κύτταρα του τραχήλου. Αν καταφέρει να κρυφτεί από το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού, τότε αντί να αντιμετωπιστεί η λοίμωξη και να θεραπευθεί μόνη της, ο ιός παραμένει στα κύτταρα του τραχήλου. Αυτό ονομάζεται εμμένουσα λοίμωξη. Σταδιακά οι αλλοιώσεις γίνονται βαρύτερες και τελικά (συνήθως μετά από 10 με 20 χρόνια) μπορεί να εξελιχθούν σε καρκίνο. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις η ασθένεια μπορεί να εξελιχθεί πιο γρήγορα.

Η πραγματική εξέλιξη του καρκίνου του τραχήλου είναι μία πολύπλοκη διαδικασία, η οποία είναι αρκετά ασαφής ακόμα. Ωστόσο, είναι γνωστό ότι ο εκ των πλακωδών κυττάρων καρκίνος του τραχήλου αναπτύσσεται μέσα από προκαρκινικά στάδια (δυσπλαστικές βλάβες) όπου προηγείται μια εμμένουσα λοίμωξη υψηλού κινδύνου HPV (Koutsky et al. 1992, Ho et al. 1995, Remmink et al. 1995, Ho et al. 1998b, Nobbenhuis et al. 1999, Wallin et al. 1999, Schlecht et al. 2001). Έτσι, ο καρκίνος του τραχήλου θεωρείται γενικά ως μια σπάνια μακροπρόθεσμη συνέπεια ενός κοινού σεξουαλικά μεταδιδόμενου νοσήματος με τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων.



**Εικόνα 3 :** Απεικόνιση της εξέλιξης της κακοήθειας.

Μελέτες της φυσικής ιστορίας και εξέλιξης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας έχουν δείξει ότι πριν την ανάπτυξη του διηθητικού καρκινώματος, μεσολαβούν κάποια προκαρκινωματώδη στάδια, δηλαδή προϋπάρχουσες αλλοιώσεις του επιθηλίου του τραχήλου, οι οποίες μπορεί να είναι του τύπου του ενδοεπιθηλιακού καρκινώματος (γνωστού παγκόσμια ως *in situ* ή προδιηθητικού ή Σταδίου 0 κλινικά), ή μπορεί να είναι του τύπου επιθηλιακών αλλοιώσεων, με μικρότερους βαθμούς ιστολογικών ανωμαλιών, τις γνωστές ως *δυσπλασίες*.

Οι αλλοιώσεις αυτές εμφανίζονται σε νεαρής ηλικίας γυναίκες, συχνότερα στις ηλικίες από 20-35 χρονών και έχουν μια μακροχρόνια πορεία μέχρι και 20 χρόνια πριν μεταβληθούν σε έναν αληθινό καρκίνο. Όλες αυτές οι ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις (*δυσπλασίες*) δεν προκαλούν συμπτώματα ή κάποια ειδική βλάβη του τραχήλου που να φαίνεται με γυμνό οφθαλμό. Αυτές οι βλάβες του επιθηλίου, μπορεί αυτόματα να υποχωρήσουν, να παραμείνουν σαν προκαρκινωματώδεις εφ' όρου ζωής, μπορεί όμως να μεταβληθούν σε πραγματικό διηθητικό καρκίνο με όλες τις κακές επιπτώσεις του καρκίνου στη ζωή του ανθρώπου.

Εξάλλου θα πρέπει εδώ να σημειωθεί ότι μερικές από αυτές τις βλάβες δεν είναι πράγματι νεοπλασματικές, αλλά αντανακλούν μια μη ειδική αντίδραση του επιθηλίου σε χρόνια ερεθισμό ή φλεγμονή, μιμούνται όμως μορφολογικά τις βλάβες καθαρά νεοπλασματικής φύσης. Επειδή δεν μπορούμε να προβλέψουμε την έκβαση και τη

βιολογική συμπεριφορά σε κάθε μεμονωμένη περίπτωση με μορφολογικά κριτήρια, σε όλες τις γυναίκες με κυτταρολογικά ευρήματα δυσπλασίας συστήνουμε τον κατάλληλο τρόπο παρακολούθησης και θεραπείας.

## **1.5. Ο ΙΟΣ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΘΗΛΩΜΑΤΩΝ (HPV)**

Ο ιός HPV προκαλεί πάνω από το 99% των περιστατικών καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και σε αντίθεση με ότι πιστεύει πολύς κόσμος, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας δεν είναι κληρονομικός. Για την ακρίβεια, οι επιστήμονες έχουν αποδείξει ότι προκαλείται από κάποιους τύπους ενός ιού που ονομάζεται ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων ή αλλιώς με τα αρχικά HPV. Υπάρχουν περίπου 100 τύποι του ιού αυτού. Οι περισσότεροι είναι τύποι χαμηλού κινδύνου που δεν προκαλούν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Ωστόσο, υπάρχουν και τύποι υψηλού κινδύνου που μπορεί να προκαλέσουν την εμφάνιση παθολογικών κυττάρων στον τράχηλο της γυναίκας και τελικά, αν δεν θεραπευτούν, μπορεί να οδηγήσουν σε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Είναι όμως σημαντικό να θυμάστε ότι ο ιός αυτός είναι πολύ διαδεδομένος και μπορεί πολύ εύκολα να μεταδοθεί από άνθρωπο σε άνθρωπο. Ουσιαστικά, έως και το 80% των γυναικών που υπήρξαν σεξουαλικά ενεργές είναι πιθανό να έχουν μολυνθεί από τον ιό σε κάποια στιγμή της ζωής τους (Φωτίου 2009). Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV), είναι ένας σεξουαλικά μεταδιδόμενος ιός που βρίσκεται σε άνδρες και γυναίκες και προκαλεί κάποιες φορές αλλοιώσεις στο γεννητικό τους σύστημα. Έχουν ανιχνευθεί και τυποποιηθεί πάνω από 200 ορότυποι του ιού HPV. Θεωρείται πλέον αιτιολογικός παράγοντας κινδύνου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας αν και όλες οι γυναίκες με HPV λοίμωξη δεν θα αναπτύξουν καρκίνο. Προσβάλλει συνήθως άτομα νεαρής ηλικίας, ενώ η διάδοση του ιού είναι τόσο ραγδαία ώστε η πιθανότητα μια σεξουαλικά ενεργής γυναίκα μέχρι 30 ετών να προσβληθεί από τη λοίμωξη είναι έως και 70%. Είναι ίσως το πιο κοινό σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα στην Αμερική, με 5,5 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις ανά έτος. Οι περισσότεροι σεξουαλικά ενεργείς ενήλικοι θα μολυνθούν από τον ιό κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Ο HPV έχει θεωρηθεί ως ο πρώτος πιστοποιημένος ιός που ευθύνεται για την ανάπτυξη καρκίνου στον άνθρωπο. Σε πρακτικό επίπεδο αυτό σημαίνει ότι για να αναπτυχθεί καρκίνος του τραχήλου της

μήτρας, προηγείται λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV). Ο ιός ανιχνεύεται σε πάνω από 99% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (Γεωργιόπουλος 1999). Ο ιός HPV προκαλεί καρκίνο στον τράχηλο μέσω της παραγωγής ειδικών πρωτεϊνών οι οποίες εμποδίζουν την κανονική λειτουργία των κυττάρων του τραχήλου. Εντούτοις οι πλειοψηφία των HPV λοιμώξεων υποχωρούν αυτόματα χωρίς παρενέργειες. Οι λόγοι που μόνο κάποιες λοιμώξεις προχωρούν και προκαλούν καρκίνο δεν είναι επί του παρόντος γνωστοί.

Ως σήμερα έχουν περιγραφεί περίπου 100 διαφορετικά στελέχη του HPV, τα οποία διαφέρουν ελαφρώς μεταξύ τους ως προς τη γενετική τους δομή. Τα 30 στελέχη έχουν εντοπισθεί στα επιθήλια ή στο δέρμα της πρωκτογεννητικής περιοχής στον άνδρα και τη γυναίκα, ενώ τα άλλα στελέχη προσβάλλουν συνήθως το δέρμα σε άλλες περιοχές του σώματος, τα επιθήλια στη στοματική κοιλότητα και το ανώτερο αναπνευστικό και σπανίως άλλους ιστούς (Κρέτσας 1998).

Ορισμένα στελέχη (π.χ., 6, 11, 42, 43, 44) προκαλούν συνήθως τα γνωστά κονδυλώματα, τα οποία είναι καλοήθεις αλλοιώσεις. Παράλληλα τα στελέχη αυτά συσχετίζονται, σχετικά σπανίως, με την εμφάνιση νεοπλασματικών αλλοιώσεων και γι' αυτό αναφέρονται ως στελέχη χαμηλού κινδύνου.

Αντιθέτως, άλλα στελέχη ( 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 68, 73, 82) θεωρούνται υπεύθυνα για την εκδήλωση προκαρκινικών και καρκινικών αλλοιώσεων και γι' αυτό καταγράφονται στην περιοχή υψηλού κινδύνου (Philip et al 2007). Εάν η εξέταση με το κολποσκόπιο καταδείξει την ύπαρξη ιογενών αλλοιώσεων, πιθανότατα να υποβληθεί το άτομο σε θεραπεία με λέιζερ η οποία θα αναστείλει την εξέλιξη της νόσου. Ωστόσο, εάν η διάγνωση αφορά σε δυσπλασία, θα χρειαστεί ειδική θεραπευτική αγωγή (Παπαθανασίου 1998). Ο κύριος τρόπος μετάδοσης του ιού είναι η χωρίς προφυλακτικό, σεξουαλική επαφή. Πιθανότητα μετάδοσης του ιού υπάρχει και από τη μητέρα στο νεογνό κατά τον φυσιολογικό τοκετό. Επίσης είναι υπό διερεύνηση και άλλοι τρόποι μετάδοσης του ιού. Οι περισσότερες γυναίκες μολύνονται από τον ιό τα πρώτα χρόνια της σεξουαλικής τους ζωής. Ο χρόνος εξέλιξης μιας τραχηλικής βλάβης, με ελάχιστες εξαιρέσεις, έχει υπολογισθεί σε 10-15 χρόνια, κατά τη διάρκεια των οποίων η νόσος μπορεί να διαγνωσθεί και να αντιμετωπισθεί αποτελεσματικά.

Οι ορότυποι του HPV διακρίνονται σε υψηλού κινδύνου ή ογκογόνοι, χαμηλού κινδύνου και ενδιάμεσου κινδύνου. Για την εκδήλωση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας εκτός από την λοίμωξη από υψηλού κινδύνου HPV στελέχη,

σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν και άλλοι παράγοντες όπως η σεξουαλική συμπεριφορά, η μη χρήση προφυλακτικού, το κάπνισμα, και η παρουσία και άλλων σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων. Επιπλέον επιβαρυντικοί παράγοντες, οι οποίοι όμως δεν επιδέχονται ιδιαίτερας ιατρικής παρέμβασης, είναι η συνύπαρξη πολλαπλών διαφορετικών οροτύπων του ιού και το ικό φορτίο (Ρούπα 2006).

Τα τελευταία 15 χρόνια, μετά την συσχέτιση μεταξύ του HPV και του τραχηλικού καρκίνου, άρχισαν να γίνονται ευρείες μελέτες για την ανεύρεση εμβολίου ενάντια στον ιό. Ο στόχος του εμβολίου είναι τόσο η προφύλαξη, όσο και η θεραπεία. Βέβαια, παρουσιάζονται αρκετά προβλήματα, όπως το γεγονός ότι υπάρχουν πολυάριθμοι ορότυποι του ιού που πρέπει να συμπεριληφθούν, γεγονός που αυξάνει κατά πολύ το κόστος παρασκευής του εμβολίου. Δεν υπάρχει ιδιαίτερα μεγάλη ευαισθητοποίηση του πληθυσμού ως προς τον ιό και αυτό οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι οι άνδρες σπάνια αναπτύσσουν ορισμένες ασθένειες που σχετίζονται με τον HPV (π.χ καρκίνο του πέους και του πρωκτού).

Από το 2002 έχει ξεκινήσει η εφαρμογή εμβολίων για την πρόληψη της λοίμωξης από τον HPV. Τα εμβόλια αυτά περιέχουν πρωτεΐνες του ιού που προκαλούν τη δημιουργία ειδικών αντισωμάτων. Διατίθενται ήδη δύο εμβόλια από τα οποία επέρχεται ανοσοποίηση σε 2 (16, 18) ή 4 τύπους του HPV (6, 11, 16 και 18), οι οποίοι ευθύνονται για το 70 % περίπου των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Τα εμβόλια χορηγούνται σε 3 δόσεις εντός 6 μηνών, στις ηλικίες από 12 έως 26 ετών. Σε μελέτη 575 κηδεμόνων εφήβων που έγινε στις ΗΠΑ, αρχικά το 55% τοποθετήθηκε υπέρ του εμβολιασμού, ενώ μετά από βραχεία ενημέρωση το ποσοστό αυξήθηκε σε 75%, γεγονός που αναδεικνύει την ανάγκη για ενημέρωση εφήβων και νέων σχετικά με την μεγάλη σημαντικότητα της HPV λοίμωξης και της συσχέτισής της με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και των γεννητικών κονδυλωμάτων. Στις 23 Ιανουαρίου 2008 η Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών ενέταξε τα 2 εμβόλια στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών: υποχρεωτικός εμβολιασμός στα κορίτσια ηλικιών 12-15 ετών και εμβολιασμός για τις ηλικίες 16-26 για όποιες δεν εμβολιάστηκαν στη συνιστώμενη ηλικία (<http://www.mastologos.gr/articles/uterus-cancer>).

## **1.6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ**

Το 1/4 μόνο των περιπτώσεων καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας μπορεί να διαγνωστεί έγκαιρα αλλά είναι δυνατό να διαγνωστούν προκαρκινικές αλλαγές στα κύτταρα του τραχήλου (δυσπλασίες) πολύ πριν αυτές προχωρήσουν και γίνουν καρκίνος. Ο καρκίνος του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας είναι δυνατό να ανιχνευθεί με τη φυσική εξέταση και επιβεβαιώνεται με εργαστηριακές, απεικονιστικές και ειδικές διαγνωστικές εξετάσεις, που παρατίθενται κατωτέρω.

### **1.6.1. ΦΥΣΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ**

Τα συμπτώματα του καρκίνου της μήτρας είναι λίγο πολύ παρόμοια: ανώμαλη αιμορραγία, άφθονες κοιλικές απώλειες συχνά δύσσοσμες, πόνοι στη χαμηλή κοιλία ή στη μέση, αίμα στα ούρα και πόνος κατά τη διάρκεια της ούρησης. Η κλινική εξέταση μπορεί να δώσει ενδείξεις για την ύπαρξη καρκίνου τόσο κατά την επισκόπηση όσο και κατά την ψηλάφηση του τραχήλου. Ο καρκίνος του τραχήλου μπορεί να εμφανίζεται με τη μορφή εξωφυτικής διόγκωσης μερικές φορές εξελκωμένης ή νεκρωτικής ή με τη μορφή μόνο διηθητικής βλάβης ή έλκους με επηρεασμένα χείλη. Βλάβες του ενδοτράχηλου μπορεί να μην είναι ορατές, αν και ο τράχηλος τείνει να παίρνει βαρελοειδή μορφή. Εάν υπάρχει επέκταση προς τους κοιλικούς θόλους, αυτή θα γίνει ορατή κατά την επισκόπηση, ενώ κατά την ψηλάφηση διαπιστώνεται σκληρία.

### **1.6.2. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ**

Το αντιγόνο επιδερμοειδούς καρκινώματος (SCC) αποτελεί χρήσιμο δείκτη παρακολούθησης και ανίχνευσης της υποτροπής του επιδερμοειδούς καρκινώματος του τραχήλου της μήτρας, της κεφαλής και του τραχήλου, του πνεύμονα, του οισοφάγου και του δέρματος. Η συγκέντρωσή του στον ορό είναι κάτω του 2 ng/ml. Ωστόσο, δεν βοηθάει ιδιαίτερα στη διάγνωση των αρχικών βλαβών.



### 1.6.3. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΓΙΑ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Χρησιμοποιείται ο διακολπικός υπέρηχος για να δει ο γιατρός τα αναπαραγωγικά όργανα, συμπεριλαμβανομένου της μήτρας, των ωοθηκών και του τραχήλου, ώστε να ελέγξει τυχόν μεταστάσεις του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στις περιοχές αυτές. Κατά τη διάρκεια του κολπικού υπέρηχου γίνεται εισαγωγή ενός αποστειρωμένου σωληνοειδή αισθητήρα υπερήχων στον κόλπο της γυναίκας. Ο αισθητήρας μπορεί να περιστρέφεται ελαφρά έτσι ώστε να υπάρχει η δυνατότητα απεικόνισης λεπτομερών εικόνων της μήτρας και των ωοθηκών. Για να εξασφαλισθεί η προστασία του ατόμου που υποβάλλεται στην εξέταση, ο αισθητήρας είναι πλήρως καλυμμένος με ένα προφυλακτικό με λιπαντικό. Κατά τη διάρκεια της εξέτασης η ασθενής βρίσκεται ξαπλωμένη σε ύπτια θέση. Στην συνέχεια εισάγεται προσεκτικά ο αισθητήρας υπερήχων στον κόλπο φροντίζοντας να βρίσκεται έξω από τον τράχηλο της μήτρας.

### 1.6.4. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

**1.Τεστ Παπανικολάου.** Το τεστ Παπανικολάου (Pap Test) είναι μια προληπτική δοκιμασία ελέγχου που ανιχνεύει με επιτυχία κύτταρα ενδεικτικά καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ή κύτταρα που μπορεί μελλοντικά να εξελιχθούν σε καρκινικά κύτταρα. Εφευρέθηκε από τον Έλληνα Γεώργιο Παπανικολάου πριν από 50 χρόνια και ουσιαστικά δεν έχει αλλάξει από τότε. Τακτικά τεστ Παπανικολάου συμβάλλουν στην πρόληψη του καρκίνου της μήτρας. Τα κύτταρα του τράχηλου της μήτρας μπορεί να εξελίσσονται χωρίς να υπάρχουν συμπτώματα ή πόνος. Ακόμα και μικρές αλλοιώσεις στα κύτταρα μπορούν να εξελιχθούν σε καρκίνο αν δεν αντιμετωπιστούν με θεραπεία. Επίσης με το Pap Test ελέγχεται η ορμονική λειτουργία όπως και η χορήγηση ορμονικών σκευασμάτων. Τέλος ανιχνεύονται φλεγμονές του κόλπου ή του τραχήλου (κολπίτιδες, τραχηλίτιδες) καθώς και οι αιτιολογικοί τους παράγοντες (μικρόβια, μύκητες, τριχομονάδες, ιοί κ.ά.) Ο γιατρός που κάνει το Pap Test ξύνει κύτταρα από τον τράχηλο της μήτρας με την βοήθεια μίας μικρής σπάτουλας και μίας βούρτσας. Τα κύτταρα επαλείφονται σε μία γυάλινη πλάκα την οποία και στέλνει στο εργαστήριο για μικροσκοπική εξέταση. Ένα επίχρισμα Παπανικολάου που έχει ληφθεί σωστά, μπορεί να οδηγήσει στη διάγνωση

του καρκινώματος του τραχήλου της μήτρας σε περίπου 95% των περιπτώσεων. Εάν το τεστ είναι θετικό, τότε μας δείχνει την ανάγκη για μια βιοψία. Το Pap Test είναι απαραίτητο και μετά την εγκυμοσύνη. Καλό είναι, δύο μήνες μετά από το τέλος της εγκυμοσύνης, να εκτελείται πάλι το τεστ Παπανικολάου, έτσι ώστε να υπάρχει ένας καλός έλεγχος της κατάστασης του τραχήλου της μήτρας.

**2. Λήψη κολπικών εκκρίσεων:** Είναι μία άλλη μέθοδος συλλογής κυττάρων και είναι παρόμοια με τη λήψη επιχρίσματος. Τα κύτταρα συλλέγονται με ειδική βούρτσα και τοποθετούνται μέσα σε υγρό για τη μεταφορά τους στο χημείο. Στο χημείο τα κύτταρα τοποθετούνται πάνω σε γυάλινα πλακάκια και εξετάζονται κάτω από το μικροσκόπιο.

**3.Κολποσκόπηση:** Αποτελεί απλή, μη επεμβατική και σύντομη στην διενέργειά της εξέταση, με την οποία επισκοπείται ο τράχηλος υπό μεγέθυνση με την βοήθεια ειδικού μικροσκοπίου. Η επίθεση του τραχηλικού επιθηλίου με διάλυμα οξεικού οξέος 3%-5% προκαλεί τήξη των πρωτεϊνών του πυρήνα των κυττάρων και έτσι, στις περιοχές όπου υπάρχει αλλοιωμένο επιθήλιο και όπου κατά κανόνα αυτό είναι υπερπλαστικό, εμφανίζεται λευκάζουσα απόχρωση. Η ύπαρξη υπερπλαστικών αγγείων του στρώματος δίνει επιφανειακά την εικόνα διάστιξης ή μωσαϊκού (το φυσιολογικό επιθήλιο διατηρεί την ερυθρά ομαλή εμφάνισή του και μετά την δράση του οξεικού οξέος). Ιδιαίτερης σημασίας είναι η ανεύρεση ατύπων αγγείων στο τραχηλικό επιθήλιο. Η επίθεση με διάλυμα Lugol (δοκιμασία κατά Schiller) προκαλεί στο φυσιολογικό επιθήλιο μία έντονη φαιά χρώση. Η κολποσκόπηση θεωρείται ικανοποιητική, όταν το σύνολο της ζώνης μετάπτωσης είναι ορατό. Αντίθετα, εάν μέρος αυτής της ζώνης ευρίσκεται στο βάθος του ενδοτραχηλικού αυλού και δεν είναι δυνατή η δια του κολποσκοπίου επισκόπησή του, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή ως προς την συνολική εκτίμηση του κινδύνου. Η ύπαρξη ψευδώς αρνητικών και ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων τόσο της κυτταρολογικής όσο και της κολποσκοπικής εξέτασης καθιστούν επιβεβλημένη την διενέργεια, αν είναι δυνατόν, και των δύο μεθόδων, ως συμπληρωματικών η μία της άλλης. Ο περιορισμός μόνο στην κυτταρολογική εξέταση έδειξε στο παρελθόν ότι έχει μερικές φορές ως αποτέλεσμα (λόγω ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων) την εξέλιξη ενός αδιάγνωστου τραχηλικού καρκίνου. Από την άλλη πλευρά, η διενέργεια κολποσκόπησης είναι δυνατόν να εφαρμοσθεί ως μέθοδος μαζικού ελέγχου σε πληθυσμιακό επίπεδο. Τελευταία συζητείται και η εξ' αρχής ανίχνευση του HPV-DNA των ογκογόνων τύπων του ιού

ως μέθοδος μαζικού προληπτικού ελέγχου των γυναικών με στόχο την αναγνώριση των γυναικών υψηλού κινδύνου. Παρόλα τα ανωτέρω, η ιστολογική εξέταση βιοψιών υπό κολποσκοπικό έλεγχο ήταν και παραμένει η ‘‘χρυσή αρχή’’ (gold standard) της διάγνωσης όλων των αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας.

**4. Μεγάλη αγγυλωτή χειρουργική αφαίρεση της εξαλλαγμένης ζώνης (large loop of the transformation zone):** Αυτός ο χειρισμός γίνεται για να αφαιρεθεί από τον τράχηλο η περιοχή που εμπεριέχει τα ανώμαλα κύτταρα (εξαλλαγμένη ζώνη) και να εξεταστούν κάτω από το μικροσκόπιο. Η αφαίρεση γίνεται με τοπική αναισθησία και κάποιες γυναίκες αναφέρουν το αίσθημα ελάχιστου πόνου. Μετά την εξέταση συστήνεται η αποχή από σεξουαλικές δραστηριότητες καθώς και η χρήση ταμπόν για λίγο χρονικό διάστημα. Η παρουσία ελάχιστου αίματος από τον κόλπο για μερικές ημέρες θεωρείται φυσιολογική.

**5. Κωνοειδής βιοψία:** Ο γιατρός αφαιρεί ένα κωνοειδές κομμάτι του τραχήλου. Παλιότερα γινόταν με νυστέρι, νάρκωση και ράμματα. Αυτός ο τρόπος πλέον έχει εγκαταλειφθεί γιατί είχε πολλές παρενέργειες. Σήμερα η κωνοειδής εκτομή γίνεται με Laser ή με LLETZ, μέθοδοι και οι δύο που δεν απαιτούν νάρκωση, ούτε ράμματα.

**6. Laser:** Στη διαδικασία αυτή η ακτίνα Laser χρησιμοποιείται για να εξαχνώσει τα άτυπα κύτταρα. Η θεραπεία μπορεί να πραγματοποιηθεί στα εξωτερικά ιατρεία νοσοκομειακών μονάδων αλλά και σε ιδιωτικό επίπεδο, με χρήση γενικής ή τοπικής αναισθησίας.

**7. Αγκύλη διαθερμίας:** Η χρήση της αγκύλης διαθερμίας είναι η πιο συχνή και απλή μέθοδος θεραπείας σήμερα (επίσης ονομάζεται LEEP ή LLETZ). Η μέθοδος χρησιμοποιεί μία μεταλλική αγκύλη που θερμαίνεται με χρήση ηλεκτρισμού, ώστε να αποκόψει τον άτυπο τραχηλικό ιστό. Η θεραπεία μπορεί να πραγματοποιηθεί στα εξωτερικά ιατρεία νοσοκομειακών μονάδων αλλά και σε ιδιωτικό επίπεδο, με χρήση γενικής ή τοπικής αναισθησίας.

**8. HPV-test (Ανίχνευση και τυποποίηση του HPV-DNA):** Όπως ήδη αναφέρθηκε, η αναγνώριση της αιτιολογικής δράσης του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων στη διαδικασία καρκινογένεσης στον τράχηλο της μήτρας και η πιστοποίηση του ογκογόνου δυναμικού ορισμένων μόνο τύπων του ιού αυτού

οδήγησε, όπως ήταν επόμενο, στον έλεγχο ύπαρξης του ιού και ιδιαίτερα της ύπαρξης των ογκογόνων τύπων του σε σειρά περιπτώσεων με προ-καρκινικές και καρκινικές αλλοιώσεις του τραχήλου (Koutsky et al. 1992, Oestor 1993, Agorastos 1995). Στόχος των πολυάριθμων αυτών μελετών κατά την τελευταία δεκαετία ήταν η αναζήτηση του κατά πόσον η ανίχνευση ή μη των ειδικών για κάθε τύπο περιοχών του HPV-DNA μπορούσε να συσχετισθεί αφενός με τη βαρύτητα της υπάρχουσας αλλοίωσης και αφετέρου με την πρόγνωση της νόσου, γεγονός το οποίο ελέγχθηκε με μακροχρόνια παρακολούθηση των περιπτώσεων αυτών (Syrjaenen et al. 1996). Οι μέθοδοι αυτές ελέγχου του HPV-DNA βασίστηκαν σε ειδικές εξεταστικές τεχνικές της μοριακής βιολογίας, όπως southern blotting, dot blotting, in situ υβριδισμό, PCR, PCR ανάστροφης μεταγραφής (RT-PCR), SHARP (είδος PCR) και hybride capture™ (HCS) (Lorincz et. al. 1990, 1996, 1997, Αγοραστός & Παπανικολάου 1990, Lambropoulos et al. 1994, Manos et al. 1997). Η τελευταία μάλιστα μέθοδος (Digene Corporation, Silver Spring, Maryland, USA), σχετικά απλή, σύντομη, με λιγότερο κόστος, με μεγαλύτερη εξειδίκευση και μικρότερη ευαισθησία από την PCR (γεγονός επιθυμητό στην περίπτωση αυτή, λόγω του γνωστού προβλήματος των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων της τελευταίας), άρχισε πρόσφατα να εφαρμόζεται και για κλινικούς σκοπούς στις ΗΠΑ σε περιπτώσεις όπου υπάρχει ένδειξη, με βάση τα αποτελέσματα της κυτταρολογικής εξέτασης του τραχήλου. Πλεονέκτημα της μεθόδου αυτής, και μάλιστα της λεγόμενης 2ης γενιάς hybride capture (hybride capture microplate [HCM]), που ανιχνεύει ένα σύνολο (“cocktail”) 13 ογκογόνων HPV-τύπων (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 και 68), είναι η δυνατότητα και της ποσοτικής εκτίμησης του ιικού φορτίου στο κυτταρικό υλικό της βλάβης (η μέθοδος είναι σε θέση να ανιχνεύσει 1000 HPV γονιδιώματα ανά αντίδραση) (Lorincz 1997). Παρ’ όλα αυτά, άλλοι συγγραφείς προτιμούν τη λεγόμενη ποσοτική PCR για την εφαρμογή του HPV-test, λόγω της μεγαλύτερης της ευαισθησίας (Jakobs et al. 1996, Meijer et al. 1997). Η ανίχνευση κατ’ ουσία μόνον των ογκογόνων τύπων του HPV (η παρουσία των μη ογκογόνων τύπων δεν επιβαρύνει κατά πολύ την πρόγνωση μιας ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης) έχει εισαχθεί ήδη σε πολλούς αλγόριθμους διαγνωστικής προσέγγισης των αλλοιώσεων του τραχηλικού επιθηλίου, κατά κανόνα δε η εφαρμογή αυτού του HPV-test αφορά μόνο σε περιπτώσεις χαμηλού βαθμού (κυτταρολογικών) αλλοιώσεων (οι υψηλού βαθμού [κυτταρολογικές] αλλοιώσεις πρέπει, όπως αναφέρθηκε, να αντιμετωπιστούν θεραπευτικά, ανεξάρτητα της ύπαρξης ή μη ογκογόνων HPV-τύπων - αν και αυτή

θεωρείται πλέον δεδομένη -). Σε χαμηλού βαθμού (κυτταρολογικές) αλλοιώσεις ο χρόνος της εφαρμογής του HPV-test διαφοροποιείται και πάλι ανάλογα με το αν επί μη φυσιολογικού τεστ Παπανικολάου ή και ως εξέταση ρουτίνας εφαρμόζεται άμεσα κολποσκόπηση (“ευρωπαϊκή/λατινοαμερικανική σχολή”) ή εάν η κολποσκόπηση είναι η εξέταση της οποίας ο αριθμός εφαρμογών πρέπει να διατηρηθεί όσο το δυνατόν χαμηλότερος (“βορειοαμερικανική/βρετανική σχολή”). Σύμφωνα με την τελευταία αυτή άποψη (Wright et al. 1995, Cox et al. 1995, Lorincz 1996, Ferenczy 1997a) σε όλες τις γυναίκες με χαμηλού βαθμού ευρήματα στο επαναληπτικό Pap-test (μετά 6μηνο από το αρχικό) πρέπει να διενεργείται το HPV-test. Επί θετικού HPV-test μόνον οι γυναίκες με ηλικία άνω των 25 (30) ετών ή γυναίκες υψηλού κινδύνου κάθε ηλικίας θα πρέπει να παραπέμπονται προς κολποσκόπηση (η περαιτέρω αντιμετώπιση [παρακολούθηση ή θεραπεία] θα είναι ανάλογη με τα κολποσκοπικά ευρήματα και σύμφωνα με όσα έχουν προηγουμένως αναφερθεί). Σε περίπτωση επαναληπτικού Pap-test με χαμηλού βαθμού ευρήματα και αρνητικό HPV-test θα επαναληφθούν και οι δύο εξετάσεις σε 6 μήνες και αν η μία ή και οι δύο αποβούν θετικές θα παραπεμφθεί η γυναίκα προς κολποσκόπηση (αν αποβούν και οι δύο αρνητικές η επανεξέταση της γυναίκας με Pap-test θα γίνει σε 2 χρόνια) Η ευαισθησία του συνδυασμού Pap-test και HPV-test για την αναγνώριση υψηλού βαθμού τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών βλαβών σε γυναίκες με χαμηλού βαθμού αλλοιώσεις στο τεστ Παπανικολάου ανέρχεται σύμφωνα με τελευταίες αμερικανικές μελέτες στο 95-100% (Wright et al. 1995, Cox et al. 1995, Hatch et al. 1995, Lorincz 1996, Hall et al. 1996, Ferenczy 1997a) και σύμφωνα με βρετανική μελέτη στο 91% (Mould & Singer 1997a). Παράλληλα, σύμφωνα με τους ίδιους συγγραφείς, η ανεύρεση αρνητικού (εντός φυσιολογικών ορίων) Pap-test και αρνητικού HPV-test κατά την παρακολούθηση (follow-up) είναι σε θέση να αποκλείσει την ύπαρξη ενδοεπιθηλιακής βλάβης υψηλού βαθμού με εξειδίκευση 93-100%. Υπολογίστηκε δε ότι με τη μέθοδο αυτή (δηλ. του διπλού τεστ [Pap-test + HPV-test]) μπορεί ο αριθμός των κολποσκοπήσεων και των “υπερθεραπειών” να μειωθεί κατά 30-50%. Ως ιδιαίτερο πλεονέκτημα θεωρείται η δυνατότητα μιας και μόνης λήψης υλικού από τη γυναίκα που προσέρχεται για την προληπτική κυτταρολογική εξέταση με την εφαρμογή της τελευταία όλο και περισσότερο διαδιδόμενης μεθόδου της “βασισμένης σε υγρό” (liquid-based) συλλογής κυτταρικού υλικού προς κυτταρολογική εξέταση (Autocyte, Inc. [Roche CytoRich Automated Preparation System] Elon College, NC, USA) και Cytoc ThinPrep Processor [Cytoc Corp., Marlborough, M, USA]). Η

μέθοδος αυτή ελαττώνει αρκετά τις πιθανότητες πλημμελούς συλλογής υλικού και κατά συνέπεια ελαττώνει τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα της κυτταρολογικής εξέτασης (Vassilakos et al. 1996, Wilbur et al. 1997) και παράλληλα επιτρέπει τη διενέργεια στο ίδιο ληφθέν υλικό και του HPV-test, είτε άμεσα (ως μέθοδος screening, όπως προτείνεται από την ολλανδική ομάδα εργασίας του Walboomers [Meijer et al. 1997]) είτε έμμεσα, δηλ. μόνο αν τα αποτελέσματα του Pap-test δείξουν ατυπίες ή χαμηλού βαθμού αλλοιώσεις (Ferenczy et al. 1996). Σημαντικό λοιπόν, και πάλι από την πλευρά του κόστους αλλά και της ευκολίας για την ασθενή, είναι το γεγονός ότι αν υπάρξουν τα παραπάνω αποτελέσματα στο Pap-test δεν απαιτείται η επαναπροσέλευση της γυναίκας στο ιατρείο για τη νέα λήψη υλικού για το HPV-test (Ferenczy 1997). Η τελική κλινική αξία του “διπλού” αυτού τεστ (Pap-test + HPV-test) σε περιπτώσεις γυναικών με ASCUS και LGSIL θα εκτιμηθεί το προσεχές χρονικό διάστημα, όταν θα υπάρξουν τα αποτελέσματα από τις μεγάλες μελέτες που διενεργούνται, όπως αναφέρθηκε, στις ΗΠΑ από το Centre for Disease Control και το National Cancer Institute. Πάντως τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα από μεγάλη μελέτη του Johns Hopkins University των ΗΠΑ είναι πολύ ενθαρρυντικά (Manos et al. 1997). Παράλληλα, υπάρχουν ήδη οι πρώτες προοπτικές μελέτες και απόψεις, σύμφωνα με τις οποίες το HPV-test θα μπορούσε πιθανόν στο μέλλον ακόμη και να αντικαταστήσει το τεστ Παπανικολάου για το μαζικό προληπτικό έλεγχο ασυμπτωματικών γυναικών με στόχο την πρόληψη του τραχηλικού καρκίνου (Remmink et al. 1995, Ho et al. 1995, Meijer et al. 1997). Στις τελευταίες δημοσιευμένες και μη μελέτες από συγγραφείς, οι οποίοι συνιστούν την κολποσκόπηση είτε ως μέθοδο ρουτίνας είτε επιλεκτικά, όταν υπάρξουν μη φυσιολογικά ευρήματα στο τεστ Παπανικολάου (“ευρωπαϊκή/ λατινοαμερικανική σχολή”), η ανίχνευση και τυποποίηση του HPV-DNA είτε δεν αναφέρεται καθόλου είτε αναφέρεται ως μία επιπλέον εξεταστική μέθοδος, η οποία όμως δεν αντικαθιστά ούτε μετατοπίζει την κολποσκόπηση σε μια πιο προχωρημένη φάση της διαγνωστικής προσέγγισης της γυναίκας με χαμηλού βαθμού αλλοιώσεις (Girardi 1994, Gitsch & Kainz 1996, Schneider et al. 1995, 1997, Quaas & Heinrich 1997, Santana 1997, Testa 1997). Έτσι, σύμφωνα με αυτούς τους συγγραφείς οι αλγόριθμοι αντιμετώπισης των γυναικών με χαμηλού βαθμού αλλοιώσεις δεν διαφοροποιούνται από την προσθήκη του HPV-test, τουλάχιστον μέχρι σήμερα.

**9. Τραχηλογραφία.** Όπως ήδη αναφέρθηκε, η τραχηλογραφία εισήχθη από τον Stafl το 1981 ως νέα μέθοδος screening για πρόληψη του τραχηλικού καρκίνου, με ανάδοχο το Ιατρικό Κολλέγιο του Wisconsin/ USA (National Testing Laboratories/USA). Ουσιαστικά πρόκειται για φωτογράφιση του τραχήλου, μετά την επίδραση 5% οξεικού οξέος, με ειδική πανοραμική camera, που εστιάζει μία έντονη δέσμη φωτός με πολύ μικρό χρόνο έκθεσης και ελάττωση της σφαιρικής απόκλισης. Η διαδικασία είναι απλή, σύντομη (<2 λεπτά) και μπορεί να διενεργηθεί και από παραϊατρικό προσωπικό. Η (διπλή) φωτογραφία (cerviagram) εκτιμάται σε ειδικά κέντρα με εξειδικευμένο προσωπικό, προβαλλόμενη (ως διαφάνεια) σε οθόνη, τα δε αποτελέσματα κατατάσσονται ως αρνητικά, άτυπα, θετικά ή τεχνικά μη αξιολογήσιμα. Επί αρνητικής τραχηλογραφίας η γυναίκα επανέρχεται στην κλασική ετήσια ή διετή παρακολούθηση με Pap-test, επί άτυπου ο κυτταρολογικός έλεγχος πρέπει να επαναληφθεί σε 6 μήνες και να συμπληρωθεί εκ νέου με τραχηλογραφία και επί θετικής τραχηλογραφίας πρέπει να ακολουθήσει κολποσκόπηση (Greenberg και συνεργ. 1993). Οι αρχικές μελέτες εφαρμογής της μεθόδου είτε ως διαδικασίας μαζικού ελέγχου ασυμπτωματικού πληθυσμού (screening) είτε ως μεθόδου συμπληρωματικής του τεστ Παπανικολάου για την αναγνώριση των γυναικών με σοβαρού βαθμού βλάβη, επί φυσιολογικού Pap-test ή LGSIL, είχαν πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Παρ' όλη την σχετικά ευρεία εφαρμογή της τραχηλογραφίας στις ΗΠΑ, η μέθοδος δεν βρήκε αντίστοιχη εφαρμογή στην Ευρώπη, κυρίως λόγω του κόστους του εξοπλισμού, της ανάγκης χρήσης της γυναικολογικής εξεταστικής κλίνης και λήψης από τη γυναίκα της θέσης λιθοτομής, καθώς και της έλλειψης ειδικών κέντρων (τουλάχιστον στη Μ. Βρετανία) αξιολόγησης των τραχηλοφωτογραφιών (Mould & Singer 1997b).

**10. Πολικός δείκτης.** Η μέθοδος του “πολικού δείκτη” (Polarprobe [Polartech Ltd, Sydney, Australia]) είναι μια νέα ηλεκτρονική μέθοδος αναγνώρισης προκαρκινικών και καρκινικών αλλοιώσεων του τραχηλικού επιθηλίου βασισμένη στη διαφορετική αντίδραση του παθολογικού από το φυσιολογικό επιθήλιο σε φωτεινά και ηλεκτρικά ερεθίσματα. Τα ερεθίσματα εκπέμπονται με την εφαρμογή (επαφή) στον τράχηλο - μέσω μητροσκοπίου - ενός “δείκτη” μήκους 25 cm, με ειδική άκρη 5 mm εφοδιασμένη με στοιχεία για εκπομπή τεσσάρων διαφορετικού μήκους κύματος οπτικών και χαμηλής τάσης ηλεκτρικών ερεθισμάτων. Το φυσιολογικό, το προκαρκινωματώδες και το καρκινικό τραχηλικό επιθήλιο

αντανεκλούν τα οπτικά και ηλεκτρικά αυτά ερεθίσματα με διαφορετικό τρόπο, με χαρακτηριστικές καμπύλες αποπόλωσης, οι οποίες καταγράφονται ευκρινώς, κατατάσσονται και αξιολογούνται σύμφωνα με το ειδικό soft ware του συνδεδεμένου computer (μεγέθους βιβλίου). Έτσι, ανάλογα με την καταγραφόμενη καμπύλη ο υπολογιστής είναι σε θέση να αναγνωρίσει την κατάσταση των κυττάρων του τραχηλικού επιθηλίου και να μεταδώσει το αποτέλεσμα στον χρήστη με οπτικό ή ακουστικό σήμα. Η διαδικασία είναι πολύ απλή και σύντομη (<20 δευτερόλεπτα), μπορεί να διενεργηθεί από ιατρό αλλά και παραϊατρικό προσωπικό με απλές οδηγίες, δεν έχουν παρατηρηθεί παρενέργειες, δεν είναι ιδιαίτερα ακριβή, είναι εύκολα αποδεκτή από τις γυναίκες και μάλιστα περισσότερο από την κλασική λήψη του τεστ Παπανικολάου, είναι δε ιδιαίτερα ελκυστική λόγω της άμεσης λήψης του αποτελέσματος (Mould & Singer 1997β). Παρ' όλα αυτά απαιτούνται ακόμη αρκετές μελέτες για να ελέγξουν και να αποδείξουν την αξιοπιστία της μεθόδου.

#### **11. Άλλες μέθοδοι διάγνωσης:**

**Αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση.** Ελέγχεται ο κόλπος, ο τράχηλος, η μήτρα, οι παραμήτριοι χώροι, οι ωοθήκες, και το ορθό έντερο. Ο γιατρός εισάγει ένα ή δύο δάκτυλα του ενός χεριού φορώντας γάντια και έχοντάς λιπάνει τον κόλπο ενώ το άλλο χέρι τοποθετείται πάνω από το κατώτερο μέρος της κοιλίας ψηλαφώντας το μέγεθος, τη μορφή και τη θέση της μήτρας και των ωοθηκών. Ένα ενδοσκόπιο εισάγεται επίσης στον κόλπο, ο οποίος εξετάζεται μαζί με τον τράχηλο για πιθανές αλλοιώσεις χαρακτηριστικές της νόσου. Παράλληλα λαμβάνεται υλικό για τεστ Παπανικολάου. Επίσης διενεργείται δακτυλική εξέταση του ορθού για τυχόν διογκώσεις ή παθολογικές περιοχές.

**Thin Prep (Κυτταρολογία υγρής φάσης).** Τα τελευταία χρόνια έχει βρεθεί μια καινούργια μέθοδο, πιο αξιόπιστη, όσον αφορά τον έλεγχο των κυττάρων που λαμβάνονται από τον τράχηλο. Μέχρι πριν λίγα χρόνια, στο κλασικό τεστ Παπανικολάου, λαμβάνονταν τα κύτταρα, με τη βοήθεια μιας σπάτουλας και μιας βούρτσας και τοποθετούνταν πάνω σε δύο γυάλινα πλακάκια (αντικειμενοφόρα πλακάκια), και αποστέλλονταν για εξέταση. Αυτό το δείγμα πολλές φορές ήταν υποκείμενο αλλαγών από τον τρόπο που γινόταν η μονιμοποίηση και μεταφορά του, καθώς επίσης και η ανάγνωση του, γιατί στο ίδιο οπτικό πεδίο βρίσκονταν πολλά κύτταρα το ένα πάνω στο άλλο. Με την καινούργια μέθοδο, το τεστ λαμβάνεται με



τον ίδιο ακριβώς τρόπο, τοποθετείται όμως μέσα σε ένα μπουκαλάκι με συντηρητικό. Έτσι παραμένει αναλλοίωτο μέχρι την ανάλυση του. Κατά την ανάλυση το μικροσκόπιο συνδεδεμένο με υπολογιστή και σαρωτή ελέγχει όλα τα κύτταρα καθένα ξεχωριστά. Με αυτό τον τρόπο εξετάζονται πολύ περισσότερα κύτταρα και η αξιοπιστία του αποτελέσματος αυξάνει περίπου 25%.

**Κρυοθεραπεία.** Στην κρυοθεραπεία μία μεταλλική πλάκα ψύχεται σε πολύ χαμηλή θερμοκρασία και τοποθετείται στο τραχήλο ώστε να απομακρύνει καταψύχοντας τα παθολογικά τραχηλικά κύτταρα. Η κρυοθεραπεία μπορεί να πραγματοποιηθεί στα εξωτερικά ιατρεία νοσοκομειακών μονάδων αλλά και σε ιδιωτικό επίπεδο, χωρίς την απαραίτητη χρήση αναισθησίας.

## 1.7. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Στις περιπτώσεις, που υπάρχει μικροσκοπική διήθηση ή μικροδιηθητικό καρκίνωμα (Στάδιο Ia), σπάνια εμφανίζονται συμπτώματα. Η πλειονότητα των περιπτώσεων αυτών διαγιγνώσκεται με το τραχηλικό επίχρισμα κατά Παπανικολάου, την κολποσκόπηση και την κωνοειδή εκτομή. Σε μερικές περιπτώσεις πραγματικής διήθησης, είναι δυνατόν να παρατηρείται κολπική αιμόρροια ή κολπική υπερέκκριση. Βεβαίως στις περιπτώσεις, που υπάρχει ορατή εικόνα καρκινώματος κατά την κλινική εξέταση (Στάδιο Ib), είναι δυνατόν εάν η βλάβη εξελκωθεί να εμφανισθεί μητρορραγία. Το ίδιο μπορεί να προκύψει και ως αποτέλεσμα σεξουαλικής επαφής ή γυναικολογικής εξέτασης. Κάτι τέτοιο μπορεί να παρατηρηθεί ακόμη και αν δεν υπάρχει κλινική εικόνα καρκίνου, λόγω του ότι ο διηθητικός καρκίνος δημιουργεί εύθρυπτο επιθήλιο. Σε περιπτώσεις προχωρημένου καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, η αιμορραγία μπορεί να είναι μεγάλη έως κατακλυσμιαία, με άμεσο κίνδυνο για τη ζωή της γυναίκας. Άλλο σύμπτωμα μπορεί να είναι η δύσοσμη κολπική υπερέκκριση από νέκρωση ιστών. Το άλγος είναι ασύνηθες σύμπτωμα και παρατηρείται μόνο σε περιπτώσεις προχωρημένου καρκίνου, όπως επίσης το οίδημα του σκέλους και η συχνοουρία. Το άλγος στον προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας εμφανίζεται χαμηλά στην πύελο και προς την ιερά περιοχή και μπορεί να επεκτείνεται κατά μήκος του ισχιακού νεύρου και στα κάτω άκρα. Αν και τα

συμπτώματα αυτά δεν είναι ειδικά για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, έχει βρεθεί ότι η παρουσία τους αποτελεί κακό προγνωστικό παράγοντα αυξάνοντας την πιθανότητα υποτροπών. Άλλα συμπτώματα προχωρημένου καρκίνου του τραχήλου περιλαμβάνουν, δυσουρία, αιματουρία και αιμορραγία από το έντερο ή δυσκοιλιότητα, τα οποία προέρχονται από επέκταση του όγκου στα αντίστοιχα όργανα. Τέλος, σε πολύ βαριές τελικές καταστάσεις παρατηρούνται μαζί και αιμορραγία και ουραιμία. Η τελευταία προκύπτει από στάση ούρων λόγω υδρονέφρωσης, ενώ η διήθηση πυελικών αγγείων και νεύρων δημιουργεί οίδημα, θρομβοφλεβίτιδα και νευραλγία.

## **1.8. ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ**

Εάν η νόσος ανιχνευθεί έγκαιρα και αντιμετωπισθεί κατάλληλα μπορεί να υπάρξει ίαση. Δυστυχώς όμως, όπως όλοι οι καρκίνοι, ο ΚΤΜ έχει την ικανότητα να κάνει μεταστάσεις. Συνήθως τις κάνει στα οστά της λεκάνης, και σε γειτονικά όργανα όπως το έντερο και την ουροδόχο κύστη. Η θεραπεία βασίζεται πάνω στις 3 κύριες μεθόδους καταπολέμησης των καρκίνων. Τη χειρουργική επέμβαση, την ακτινοθεραπεία και τη χημειοθεραπεία. Το είδος και η ένταση της θεραπείας θα εξαρτηθεί από το στάδιο εξάπλωσης της νόσου και από την ηλικία της ασθενούς. Εάν η νόσος ανακαλυφθεί σε ένα αρχικό στάδιο η χειρουργική επέμβαση είναι η βασική θεραπεία. Τα αποτελέσματα στις περιπτώσεις αυτές δείχνουν 90% ίαση στα 5 χρόνια. Εάν η νόσος είναι περισσότερο προχωρημένη υπάρχει ένδειξη για ακτινοθεραπεία. Πρόσφατες κλινικές έρευνες έδειξαν ότι η χημειοθεραπεία μπορεί να βοηθήσει τόσο σε προχωρημένα όσο και σε λιγότερο προχωρημένα στάδια. Σε γυναίκες που θέλουν να τεκνοποιήσουν και στις οποίες ο καρκίνος έχει βρεθεί στα πολύ αρχικά στάδια, υπάρχει η πιθανότητα αφαίρεσης μόνο ενός μικρού τμήματος (κωνική αφαίρεση) του τραχήλου της μήτρας. Σε πολλές άλλες περιπτώσεις είναι αναγκαίο να γίνει υστερεκτομή από το γυναικολόγο. Η πρόγνωση εξαρτάται από το στάδιο στο οποίο ο καρκίνος έχει ανιχνευθεί (Φωτίου 2009).

Η επέκταση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας γίνεται κατά συνέχεια ιστών και μέσω των λεμφαγγείων, ενώ σε προχωρημένα στάδια γίνεται και αιματογενώς. Η τοπική προς το παραμήτριο επέκταση αφορά στους πλάγιους

τραχηλικούς συνδέσμους και μπορεί να περιλαμβάνει ολόκληρο το σύνδεσμο μέχρι το πυελικό τοίχωμα ή να υπάρχει μόνο κατά τόπους. Επίσης, μπορεί να περιλαμβάνει λεμφαδένες, που υπάρχουν μέσα στο παραμήτριο (τραχηλικό σύνδεσμο) και είναι ανεξάρτητοι των πυελικών λεμφαδένων. Η διήθηση των παραμητρικών λεμφαδένων εξαρτάται από το στάδιο και ανέρχεται περίπου σε 15% στο στάδιο I και 20-25% στο στάδιο IIb, εμφανίζει δε θετική συσχέτιση με τη διήθηση των πυελικών λεμφαδένων. Η επέκταση του καρκίνου του τραχήλου μπορεί επίσης να γίνει τοπικά προς τον κόλπο και προς το σώμα της μήτρας (ιδίως από τον ενδοτράχηλο). Η πιθανότητα επέκτασης του καρκίνου του τραχήλου στις ωοθήκες ή στο περιτόναιο είναι πολύ μικρή. Επίσης, ο καρκίνος μπορεί να επεκταθεί σε γειτονικά όργανα, όπως είναι η ουροδόχος κύστη και το ορθό. Το βάθος της διήθησης μετράται από το όριο του επιθηλίου με το στρώμα των πλέον επιφανειακών επιθηλιακών θηλών μέχρι το μέγιστο σημείο της διήθησης. Η διήθηση αγγειακών φλεβωδών ή λεμφωδών χώρων δεν αλλάζει τη σταδιοποίηση. Οι λεμφαγγειακές μεταστάσεις είναι ο κυριότερος τρόπος επέκτασης του καρκίνου και γίνονται προς τους πυελικούς λεμφαδένες και από κει στους παραορτικούς. Ο πρώτος σταθμός λεμφαδένων εκτός από τους παραμητρικούς περιλαμβάνει τις έσω λαγονίου αρτηρίας (θυρεοειδούς βόθρου-υπογαστρικούς), της έξω λαγονίου αρτηρίας, τους προιερούς και τους κοινούς λαγόνιους. Οι παραορτικοί λεμφαδένες θεωρούνται έως δεύτερος σταθμός και κατά βάση χαρακτηρίζονται ως απομακρυσμένες μεταστάσεις. Η διήθηση των λεμφαδένων εξαρτάται από το μέγεθος του όγκου. Γενικώς, υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ μεγέθους της πρωτοπαθούς εστίας και του αριθμού των λεμφαδένων, που διηθούνται. Οι λεμφαδένες, που συχνότερα ανευρίσκονται διηθημένοι, είναι η ομάδα του θυρεοειδούς νεύρου. Σε ποσοστό περίπου 16% του σταδίου II, υπάρχει διήθηση των παραορτικών λεμφαδένων. Σε ελάχιστες περιπτώσεις είναι δυνατή η απ' ευθείας διήθηση των παραορτικών λεμφαδένων, χωρίς να ανευρίσκονται θετικοί πυελικοί λεμφαδένες. Τέλος, απομακρυσμένες μεταστάσεις σε όργανα, όπως στους πνεύμονες, το ήπαρ, τα οστά, το έντερο, τον εγκέφαλο, τα επινεφρίδια, το σπλήνα και το πάγκρεας έχουν παρατηρηθεί στον καρκίνο του τραχήλου.

## **1.9. ΠΡΩΙΜΗ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ**

### **1.9.1. ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ SCREENING**

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας θεωρείται μια από τις μεγαλύτερες μάστιγες της ανθρωπότητας. Οι αριθμοί είναι κατηγορηματικοί. Πρόκειται για τη δεύτερη πιο θανατηφόρα μορφή καρκίνου παγκοσμίως στις γυναίκες μεταξύ 15 και 44 ετών και την τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου, μετά τον καρκίνο του μαστού και του πνεύμονα. Στην Ευρώπη, περισσότερες από 60.000 γυναίκες διαγιγνώσκονται με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας κάθε χρόνο, ενώ στη Δύση, περίπου 30.000 γυναίκες χάνουν τη μάχη με την ασθένεια και συνάμα τη ζωή τους. Η ιστολογική εξέταση (VIRCHOW), η κολποσκόπηση (HINSELMAN) και η κυτταρολογική εξέταση (ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ) υπήρξαν κατά χρονολογική σειρά οι μέθοδοι διαγνωστικής προσέγγισης των παθολογικών αλλοιώσεων του τραχήλου. Κατά την διάρκεια της τελευταίας 50ετίας η εισαγωγή και η εφαρμογή στα πλαίσια μαζικού πληθυσμιακού ελέγχου (screening) στις χώρες του δυτικού κόσμου της κυτταρολογικής εξέτασης επιχρισμάτων από τον τράχηλο της μήτρας των γυναικών (γνωστής ως τεστ Παπανικολάου), είχε ως συνέπεια μία σημαντικότερη μείωση στην επίπτωση και την θνητότητα από τον καρκίνο του τραχήλου, γεγονός το οποίο αποτελεί το πλέον επιτυχημένο παράδειγμα εφαρμογής προληπτικής εξέτασης σε μαζική κλίμακα (Αγοραστός, Βαβίλης & Μπόντης 1999).

Η συγκεκριμένη μορφή καρκίνου είναι αποτέλεσμα λοίμωξης με τον ιό των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων (τον HPV, που απαντάται σε κοντά 100 τύπους, από τους οποίους οι 15 μπορούν να προκαλέσουν όγκο), ίσως τη συχνότερη σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη, σε παγκόσμιο επίπεδο.

Πολύχρονες έρευνες και μελέτες επί μελετών, όμως, έχουν δείξει ότι οι περισσότερες περιπτώσεις θα μπορούσαν να προληφθούν και να θεραπευτούν, αν οι ασθενείς είχαν κάνει έγκαιρα τους δέοντες ελέγχους είτε σε ατομικό επίπεδο (όπως γίνεται στη χώρα μας), είτε συμμετέχοντας σε οργανωμένα προγράμματα μαζικού ελέγχου (όπως γίνεται σε πολλές άλλες χώρες). Οι κυτταρολογικοί έλεγχοι και το τεστ Παπανικολάου, αν πραγματοποιούνται τακτικά, προφανώς συμβάλλουν προς

αυτή την κατεύθυνση, μειώνοντας - όπου γίνονται οργανωμένα - αισθητά τη θνησιμότητα. Το ίδιο και ο εμβολιασμός σε μικρή ηλικία, για δυο τύπους του HPV, που ξεκίνησε πρόσφατα και στη χώρα μας.

Σύμφωνα με έκθεση της επιτροπής των ευρωπαϊκών κοινοτήτων το 2008, τα κράτη μέλη της Ε.Ε. οφείλουν να αναλάβουν κοινή δράση για να υλοποιηθούν προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου του καρκίνου σε εθνικό επίπεδο με μια προσέγγιση με βάση τον πληθυσμό και με κατάλληλη διασφάλιση ποιότητας σε όλα τα επίπεδα, λαμβάνοντας υπόψη τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές διασφάλισης ποιότητας για τον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, όπου υπάρχουν. Βάση της έκθεσης αυτής, σύμφωνα με εκτιμήσεις επίπτωσης και θνησιμότητας της Διεθνούς Εταιρείας Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC), σημειώθηκαν 36.500 νέα περιστατικά και 15.000 θάνατοι από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σε γυναίκες στην ΕΕ το 2006. Η επιβάρυνση από τη νόσο κατανέμεται με ακόμη μεγαλύτερη ανισότητα στην περίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, η IARC εκτιμά ότι ο υψηλότερος δείκτης περιστατικών είναι 24,5 για τη Ρουμανία, με τον υψηλότερο δείκτη θνησιμότητας 17,0. Ο χαμηλότερος δείκτης περιστατικών είναι 4,9 για τη Φιλανδία και ταυτόχρονα, η Φιλανδία απολαμβάνει το χαμηλότερο δείκτη θνησιμότητας 1,6. Το ποσοστό των κρουσμάτων καρκίνου και θανάτων που αποδίδονται σε αυτό τον τύπο καρκίνου, είναι σημαντικά υψηλό σε όλα τα κράτη μέλη που προσχώρησαν στην ΕΕ το 2004 και το 2007, πλην ενός. Ο καρκίνος εξακολουθεί να αποτελεί τη μεγαλύτερη απειλή για την υγεία στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Η σύσταση σχετικά με τον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου αποτελεί μια δέσμευση σε επίπεδο ΕΕ για την ανάληψη δράσεων στην πράξη για τη μείωση της εν λόγω απειλής, προς όφελος των μεμονωμένων πολιτών και των οικογενειών τους, αλλά και της κοινωνίας συνολικά.

Η πρόληψη και έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας πρέπει να περιλαμβάνει:

- i. Το εμβόλιο.
- ii. Έναρξη σεξουαλικής ζωής μετά την εφηβική ηλικία.
- iii. Την αποφυγή πολλών ερωτικών συντρόφων.

- iv. Επιλογή συντρόφου που δεν είχε καθόλου ή μόνο λίγους άλλους σεξουαλικούς συντρόφους.
- v. Τη χρήση προφυλακτικού για όλες τις μορφές σεξ, που προστατεύει μόνο έως ένα βαθμό.
- vi. Τη διενέργεια του τεστ Παπανικολάου ταυτόχρονα με τη γυναικολογική εξέταση.
- vii. Την αποφυγή του καπνίσματος δεδομένου ότι το κάπνισμα διπλασιάζει τον κίνδυνο προσβολής από τον καρκίνο αυτό.
- viii. Άμεση ιατρική εξέταση εάν η γυναίκα παρουσιάζει σημεία ή συμπτώματα που σχετίζονται με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας όπως κολπική αιμορραγία μετά από το σεξ ή μεταξύ των περιόδων ή στην εμμηνόπαυση, απώλεια κολπικών υγρών που μυρίζουν άσχημα ή που μοιάζουν με αίμα, πόνος στην κοιλιά ή πόνος κατά τη διάρκεια του σεξ, στη συνουσία.

### **1.9.2. ΤΕΣΤ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ**

Στον Γεώργιο Παπανικολάου, στον μεγάλο αυτόν Έλληνα επιστήμονα, χρωσάει ο κόσμος την ανακάλυψη του «Τεστ-Παπ», μια ιατρική εξέταση που έχει σώσει πολλές γυναίκες παγκοσμίως από τη μάστιγα του καρκίνου. Το Τεστ Παπ είναι μια απλή και εύκολη εξέταση η οποία παρέχεται εντελώς δωρεάν σε κέντρα υγείας, κέντρα οικογενειακού προγραμματισμού και δημόσια νοσοκομεία σε επίπεδο προσωπικό και αυστηρά εμπιστευτικό από εξειδικευμένα στελέχη υγείας (γυναικολόγοι, μαίες). Κορυφαίο τμήμα της γυναικολογικής εξέτασης, το τεστ Παπανικολάου, είναι μια μέθοδος screening, γενικού ελέγχου δηλαδή, η οποία σκοπό έχει να εντοπίσει αρκετά νωρίς τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας έτσι ώστε να βρίσκεται σε στάδια θεραπεύσιμα. Το πόσο σημαντικό είναι το Τεστ Παπανικολάου για την υγεία των γυναικών προκύπτει περίτρανα από τα στατιστικά στοιχεία, που δείχνουν ότι χάρη σ' αυτό η θνησιμότητα από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας έχει μειωθεί κατά 70%. Στην Ελλάδα, οι 1.000 γυναίκες περίπου το χρόνο που εμφανίζουν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και του ενδομητρίου αποδεικνύεται ότι δεν είχαν κάνει ποτέ Τεστ Παπ. Τα θεαματικά του αποτελέσματα προκύπτουν όχι μόνο επειδή δίνει τη δυνατότητα διάγνωσης του καρκίνου σε εξαιρετικά πρώιμο

στάδιο, αλλά και γιατί μπορεί, επίσης, να ανιχνεύσει κύτταρα που έχουν την τάση αργότερα να εξελιχθούν σε καρκινικά.

Το Τεστ Παπ δεν είναι διαγνωστικό και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για να αποκλείσει το ενδεχόμενο καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Σε περίπτωση που παρουσιάζετε ύποπτη συμπτωματολογία, που πιθανώς οφείλεται σε αυτήν τη μορφή καρκίνου, είναι απαραίτητο να υποβληθείτε σε βιοψία. Συνεπώς, εάν παρουσιάζετε συμπτώματα που είναι ενδεχόμενο να οφείλονται σε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, ένα φυσιολογικό Τεστ Παπ δεν αποκλείει την πιθανότητα να πάσχετε από τη νόσο. Η χρησιμότητα της εξέτασης έγκειται στη διάγνωση προκαρκινικών αλλοιώσεων και, επομένως, στην πρόληψη της ασθένειας. Στη συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων, η εξέταση δείχνει όντως κάποιες μικρές αλλοιώσεις στον τράχηλο της μήτρας. Μολονότι ορισμένες από αυτές μπορεί να είναι προκαρκινικές, οι περισσότερες είναι θεραπεύσιμες. Πάντως, τα νεοπλάσματα στον τράχηλο είναι συνήθως ορατά κατά τη γυναικολογική εξέταση και μόνο όταν δεν φαίνονται μακροσκοπικά μπορούμε να στηριχτούμε στο Τεστ Παπ.

Η εξέταση πρέπει να πραγματοποιείται από όλες τις γυναίκες από την έναρξη της σεξουαλικής τους ζωής και κατόπιν τουλάχιστον κάθε χρόνο προληπτικά. Απαραίτητο να γίνεται κάθε χρόνο για τις γυναίκες που βρίσκονται πριν την εμμηνόπαυση και κάθε έξι μήνες για τις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Ο λόγος είναι ότι μετά την εμμηνόπαυση οι τοπικοί παράγοντες άμυνας ελαττώνονται, καθώς και ότι η συχνότητα του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας αυξάνει στην περίοδο αυτή. Η επανάληψη του Τεστ Παπ με αυτό το ρυθμό θεωρείται ικανοποιητική, δεδομένου ότι οι περισσότεροι τύποι του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας μεγαλώνουν αργά. Με την ίδια συχνότητα συνιστάται να υποβάλλονται στο τεστ Παπ και οι γυναίκες που είναι σε ιδιαίτερο κίνδυνο: Εκείνες που έχουν περισσότερους από ένα σεξουαλικούς συντρόφους, γυναίκες που έχουν ιστορικό κάποιας σεξουαλικά μεταδιδόμενης νόσου, κονδυλώματα και προηγούμενα Τεστ Παπανικολάου που δεν έχουν βγει φυσιολογικά. Ασυγχώρητο να καθυστερεί η γυναίκα, να παραμελεί χωρίς λόγο αυτή την απλή εξέταση. Το Τεστ Παπ έχει πολύ μικρό κόστος, πολύ μικρή χρονική διάρκεια πέντε-δέκα λεπτών αλλά μπορεί να γλιτώσει τη γυναίκα από πλήθος βαριές συνέπειες.

Σκοπός του γενικού ελέγχου με το Τεστ Παπ, που γίνεται πανελλήνια, είναι να εντοπίζεται ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας στα πολύ πρώιμα στάδιά του, οπότε η αντιμετώπισή του θα είναι πιο εύκολη. Εκτός από τις προκακοήθειες και κακοήθειες αλλαγές, ο κυτταρολόγος μπορεί να βρει και άλλες, τοπικές καταστάσεις που μπορούν να δημιουργήσουν προβλήματα όπως οι ιογενείς λοιμώξεις, ο απλός έρπης και τα κονδυλώματα. Είναι δυνατό να δούμε μερικές φορές και την ύπαρξη μυκήτων ή άλλων κολπικών μικροβίων. Ο γιατρός θα συστήσει, τότε, καλλιέργεια κολπικού υγρού που θα αποκαλύψει το μικρόβιο εκείνο το οποίο μολύνει τον κόλπο. Συγχρόνως με τη λήψη του Τεστ Παπ, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, ο γυναικολόγος μπορεί να κάνει μια επισκόπηση του κόλπου και του τραχήλου. Ίσως, έτσι, διαγνώσει καταστάσεις οι οποίες φαίνονται με το γυμνό μάτι, όπως είναι μια κολπίτιδα, μια τραχηλίτιδα. Η ύπαρξη κάποιου πολύποδα μπορεί επίσης να διαγνωστεί με γυμνό μάτι, πράγμα που γίνεται χωρίς καμία επιπλέον προσπάθεια ή καθυστέρηση, απλά και μόνο με το Τεστ Παπ.

### **Αξιολόγηση του Τεστ Παπανικολάου**

Τα αποτελέσματα του τεστ Παπ ταξινομούνται σε έξι κατηγορίες:

- 1) Αρνητικό. Αυτό σημαίνει ότι ο τράχηλος είναι υγιής. Το επόμενο τεστ γίνεται σε 1 χρόνο.
- 2) Τραχηλίτιδα (κολπίτιδα). Αυτό σημαίνει ότι το τεστ είναι αρνητικό για κακοήθεια. Εντούτοις υπάρχει μόλυνση που προκαλεί μια διαφοροποίηση στα κύτταρα. Πρέπει να γίνει μια καλλιέργεια για να ανευρεθεί η αιτία της μόλυνσης και να δοθεί η ανάλογη θεραπεία. Ο γιατρός θα καθορίσει πότε πρέπει να γίνει το επόμενο τεστ.
- 3) ASCUS («άτυπα πλακώδη κύτταρα απροσδιορίστου σημασίας»). Είναι απροσδιόριστα κύτταρα, που δεν είναι δυσπλαστικά ούτε όμως φυσιολογικά. Υπάρχει υποψία για μόλυνση από τον ιό των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων (HPV- Human Papilloma Virus). Κάνουμε κολποσκόπηση, για να δούμε το σημείο από το οποίο προέρχονται τα άτυπα κύτταρα. Επίσης, ταυτοποίηση του ιού (DNA-HPV), για να ανιχνεύσουμε την ύπαρξη και τον τύπο του.



- 4) LG-SIL ( χαμηλού βαθμού δυσπλασία ). Ελαφρά δυσπλασία, σημαίνει ότι υπάρχει μόλυνση από τον ιό των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων (HPV). Θα πρέπει να γίνει μια κολποσκόπηση. Επίσης, ταυτοποίηση του ιού (DNA-HPV). Ανάλογα με το αποτέλεσμα καθορίζεται το επόμενο τεστ.
- 5) HG-SIL (υψηλού βαθμού δυσπλασία). Μεγάλη κυτταρική δυσπλασία. Χρειάζεται σίγουρα περαιτέρω έλεγχος (κολποσκόπηση) και θεραπεία. Δεν υπάρχει καρκίνος αλλά χωρίς θεραπεία, υπάρχει κίνδυνος να εμφανιστεί καρκίνος στον τράχηλο της μήτρας.
- 6) Καρκίνος, αυτό είναι πολύ σπάνιο σε νέες γυναίκες. Εάν με το Test Pap ανευρεθούν καρκινικά κύτταρα, η θεραπεία πρέπει να είναι άμεση και αποτελεσματική. Όσο νωρίτερα γίνει η θεραπεία, τόσο καλύτερα τα αποτελέσματα.

Ένα επίχρισμα Παπανικολάου που έχει ληφθεί σωστά, μπορεί να οδηγήσει στη διάγνωση του καρκινώματος του τραχήλου της μήτρας σε περίπου 95% των περιπτώσεων. Εάν το Τεστ Παπ δείξει κακοήθειες ή προκαρκινικές αλλοιώσεις, θα χρειαστεί να επαναλάβετε την εξέταση προκειμένου να διασταυρωθεί το αποτέλεσμα και πιθανότατα μας δείχνει την ανάγκη για μια βιοψία. Είναι σημαντικό να θυμάστε ότι, αν και δεν έχει αποσαφηνιστεί το αίτιο για την ανάπτυξη της δυσπλασίας (άτυπα κύτταρα με αλλοιώσεις τα οποία δεν έχουν μετατραπεί ακόμη σε κακοήθη) και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, εντούτοις υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις πως σε αυτές συμβάλλει ο ιός HPV. Ο εν λόγω ιός ευθύνεται και για τα κονδυλώματα του γεννητικού συστήματος. Στην περίπτωση, λοιπόν, που το Τεστ Παπ μας δείξει HPV αμέσως, το επόμενο στάδιο είναι αυτό που λέμε κολποσκόπηση. Το Τεστ Παπ είναι απαραίτητο και μετά την εγκυμοσύνη. Καλό είναι, δύο μήνες μετά από το τέλος της εγκυμοσύνης, να εκτελείται πάλι το τεστ Παπανικολάου, έτσι ώστε να υπάρχει ένας καλός έλεγχος της κατάστασης του τραχήλου της μήτρας.

### 1.9.3. ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ

#### 1.9.3.1. Τα εμβόλια και πως προφυλάσσουν

Στην ελληνική αλλά και στην παγκόσμια αγορά έχουν κυκλοφορήσει δύο εμβόλια εναντίων των ιών HPV, το Gardasil και το Cervarix. Και τα δύο προφυλάσσουν από τη λοίμωξη από τους ιούς HPV τύπου 16 και 18, οι οποίοι ευθύνονται για το 70% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Τα εμβόλια έχουν δοκιμαστεί σε κορίτσια και νεαρές κοπέλες μέχρι την ηλικία των 26 ετών και θεωρούνται πολύ αποτελεσματικά. Τα δυο αυτά εμβόλια που κυκλοφορούν στην ελληνική αγορά, έχουν ομοιότητες και διαφορές. «Το ένα, το Gardasil, είναι τετραδύναμο και έχει σχεδιαστεί για 4 ιούς -16, 18, 6, 11- δηλαδή περιλαμβάνει και τους ιούς που είναι υπεύθυνοι για τη δημιουργία κονδυλωμάτων, ενώ το άλλο, το Cervarix, είναι μόνο για τους ιούς 16 και 18. Έχουν, όμως, διαφορετικά χαρακτηριστικά. Το Cervarix στοχεύει βασικά στους δυο ιούς. Στοχεύει σε αυτό που λέγεται cross protection, διασταυρούμενη προστασία σε ότι αφορά και άλλους δυο ιούς τον 31 και 45 που είναι υπεύθυνοι για ογκογόνους ιούς. Φυσικά, οι κλινικές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη. Αν, όμως, αυτό αποδειχθεί, τότε αυξάνεται η κάλυψη που παρέχει το εμβόλιο αυτό. Το δεύτερο χαρακτηριστικό του Cervarix είναι ένα καινούριο ανοσοενισχυτικό συστατικό που περιέχει, το οποίο κλινικά φαίνεται να αυξάνει τα αντισώματα και τη διάρκεια ζωής τους. Να σημειωθεί ότι, η παρατηρούμενη μέγιστη διάρκεια προστασίας μέχρι σήμερα είναι 5,5 έτη, κατά τα οποία η αποτελεσματικότητα του Cervarix διατηρείται (Nucci & Esther 2009).

Το εμβόλιο ήταν οικονομικά ασύμφορο για το μεγαλύτερο μέρος του γυναικείου πληθυσμού. Η ένταξή του, ωστόσο, στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών, δρομολόγησε την κάλυψή του από τα ασφαλιστικά Ταμεία.

Πολλές Ευρωπαϊκές χώρες έχουν ήδη συστήσει τον εμβολιασμό ρουτίνας έναντι του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων σε κορίτσια προεφηβικής ηλικίας και νεαρές γυναίκες. Συγκεκριμένα οι χώρες που έχουν δώσει επίσημες συστάσεις εμβολιασμού με GARDASIL είναι: Γαλλία, Ολλανδία, Βέλγιο, Ιταλία, Γερμανία, Αυστρία, Νορβηγία, Λουξεμβούργο, Δανία και Ελβετία. Οι περισσότερες από αυτές τις χώρες, συμπεριλαμβανομένων της Αμερικής και της Αυστραλίας, αποζημιώνουν τον εμβολιασμό ή έχουν ξεκινήσει χρηματοδοτούμενα προγράμματα για τον εμβολιασμό.

Έως και το 80% των σεξουαλικά ενεργών γυναικών θα προσβληθεί από λοίμωξη με τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) κάποια στιγμή στη ζωή τους, με τον

κίνδυνο της εμμένουσας λοιμώξεως να αυξάνεται με την ηλικία. Μέχρι στιγμής έχουν προσδιοριστεί περίπου 100 τύποι του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων, ενώ από αυτούς, περίπου 15 τύποι του ιού θεωρείται ότι προκαλούν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Οι τύποι 16 και 18 του ιού ευθύνονται για περίπου 71,5% των περιστατικών καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στην Ευρώπη.

### **1.9.3.2. Η ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ**

Η Ελλάδα είναι μία από τις πρώτες χώρες στις οποίες εφαρμόστηκε, ήδη από το 1955, η εξέταση Παπανικολάου. Και όμως σήμερα δεν γνωρίζουμε την αποτελεσματικότητα της λόγω έλλειψης στοιχείων. Εκείνο που είναι γνωστό είναι πως το 95,5% των γυναικών με διηθητικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας δεν είχαν κάνει ποτέ στη ζωή τους την εξέταση Παπανικολάου, γεγονός που αποδεικνύει την αποτυχία του οργανωτικού πλαισίου με το οποίο εφαρμόζεται η πρόληψη στη χώρα μας (Καπράλου Π, Ευστρατιάδου Μ, 1990). Στην ουσία η πρόληψη του καρκίνου της μήτρας στην Ελλάδα έχει ευκαιριακό χαρακτήρα δεδομένου ότι οι γυναίκες προσέρχονται για έλεγχο αυθόρμητα. Η εξέταση των κολποτραχηλικών επιχρισμάτων κατά Παπανικολάου παρέχεται τόσο από το δημόσιο όσο και από τον ιδιωτικό τομέα και συνήθως αποτελεί μέρος της γυναικολογικής εξέτασης. Ο αριθμός των γυναικών που εξετάζονται ετησίως είναι αδύνατο να προσδιοριστεί με ακρίβεια αφ' ενός διότι οι πληροφορίες από το δημόσιο φορέα είναι ανεπαρκείς και αφ' ετέρου διότι ο ιδιωτικός τομέας δεν παρέχει καθόλου πληροφορίες. Στοιχεία για το άμεσο κόστος στην Ελλάδα δεν υπάρχουν, ωστόσο εκτιμάται ότι το κόστος για τη θεραπεία του καρκίνου κυμαίνεται περίπου στο 6,5% των συνολικών δαπανών για την υγειονομική περίθαλψη. Ανακοινώθηκε από το Υπουργείο Υγείας η υλοποίηση του Εθνικού Σχεδίου Δράσης όπου εκτιμάτε βάσιμα ότι θα συντελέσει στα εξής:

- i. Να μειωθεί μακροπρόθεσμα ο αριθμός των νέων περιπτώσεων καρκίνου και η βαρύτητα της νόσου.
- ii. Να αυξηθεί η επιβίωση και τα ποιοτικά χρόνια ζωής των νοσούντων από καρκίνο.
- iii. Να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής των πασχόντων αλλά και της οικογένειάς τους.
- iv. Να μειωθεί το κοινωνικό κόστος της νόσου.

## 1.10. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Αφού εντοπιστεί ο καρκίνος του τραχήλου, διενεργούνται εξετάσεις για να ελεγχθεί εάν τα καρκινικά κύτταρα έχουν εξαπλωθεί μέσα στον τράχηλο ή επεκτείνονται και σε άλλα μέρη του σώματος. Η διαδικασία που χρησιμοποιείται για να εξεταστεί κατά πόσον ο καρκίνος εκτείνεται ενδοτραχηλικά ή διασπείρεται σε απομακρυσμένα μέρη του σώματος ονομάζεται σταδιοποίηση. Οι πληροφορίες που συλλέγονται από τη διαδικασία της σταδιοποίησης καθορίζουν το στάδιο της νόσου, η γνώση του οποίου είναι απαραίτητη για την επιλογή της καλύτερης δυνατής θεραπείας. Οι ακόλουθες εξετάσεις και διαδικασίες χρησιμοποιούνται στη σταδιοποίηση:

- **Ακτινογραφία θώρακος:** Μια ακτινογραφία των οργάνων και ιστών που βρίσκονται στο θώρακα και ενδοθωρακικά. Η ακτινοβολία X που παράγεται από ακτινολογικό μηχάνημα, διερχόμενη μέσω μιας περιοχής του σώματος, προσπίπτει πάνω σε ακτινογραφικό φιλμ, αποτυπώνοντας μια εικόνα της περιοχής αυτής.
- **Αξονική τομογραφία (CT scan ή υπολογιστική τομογραφία):** Μια απεικονιστική εξέταση που συνθέτει μια σειρά λεπτομερών εικόνων των περιοχών μέσα στο σώμα, από τη λήψη τους σε διαφορετικές γωνίες. Οι εικόνες υφίστανται επεξεργασία από υπολογιστή που συνδέεται με το ακτινολογικό μηχάνημα παραγωγής των ακτίνων X. Μια χρωστική ουσία (σκιαγραφικό) μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια ή από του στόματος ώστε τα όργανα και οι ιστοί να απεικονίζονται ευκρινέστερα.
- **Λεμφαγγειογραφία:** Η εξέταση αυτή χρησιμοποιείται για να απεικονίσει το λεμφικό σύστημα. Μια χρωστική ουσία εγχέεται εντός των λεμφαγγείων των κάτω άκρων. Καθώς η χρωστική ουσία πορεύεται προς τα άνω μέσω των λεμφαδένων και των λεμφαγγείων λαμβάνονται ακτινογραφίες για να διαπιστωθούν τυχόν στενώσεις ή διακοπή της συνέχειας της λεμφικής παροχέτευσης. Η εξέταση αυτή βοηθάει στην ανίχνευση και εκτίμηση της λεμφαδενικής επέκτασης του καρκίνου.
- **Χειρουργική επέμβαση** διεξάγεται για να ελεγχθεί εάν ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί μέσα στον τράχηλο ή σε άλλα μέρη του σώματος. Σε μερικές

περιπτώσεις, ο καρκίνος του τραχήλου μπορεί συγχρόνως να αφαιρεθεί. Αυτή η χειρουργική σταδιοποίηση εφαρμόζεται συνήθως μόνο σε κλινικές μελέτες.

- **Υπερηχογράφημα:** Μια απεικονιστική εξέταση στην οποία υψηλής συχνότητας ηχητικά κύματα (υπέρηχοι) εκπέμπονται προς εσωτερικούς ιστούς και όργανα και η ανάκλασή τους σχηματίζει μια εικόνα των ιστών του σώματος που ονομάζεται ηχογράμμα.
- **Μαγνητική τομογραφία (απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού):** Στηρίζεται στη χρήση μαγνητικού πεδίου, ραδιοκυμάτων και ηλεκτρονικού υπολογιστή με αποτέλεσμα τη δημιουργία μιας σειράς λεπτομερών εικόνων των περιοχών εντός του σώματος.

### Στάδια καρκίνου

Τα αποτελέσματα των παραπάνω εξετάσεων συνεκτιμώνται μαζί με τα αποτελέσματα της αρχικής βιοψίας του όγκου για να καθοριστεί το στάδιο του καρκίνου του τραχήλου. Η σταδιοποίηση για τον καρκίνο του τραχήλου περιλαμβάνει τα ακόλουθα στάδια:

**Στάδιο 0 (καρκίνωμα in situ ή ενδοεπιθηλιακό)** Στο στάδιο 0, ο καρκίνος καταλαμβάνει μόνο το επιφανειακό στρώμα των κυττάρων που επενδύουν τον τράχηλο χωρίς να εισβάλει στους ιστούς του τραχήλου που εντοπίζονται βαθύτερα. Ο καρκίνος που βρίσκεται σ αυτό το στάδιο καλείται επίσης in situ ή ενδοεπιθηλιακός ή μη διηθητικός.

**Στάδιο I** Στο στάδιο I, ο καρκίνος εντοπίζεται μόνο στον τράχηλο. Το στάδιο I διαιρείται σε στάδια IA και IB, με βάση την έκταση του καρκίνου.

- **Στάδιο IA:** Μικρής έκτασης καρκινικός ιστός μέσα στον τράχηλο που είναι ορατός μόνο με το μικροσκόπιο. Το βάθος διήθησης δεν ξεπερνά τα 5 χιλιοστά και η έκταση σε πλάτος τα 7 χιλιοστά.
- **Στάδιο IB:** Ο κακοήθης όγκος βρίσκεται ακόμα μέσα στον τράχηλο και είτε είναι ορατός μόνο με μικροσκόπιο διηθώντας σε βάθος μεγαλύτερο από 5 χιλιοστά ή σε πλάτος μεγαλύτερο από 7 χιλιοστά ,είτε είναι ορατός χωρίς μικροσκόπιο με μέγεθος κλινικής βλάβης πάνω από 4 εκατοστά.

**Στάδιο II** Στο στάδιο II, ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί πέραν του τραχήλου αλλά όχι στο τοίχωμα της πυέλου. Το στάδιο II διαιρείται στα στάδια IIA και IIB, με κριτήριο το βαθμό επέκτασης του καρκίνου στους γειτονικούς ιστούς.

- **Στάδιο IIA:** Ο καρκίνος έχει προχωρήσει στα ανώτερα δύο τρίτα του κόλπου αλλά όχι στους ιστούς γύρω από την μήτρα (παραμήτρια).
- **Στάδιο IIB:** Ο καρκίνος έχει προχωρήσει στα ανώτερα δύο τρίτα του κόλπου με διήθηση και των παραμητρίων.

**Στάδιο III** Στο στάδιο III, ο καρκίνος έχει διηθήσει το κατώτερο τριτημόριο του κόλπου με πιθανή επέκταση στο πυελικό τοίχωμα και τους επιχώριους (γειτονικούς) λεμφαδένες. Το στάδιο III διακρίνεται σε:

- **Στάδιο IIIA** στο οποίο τα καρκινικά κύτταρα έχουν εξαπλωθεί στο κατώτερο τριτημόριο του κόλπου αλλά όχι στο πυελικό τοίχωμα.
- **Στάδιο IIIB** στο οποίο το πυελικό τοίχωμα διηθείται ή / και το μέγεθος του όγκου έχει αυξηθεί αρκετά ώστε να πιέζει τους ουρητήρες (κοίλα όργανα που συνδέουν τους νεφρούς με την κύστη). Αυτή η πίεση εκ των έξω μπορεί να οδηγήσει σε διόγκωση των νεφρών λόγω απόφραξης (υδρονέφρωση) ή να τους καταστήσει μη λειτουργικούς. Τα καρκινικά κύτταρα διηθούν επίσης τους πυελικούς λεμφαδένες.

**Στάδιο IV** Στο στάδιο IV, ο καρκίνος έχει επεκταθεί στην ουροδόχο κύστη, το ορθό έντερο, ή άλλα μέρη του σώματος. Το στάδιο IV διαιρείται στα στάδια IVA και IVB, ανάλογα με τις περαιτέρω διηθήσεις του καρκίνου.

- **Στάδιο IVA** έχει προσβληθεί η κύστη ή / και το τοίχωμα του ορθού, με θετικούς (προσβεβλημένους) λεμφαδένες της πυέλου.
- **Στάδιο IVB** ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί πέραν της πυέλου και των πυελικών λεμφαδένων σε πιο απομακρυσμένα μέρη του σώματος, όπως στην κοιλία, στο ήπαρ, στο γαστρεντερικό σωλήνα, ή στους πνεύμονες (απομακρυσμένες μεταστάσεις).

## 1.11. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

### A. ΕΓΧΕΙΡΗΣΗ

Πριν από κάθε χειρουργική επέμβαση ο ιατρός επεξηγεί και συζητεί με την ασθενή για το είδος και την έκταση της χειρουργικής επέμβασης που εισηγείται με βάση τα ευρήματα από τις διάφορες εξετάσεις που προηγήθηκαν. Η ασθενής πριν από την επέμβαση πρέπει να είναι απόλυτα σίγουρη ότι έχει συζητήσει με τον ιατρό της λεπτομερώς την κατάσταση της και το όφελος που θα έχει από την εγχείρηση καθώς επίσης και τις πιθανές επιπλοκές είτε αυτές θα είναι παροδικές ή μόνιμες. Τέτοιου είδους επεμβάσεις είναι καλό να γίνονται από ιατρούς που έχουν εξειδίκευση ή εμπειρία στον γυναικολογικό καρκίνο.

Η χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας μπορεί να αφορά την αφαίρεση της μήτρας, τους λεμφαδένες της περιοχής και μικρό μέρος του κόλπου. Αν τα καρκινικά κύτταρα εντοπίζονται μόνο στην επιφάνεια του τραχήλου τότε η θεραπευτική αντιμετώπιση θα αφορά, κωνοειδή εκτομή του τραχήλου και βιοψία, θεραπεία με laser, κρυοπηξία ή τραχηλεκτομή. Επίσης είναι πιθανή η αμφοτερόπλευρη αφαίρεση των ωθηκών και των σαλπίνγων εκτός αν η ασθενής είναι νέα γυναίκα και η περίπτωση της επιτρέπει την μη αφαίρεση τους για να μην επέλθει πρόωμη εμμηνόπαυση.

Επίσης για κάποιες ασθενείς η χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι προτιμότερη αντί της χορήγησης ακτινοθεραπείας στην περιοχή της πυέλου ως θεραπευτική επιλογή, καθ' ότι η επίδραση της ακτινοθεραπείας πάνω στις ωθηκές αδρανοποιεί τη λειτουργία τους με αποτέλεσμα την πρόωρη εμμηνόπαυση. Σε εκείνες τις περιπτώσεις όπου το θεραπευτικό όφελος είναι μεγαλύτερο από την αφαίρεση ή την αδρανοποίηση των ωθηκών ο ιατρός θα χορηγήσει υποκατάστατα ορμονών (Hormone replacement therapy-HRT) για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης. Αυτά τα υποκατάστατα χορηγούνται είτε σε χάπια, είτε σε επιδερμικά έμπλαστρα ή σε κρέμες.

### Μετά τη χειρουργική επέμβαση

Μετά τη χειρουργική επέμβαση το νοσηλευτικό προσωπικό του θαλάμου ενθαρρύνει την ασθενή για έγκαιρη κινητοποίηση με σκοπό την πρόληψη πιθανών

μετεγχειρητικών επιπλοκών (θρομβοφλεβίτιδα, πνευμονία κ.τ.λ.). Αν η κατάσταση της ασθενούς δεν το επιτρέπει ακόμα θα καλεστεί η/ο φυσιοθεραπεύτρια/της για να επιδείξει τις πρέπουσες ασκήσεις.

Η ασθενής θα παίρνει ενδοφλέβια υγρά σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού μέχρι να μπορέσει να σιτίζεται κανονικά. Επίσης είναι συνηθισμένη η εισαγωγή διουρηθρικού καθετήρα πριν ή κατά τη διάρκεια της επέμβασης, ο οποίος συνδέεται με ουροσυλλέκτη. Σε κάποιες περιπτώσεις ο ιατρός τοποθετεί σωλήνα παροχέτευσης για να αποβάλλονται τα υγρά από την περιοχή της επέμβασης. Υγρά και αίμα είναι φυσιολογικό να αποβάλλονται και από τον κόλπο. Ο ιατρός μετά από κάθε επέμβαση μεριμνά και ελέγχει το θέμα του πόνου με τα κατάλληλα παυσίπονα, ο οποίος φυσιολογικά υπάρχει για μερικές ημέρες. Η παραμονή στο νοσοκομείο/κλινική διαρκεί περίπου 6-8 ημέρες και η ασθενής αναχωρεί αφού προηγουμένων της αφαιρεθούν οι ραφές/κλιπς.

Οι ασθενείς που ζουν μόνες τους και δεν έχουν βοήθεια στο σπίτι είναι καλό να συζητήσουν το πρόβλημα τους με την κοινωνική λειτουργό του νοσοκομείου ή την κοινωνική λειτουργό των οργανώσεων/συνδέσμων ασθενών με καρκίνο προτού φύγουν για το σπίτι τους. Μετά την επέμβαση πιθανό να υπάρχουν διαταραχές στην περίοδο καθώς και προβλήματα σύλληψης εκτός, από τις περιπτώσεις όπου η εμμηνόπαυση οριστικοποιείται μετά από ολική υστερεκτομή. Η σεξουαλική δραστηριότητα πρέπει να ανασταλεί για μερικές εβδομάδες (τουλάχιστον 6) μέχρι να επουλωθεί η περιοχή της επέμβασης. Κατά τη διάρκεια της ανάρρωσης μετά από υστερεκτομή ορισμένες γυναίκες δυσκολεύονται να οδηγήσουν για μερικές εβδομάδες. Γίνονται συστάσεις προς όλες τις ασθενείς να αποφεύγουν την εντατική σωματική κούραση/άσκηση και το σήκωμα βάρους για 2 μήνες τουλάχιστον καθώς επίσης και την οδήγηση.

Κάποιες ασθενείς μετά από τη διάγνωση και τη χειρουργική αφαίρεση του καρκίνου ίσως να αισθάνονται ψυχολογική αναστάτωση ή φόρτιση. Σε τέτοιες περιπτώσεις η απομόνωση και η σιωπή δεν ενεργούν θετικά. Σημαντική είναι η βοήθεια από εξειδικευμένους επαγγελματίες ψυχολόγους, κοινωνικούς λειτουργούς και νοσηλεύτριες.



## Πιθανές μακροχρόνιες μετεγχειρητικές επιπλοκές

Οι περισσότερες γυναίκες που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση λόγω καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας δεν παρουσιάζουν καμία μετεγχειρητική επιπλοκή. Ωστόσο, οι πιθανές επιπλοκές που θα μπορούσαν να εμφανιστούν είναι βλάβη στο νεύρο που ελέγχει τη λειτουργία της ουροδόχου κύστης ή του παχέος εντέρου, με συμπτώματα όπως η ακράτεια ούρων ή κοπράνων και λεμφοίδημα στο/στα κάτω άκρο/α σε περίπτωση που επιβάλλεται η αφαίρεση λεμφαδένων, με συμπτώματα το οίδημα λόγω ελλιπούς κυκλοφορίας του λεμφικού υγρού.

## Β. ΤΡΑΧΗΛΕΚΤΟΜΗ

Γίνεται μόνο στις περιπτώσεις έγκαιρης διάγνωσης του καρκίνου. Στις νεαρές γυναίκες με έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας υπάρχει η δυνατότητα εφαρμογής της νέας χειρουργικής μεθόδου που ονομάζεται τραχηλεκτομή. Με αυτό το είδος της χειρουργικής αντιμετώπισης αφαιρούνται μόνο ο τράχηλος και το άνω μέρος του κόλπου ενώ το υπόλοιπο μέρος της μήτρας παραμένει. Οι λεμφαδένες της περιοχής αφαιρούνται διαδερμικά με μία μικρή τομή πάνω στην κοιλία (keyhole surgery).

Αυτό το είδος χειρουργικής αντιμετώπισης του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας δίνει το πλεονέκτημα στη νεαρή γυναίκα να τεκνοποιήσει. Σε περίπτωση μελλοντικής εγκυμοσύνης γίνεται συρραφή στο κάτω μέρος της μήτρας για συγκράτηση της κύησης λόγω του υψηλού κινδύνου για αποβολή. Ο τοκετός προγραμματίζεται και γίνεται πάντοτε με καισαρική τομή. Η τραχηλεκτομή είναι εξειδικευμένη χειρουργική μέθοδος και γίνεται από ειδικούς γυναικολόγους σε νοσοκομεία ή κλινικές.

## Γ. ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΗ ΠΥΕΛΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ

Σε κάποιες περιπτώσεις μετά από την συμπλήρωση της ενδεικνυόμενης θεραπευτικής αγωγής μπορεί να υπάρξει υποτροπή της νόσου μέσα στην πύελο. Αυτή η εξέλιξη πιθανόν να οδηγήσει τον ιατρό στη ριζική χειρουργική αφαίρεση των οργάνων που βρίσκονται μέσα στην πύελο όπως η μήτρα, ο τράχηλος, οι ωοθήκες, η ουροδόχος κύστη και το κάτω μέρος του παχέος εντέρου. Κατά την αφαίρεση των πιο

πάνω οργάνων, που ευτυχώς σπάνια συμβαίνει, ο ιατρός θα μεριμνήσει για την αποκατάσταση της εντερικής λειτουργίας καθώς επίσης και την διοχέτευση των ούρων κάνοντας ανοίγματα, ένα για την κάθε περίπτωση, πλάγια πάνω στην κοιλιά (κολοστομία, ουροστομία) για περισυλλογή των κενώσεων, κοπράνων και ούρων. Επίσης θα κάνει αποκατάσταση του κόλπου.

Ο ιατρός και η ειδική νοσηλεύτρια στη φροντίδα των στομίων επεξηγούν με λεπτομέρεια όλους τους χειρισμούς για την επέμβαση και την φροντίδα των στομίων. Η ειδική νοσηλεύτρια επισκέπτεται συχνά την ασθενή μετεγχειρητικά μέχρι να συνηθίσει να χειρίζεται με ασφάλεια από μόνη της τις στομίες και δίνει όλες τις απαραίτητες συμβουλές για καλή φροντίδα του δέρματος γύρω από την περιοχή.

Γενικά αυτού του είδους οι επεμβάσεις είναι χρονικά μεγάλες όπως μεγάλος είναι και ο χρόνος ανάρρωσης και αποδοχής των νέων συνθηκών που αφορούν την εικόνα του σώματος και τις αλλαγές στην ποιότητα ζωής.

#### Δ. ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Χρησιμοποιεί ακτίνες υψηλής ενέργειας για να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα και να τα σταματήσει από την ανάπτυξή τους. Η ακτινοθεραπεία είναι τοπική θεραπεία όπως η εγχείρηση και μπορεί να επιδράσει μόνο στα καρκινικά κύτταρα της περιοχής που ακτινοβολείται και γίνεται με χορήγηση υψηλών δόσεων ακτίνων X. Για τη θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας η ακτινοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί εξωτερικά (επιφάνεια του δέρματος) ή εσωτερικά (ενδοκολπικά) ή σε συνδυασμό και των δύο μεθόδων.

#### Σχεδιασμός της θεραπείας

Ο σχηματισμός της θεραπείας είναι πολύ σημαντικός αφού αποσκοπεί τόσο στην καταπολέμηση της ασθένειας όσο και στον περιορισμό των πιθανών επιπλοκών από την ακτινοβολία. Για το σχεδιασμό της θεραπείας δίνεται ραντεβού και συμπληρώνεται συνήθως μέσα σε 1-2 ημέρες. Περιλαμβάνει ακτινολογικές απεικονίσεις και αξονική τομογραφία καθώς επίσης την τοποθέτηση μικρών σημαδιών πάνω στο δέρμα με μαρκαδόρο ή και tattoo για καθοδήγηση της

ακτινοβολίας. Για καλύτερες εικόνες, ενδοκολπικά τοποθετείται ταμπόν και χορηγείται ακτινο-απεικονιστικό υγρό από τον πρωκτό.

### Εξωτερική ακτινοθεραπεία

Η εξωτερική ακτινοθεραπεία (διαδερμική) χορηγείται σε καθημερινές μικρές δόσεις εκτός Σαββάτου και Κυριακής και είναι ανώδυνη. Η υψηλής ενέργειας ακτινοβολία εκπέμπεται από ειδικό μηχάνημα το οποίο είναι εγκατεστημένο σε ειδικά διαμορφωμένο δωμάτιο και χώρο του νοσοκομείου/κλινικής για σκοπούς ακτινοπροστασίας. Μέσα σε αυτό το διαμορφωμένο δωμάτιο οι ασθενείς παίρνουν τη θεραπεία τους ξαπλωμένοι χωρίς την παρουσία του ακτινογράφου. Ο ακτινογράφος θα χορηγήσει τη θεραπεία με τη χρήση του ηλεκτρονικού υπολογιστή, από άλλο χώρο όπου παράλληλα έχει τη δυνατότητα να παρακολουθεί τον ασθενή διαμέσου του κλειστού συστήματος καθ' όλη την διάρκεια της θεραπείας του.

Ο ασθενής δεν χρειάζεται να διανυκτερεύσει στο νοσοκομείο/κλινική για όσο παίρνει ακτινοθεραπεία εκτός και εάν ο γιατρός κρίνει διαφορετικά. Κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας γίνονται σε τακτά χρονικά διαστήματα αναλύσεις αίματος και δίδονται ανάλογες συμβουλές, από τον ιατρό ή τη νοσηλεύτρια, για φροντίδα του δέρματος στην περιοχή που ακτινοβολείται καθώς επίσης και οδηγίες για το είδος της διατροφής.

### Εσωτερική ακτινοθεραπεία – Βραχυθεραπεία

Η εσωτερική ακτινοθεραπεία χορηγείται ενδοκολπικά απευθείας πάνω στον τράχηλο με τη χρήση υψηλών δόσεων ακτινοβολίας και με χαμηλή επίδραση στους γύρω ιστούς και όργανα. Η διάρκεια της χορήγησης της θεραπείας είναι μικρή και συμπληρώνεται συνήθως σε σύντομο χρονικό διάστημα. Δεν χρειάζεται η παραμονή της ασθενούς εντός του νοσοκομείου/κλινικής.

### Παρενέργειες της ακτινοθεραπείας

Η απώλεια ενδοκολπικών υγρών ή μικροαιμορραγίας δεν είναι ασυνήθιστο φαινόμενο μετά τη συμπλήρωση της θεραπείας. Αν όμως η ποσότητα είναι μεγάλη θα πρέπει να ενημερωθεί ο ιατρός ή η νοσηλεύτρια. Η ακτινοθεραπεία μπορεί να προκαλέσει διάρροια, κάψιμο κατά την διούρηση και κόπωση. Αυτά τα συμπτώματα

μπορεί να είναι ήπια ή και σοβαρά μερικές φορές. Ο γιατρός δίνει πάντοτε οδηγίες για αποφυγή ή περιορισμό των συμπτωμάτων.

Σε κάποιες περιπτώσεις η ακτινοβολία μπορεί να επηρεάσει τις ωοθήκες και να παρουσιασθούν συμπτώματα εμμηνόπαυσης 3 μήνες περίπου μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό σημαίνει ότι ο κύκλος της περιόδου μπορεί να σταματήσει και η ασθενής να παρουσιάσει εξάψεις, εφίδρωση, ξηρότητα του δέρματος και του κόλπου. Επίσης λόγω της θεραπείας μπορεί να συρρικνωθεί/στενέψει ο κόλπος και να δυσκολεύει την σεξουαλική επαφή.

#### Πιθανές παρενέργειες μακράς διάρκειας

Σπάνια κάποιες παρενέργειες μπορεί να διαρκέσουν περισσότερο. Σε ένα μικρό αριθμό ασθενών μπορεί να παρουσιαστούν παρατεταμένες διάρροιες ή συχνοουρία. Επίσης μπορεί να παρουσιάσουν μικροαιμορραγία από τα αγγεία του εντέρου ή της ουροδόχου κύστης. Η συρρίκνωση και η στένωση του κόλπου μπορεί να παραταθεί και να δυσκολεύει τη σεξουαλική επαφή.

Σπανιότερα μπορεί να παρουσιασθεί οίδημα στα πόδια – λεμφοίδημα. Σαν αιτία αυτού του προβλήματος μπορεί να είναι η αφαίρεση λεμφαδένων που βρίσκονται στην περιοχή της πυέλου κατά την χειρουργική επέμβαση ή και η αναγκαία συμπερίληψη των λεμφαδένων στην ακτινοθεραπεία.

#### Ε. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Είναι η χρήση κυτταροστατικών φαρμάκων που καταστρέφουν καρκινικά κύτταρα. Υπάρχουν διάφορα είδη κυτταροστατικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας. Τα περισσότερα φάρμακα χορηγούνται ενδοφλέβια. Συνήθως η χημειοθεραπεία χορηγείται σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία για πιο δραστική θεραπευτική αντιμετώπιση. Σε κάποιες περιπτώσεις η χημειοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί πριν τη χειρουργική επέμβαση με σκοπό τη σμίκρυνση του όγκου και την ευκολότερη αφαίρεση του.

Χημειοθεραπεία επίσης μπορεί να χορηγηθεί σε άτομα που παρουσιάζουν μεταστάσεις σε άλλα μέρη του σώματος τους και σε άτομα όπου η αρρώστια τους

επανεμφανίζεται μετά την ακτινοθεραπεία. Σε αυτές τις περιπτώσεις η χημειοθεραπεία στοχεύει στη συρρίκνωση και τον περιορισμό της ασθένειας, στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και στην παράταση της καλής ποιότητας της ζωής τους.

#### Παρενέργειες της χημειοθεραπείας

Οι παρενέργειες της χημειοθεραπείας μπορεί να είναι κάπως πιο έντονες όταν χορηγείται σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία. Τα κυτταροστατικά φάρμακα επηρεάζουν παροδικά την παραγωγή των κυττάρων του αίματος, τα λευκά και τα ερυθρά αιμοσφαίρια καθώς και τα αιμοπετάλια. Οι καθορισμένες αιματολογικές εξετάσεις προσβλέπουν στον εντοπισμό για τυχόν πτώση αυτών των αιμοσφαιρών και τη χορήγηση κατάλληλης αγωγής και φροντίδας. Τα κυτταροστατικά φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν την ηπατική και τη νεφρική λειτουργία, γι' αυτό πριν τη χορήγηση της χημειοθεραπείας γίνεται αιματολογικός έλεγχος.

Άλλες παρενέργειες είναι το αίσθημα της κόπωσης, η ναυτία, ο εμετός, η αλωπεκία (απώλεια μαλλιών). Για τη ναυτία και τον εμετό χορηγούνται προληπτικά αντιεμετικά φάρμακα. Η απώλεια μαλλιών είναι επίσης παροδική, δύο με τρεις μήνες μετά τη συμπλήρωση της χημειοθεραπείας τα μαλλιά ξαναφυτρώνουν.

Κάποια φάρμακα της χημειοθεραπείας μπορεί να προκαλέσουν ερεθισμό ή και μικρά έλκη στο βλεννογόνο του στόματος. Η υγιεινή και το τακτικό πλύσιμο του στόματος συμβάλλει στην απόφυση του προβλήματος. Όλες οι παρενέργειες υποχωρούν μετά τη συμπλήρωση της θεραπείας.

#### Η ιατρική παρακολούθηση

Μετά τη συμπλήρωση της θεραπείας η ιατρική παρακολούθηση της ασθενούς θα είναι σε τακτά χρονικά διαστήματα και θα περιλαμβάνουν την επίσκεψη στον ιατρό, τον ακτινολόγο και αιματολογικό έλεγχο. Αν ενδιάμεσα των επισκέψεων προκύψει οτιδήποτε που ανησυχεί την ασθενή θα πρέπει να ενημερωθεί ο ιατρός.

## ΣΤ. ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΟΤΗΤΑ & ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Οι διάφορες θεραπείες για την αντιμετώπιση του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας μπορεί να έχουν επιπτώσεις στη σεξουαλική ζωή της ασθενούς. Αρκετές από αυτές μπορούν να προληφθούν ή και να θεραπευθούν.

Συμπτώματα εμμηνόπαυσης: Η αφαίρεση της μήτρας και των ωοθηκών ή η ακτινοθεραπεία στην περιοχή της πυέλου σε γυναίκες που δεν βρίσκονται στην εμμηνόπαυση, θα παρουσιάσουν συμπτώματα εμμηνόπαυσης όπως είναι οι εξάψεις, η ξηροδερμία, η ξηρότητα του κόλπου και η μειωμένη επιθυμία για σεξουαλική επαφή. Αρκετά από τα συμπτώματα υποχωρούν με υποκατάστατα ορμονών αφού δεν μπορούν να παραχθούν από τις ωοθήκες. Τα υποκατάστατα ορμονών κυκλοφορούν υπό μορφή επιδερμικών επιθεμάτων (πάτσες), ενδοκολπικού σκευάσματος και σε χάπια. Η ξηρότητα του κόλπου αντιμετωπίζεται με λιπαντικά σκευάσματα ενδοκολπικά, ή από τον σύντροφο, πριν ή κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής. Η συρρίκνωση/στένωση του κόλπου αντιμετωπίζεται με τη χρήση ειδικών διαστολέων ή την τακτική σεξουαλική επαφή. Αρκετές γυναίκες διακατέχονται από φόβο μήπως και επανέλθει η αρρώστια τους αν έχουν σεξουαλική δραστηριότητα αμέσως μετά την ακτινοθεραπεία, όμως είναι απόλυτα ασφαλείς, επίσης ο σύντροφος δεν κινδυνεύει να πάθει καρκίνο με τη σεξουαλική επαφή μαζί τους. Εκείνο που πρέπει να έχει υπόψη του ο σύντροφος είναι ο λεπτός χειρισμός κατά την επαφή.

Γονιμότητα: Η γονιμότητα παύει να υφίσταται με την αφαίρεση της μήτρας ή την ακτινοθεραπεία για την αντιμετώπιση του καρκίνου στον τράχηλο. Είναι ιδιαίτερα σκληρή αυτή η εξέλιξη για τις νέες γυναίκες που δεν πρόλαβαν να τεκνοποιήσουν ή να συμπληρώσουν την οικογένεια τους.

## Z. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ & ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Η συνύπαρξη καρκίνου τραχήλου της μήτρας και κύησης είναι σπάνια, 1 ανά 2200 κύσεις και σημαίνει τη διάγνωση κατά την κύηση ή μέσα σε 12 μήνες μετά τον τοκετό. Τα συμπτώματα είναι ίδια με εκείνα εκτός κύησης, με συνηθέστερη την αιμορραγία, που μπορεί να εκλυφθεί ότι προέρχεται από επιπλοκή της κύησης. Η διάγνωση γίνεται, όπως εκτός κύησης, δηλαδή με test Παπανικολάου, κολποσκόπηση και βιοψία. Η κωνοειδής εκτομή, εάν κριθεί αναγκαία, είναι καλύτερα

να γίνει στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης, για να αποφευχθεί ο κίνδυνος αυτόματης έκτρωσης κατά το πρώτο τρίμηνο και μεγάλης αιμορραγίας ή πρόωρου τοκετού κατά το τρίτο τρίμηνο. Η απόξεση του ενδοτράχηλου πρέπει να αποφεύγεται για τον κίνδυνο ρήξης των εμβρυικών υμένων. Σε περίπτωση καρκίνου *in situ* ή μικροδιηθητικού, που διαγνώστηκε με κωνοειδή εκτομή, συνιστάται αναμονή μέχρι τον τοκετό με κολποσκοπική παρακολούθηση κατά την κύηση και οριστική αντιμετώπιση 6-8 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Σε περίπτωση διηθητικού καρκίνου, η αντιμετώπιση είναι όπως στις μη έγκυες γυναίκες. Δηλαδή, εάν η διάγνωση γίνει μετά τις 20 εβδομάδες της κύησης θα γίνει συζήτηση με τη γυναίκα και εφόσον αυτή αποδεχθεί, θα εφαρμοσθεί η αναμονή μέχρι την 28η εβδομάδα, όποτε σε χειρουργήσιμα στάδια θα γίνει ταυτόχρονα καισαρική τομή και ριζική υστερεκτομή, ενώ σε μη χειρουργήσιμα στάδια θα εφαρμοσθεί ακτινοθεραπεία. Εάν η διάγνωση γίνει νωρίτερα από τις 20 εβδομάδες, ιδιαίτερα δε στο πρώτο τρίμηνο η αντιμετώπιση θα γίνει όπως σε μη έγκυες γυναίκες. Εάν τότε εφαρμοσθεί ακτινοθεραπεία, πιθανόν προηγουμένως να αφαιρεθεί το κύημα με υστερεκτομία, ενώ στο πρώτο τρίμηνο η εξωτερική ακτινοβολία θα οδηγήσει σε αυτόματη έκτρωση.

## 1.12. ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Ανάλογα με το στάδιο της νόσου και τα διάφορα κέντρα αντιμετώπισης ογκολογικών περιστατικών αναφέρονται ποσοστά 5ετούς επιβίωσης που κυμαίνονται περί το 85%-90% για το στάδιο I, 60% για το στάδιο II, 30% για το στάδιο III, και περί το 10% για το στάδιο IV. Τελευταία εφαρμόζεται και συνδυάζεται χημείο και ακτινοθεραπευτική αγωγή σε προχωρημένα στάδια με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Η εξεντέρωση είναι η μοναδική λύση σε περιπτώσεις υποτροπής με προσβολή της κύστης ή του ορθού, με σχετικά καλά αποτελέσματα, παρά τον επηρεασμό της ποιότητας της ζωής της ασθενούς (<http://www.apn.gr/uncategori>).

### 1.13. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ (FOLLOW-UP) ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Το πλήρες ιστορικό και η λεπτομερής κλινική εξέταση αποτελούν τα κύρια εργαλεία του follow up και καθοδηγούν τον περαιτέρω αναγκαίο εργαστηριακό έλεγχο. Οι ασθενείς ενημερώνονται πάντοτε για την ανάγκη παρακολούθησης μετά τη θεραπεία. Τονίζεται, ιδιαίτερα, ότι η όποια θεραπευτική αντιμετώπιση δεν τις απαλλάσσει από τους HPV και επομένως, η πιθανότητα υποτροπής των αλλοιώσεων υπάρχει. Οι ασθενείς με ιστορικό καρκίνου, είναι αναγκαίο να ελέγχονται σε ολόκληρο το κατώτερο γεννητικό σύστημα. Μετά τη θεραπεία η παρακολούθηση γίνεται ανά εξάμηνο κατά τα δύο πρώτα χρόνια. Στο διάστημα αυτό έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερη συχνότητα υποτροπών. Μετά τα δύο χρόνια και εφόσον δεν υπάρχει πρόβλημα, η παρακολούθηση γίνεται ανά έτος. Τονίζεται, όμως, στις ασθενείς, ότι πρέπει να τηρούν τα χρονοδιαγράμματα.

Ο τρόπος και η συχνότητα παρακολούθησης των καρκινοπαθών καθορίζονται από την αναμενόμενη εξέλιξη της νόσου και τη δυνατότητα αντιμετώπισης των υποτροπών. Ωστόσο, πολύπλοκες και δαπανηρές εξετάσεις, ακόμα και συχνά επαναλαμβανόμενες, δεν εξασφαλίζουν όφελος επιβίωσης. Αμέσως μετά το τέλος της θεραπείας, ο γιατρός ζητά από την ασθενή να κάνει τακτικούς ελέγχους που περιλαμβάνουν τεστ Παπανικολάου, κολποσκόπηση, αιματολογικές εξετάσεις και υπερήχους και ακτινογραφίες. Οι ασθενείς που δεν υπέστησαν αφαίρεση τραχήλου μετά το τέλος της θεραπείας και κάθε χρόνο θα υποβάλλονται σε τεστ Παπανικολάου ή κολποσκόπηση. Σε περίπτωση που ο τράχηλος έχει αφαιρεθεί, η ασθενής μετά το τέλος της θεραπείας, υποβάλλεται σε εξέταση λήψης επιχρίσματος στην κορυφή του κόλπου.

Οι έλεγχοι θα πρέπει να συνεχιστούν για μερικά χρόνια μετά το τέλος της θεραπείας. Στην αρχή επαναλαμβάνονται ανά μερικούς μήνες, αλλά εάν όλα κυλούν καλά και δεν εμφανίζεται κάποιου είδους υποτροπή, σταδιακά οι εξετάσεις γίνονται όλο και λιγότερο συχνές. Σε κάθε περίπτωση που η ασθενής αντιληφθεί νέα συμπτώματα της νόσου πρέπει να επικοινωνήσει άμεσα με τον γιατρό.

Οι περισσότερες ασθενείς βρίσκουν την διαδικασία της παρακολούθησης μετά τη θεραπεία αρκετά στρεσογόνα, καθώς υπάρχει πάντα ο κίνδυνος της εμφάνισης του καρκίνου. Θα πρέπει καθ' όλη τη διάρκεια του follow up να μπορούν να



εκφράζουν ανοιχτά τα συναισθήματα τους για τη νόσο και να έχουν συμπαράσταση είτε από τον γιατρό και άλλες ασθενείς που επέζησαν από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, είτε από οργανωμένες μονάδες νοσοκομείων.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### Η ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ

#### 2.1 Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΟΥ ΚΟΣΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ

Με βάση την οικονομική θεωρία το κόστος αναφέρεται στην «κατανάλωση» των διαθέσιμων πόρων, ή άλλως παραγωγικών συντελεστών, για την παραγωγή ενός αγαθού ή υπηρεσίας (Σπινθούρη 2003). Το κόστος διακρίνεται σε διάφορες κατηγορίες:

- **Άμεσο Κόστος (Direct Cost):** Είναι η αξία όλων των αγαθών, υπηρεσιών και άλλων πόρων που καταναλώνονται για την παροχή (παραγωγή) μιας παρέμβασης (υπηρεσίας) ή την αντιμετώπιση παρενεργειών ή άλλων άμεσων και μελλοντικών συνεπειών που συνδέονται με αυτή.
- **Άμεσο Υγειονομικό (Ιατρικό) Κόστος (Direct Medical Cost):** Είναι η αξία των πόρων φροντίδας υγείας (π.χ. δοκιμασίες, φάρμακα, υλικά, προσωπικό υγείας, ιατρικός εξοπλισμός) που καταναλώνονται για την παροχή μιας παρέμβασης ή για την αντιμετώπιση των παρενεργειών ή άλλων άμεσων ή μελλοντικών συνεπειών που συνδέονται με αυτή.
- **Άμεσο Μη Υγειονομικό Κόστος (Direct Non Medical Cost):** Αναφέρεται στο κόστος που δε συνδέεται άμεσα με την παραγωγή του προϊόντος ή των υπηρεσιών υγείας. Στην κατηγορία αυτή μπορεί να περιλαμβάνονται π.χ. το λειτουργικό κόστος των κτιρίων που χρησιμοποιείται για την παραγωγή υπηρεσιών υγείας (ενοίκιο, δαπάνες ηλεκτροδότησης, ύδρευσης κτλ), το κόστος για την απόσβεση μηχανημάτων και συσκευών κτλ. (Drummond 1997).
- **Έμμεσο Κόστος (Indirect Cost):** Ένας οικονομικός όρος που αναφέρεται στην αύξηση ή στην απώλεια παραγωγικότητας που σχετίζεται με την ασθένεια ή το θάνατο. Περιλαμβάνει επίσης το κόστος θνησιμότητας και το κόστος νοσηρότητας. Στη Λογιστική χρησιμοποιείται για να περιγράψει επιπλέον ή καθορισμένο κόστος παραγωγής.

- **Άυλο Κόστος (Intangible Cost):** Περιλαμβάνει το κόστος πόνου, ταλαιπωρίας και θλίψης (οδύνης). Το κόστος αυτό είναι εξαιρετικά δύσκολο να μετρηθεί και συχνά παραλείπεται στην κλινική οικονομική έρευνα.
- **Διαφορικό Κόστος (Incremental Cost):** Το κόστος μιας εναλλακτικής παρέμβασης ή ενός προγράμματος μείον το κόστος της άλλης παρέμβασης ή προγράμματος. Η διαφορά κόστους δηλαδή μεταξύ δύο εναλλακτικών παρεμβάσεων ή προγραμμάτων.

Στα πλαίσια της παρούσας μελέτης - προσέγγισης του κόστους που σχετίζεται με το καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και της συγκριτικής παράθεσης των τύπων κόστους με εκείνους που αναφέρονται στη θεωρία, οι τύποι του κόστους που σχετίζονται με τη θεραπεία (treatment) μπορούν να ταξινομηθούν σε αρκετές κατηγορίες. Η κατηγορία που είναι πιο ευρέως αναγνωρισμένη είναι το **άμεσο υγειονομικό κόστος** (Gyrd – Hansen D. 1997). Αυτό είναι το κόστος που σχετίζεται άμεσα με την παροχή ιατρικής φροντίδας στις ασθενείς με καρκίνο. Αυτό το κόστος περιλαμβάνει αυτό που υφίσταται από υπηρεσίες που παρέχουν φροντίδα (π.χ. νοσοκομεία, εξωτερικά ιατρεία) αλλά και το κόστος οποιασδήποτε φαρμακευτικής αγωγής. Η δεύτερη κατηγορία είναι το **άμεσο μη υγειονομικό κόστος** (Gyrd – Hansen D. 1997). Αυτό το κόστος σχετίζεται άμεσα με τη φροντίδα που λαμβάνει η ασθενής, αλλά θεωρείται μη υγειονομικό στη φύση του. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι εκείνα που αφορούν στο κόστος μετακίνησης, στο κόστος συμπληρωμάτων διατροφής και στο χρόνο που καταναλώνεται από την οικογένεια και τους φίλους κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή για την παροχή φροντίδας στο σπίτι. Η τρίτη κατηγορία αφορά στο κόστος του χρόνου που «χάνεται» από την ασθενή που ταξιδεύει προς την υπηρεσία υγείας, αναμένει και λαμβάνει ιατρική φροντίδα. Μια άλλη κατηγορία κόστους είναι ευρέως γνωστή ως **κόστος χαμμένης παραγωγικότητας** (Gyrd – Hansen D. 1997). Αυτό το κόστος περιλαμβάνει αυτό που σχετίζεται με την ανικανότητα για εργασία ή την απασχόληση σε ελαφρές δραστηριότητες λόγω της ασθένειας (morbidity costs -κόστος νοσηρότητας) και με τη χαμμένη οικονομική παραγωγικότητα λόγω θανάτου (mortality costs - κόστος θνησιμότητας). Το κόστος «χαμένου» χρόνου και το κόστος «χαμμένης» παραγωγικότητας είναι δύσκολο να υπολογιστούν με ακρίβεια και γι' αυτό το κόστος παραγωγικότητας συχνά, εσκεμμένα, αγνοείται. Φυσικά, σε κάποιο βαθμό, τέτοιου είδους κόστος γίνεται λιγότερο σχετικό, όταν εξετάζουμε το κόστος του καρκίνου στις ηλικιωμένες γυναίκες, οι περισσότερες από τις οποίες δεν εργάζονται πλέον. Ο

τελευταίος τύπος κόστους συχνά αναφέρεται ως άυλο (intangible) κόστος, το οποίο δεν μπορεί να εκφραστεί με ποσοτικούς όρους και, στη θεωρία, συνίσταται στο οικονομικό «κόστος» λόγω του πόνου και της ψυχικής οδύνης. Από όλα τα είδη κόστους, στο άυλο ή «κρυφό» κόστος είναι πιο δύσκολο να εκχωρήσουμε χρηματική αξία και γενικά συστήνεται η επίδραση του να υπολογίζεται σε όρους ποιότητας ζωής παρά σε χρηματικούς όρους (Gyrd – Hansen D. 1997).

Το κόστος μετακίνησης, φροντίδας παιδιών, οι χρεώσεις από τη συνταγογράφηση, καθώς και η επίδραση των χαμένων μισθών ανήκουν στο έμμεσο (indirect) κόστος του καρκίνου ("out-of-pocket" expenditure) (Pearce et al. 2001). Ο Moore (1998) μελετώντας τη δαπάνη αυτή, βρήκε σημαντικούς τύπους κόστους να συνδέονται με συγκεκριμένα θέματα, όπως είναι οι επισκέψεις στην κλινική, η μετακίνηση, το φαγητό, η συνταγογράφηση (prescriptions) και η κατάχρηση φαρμάκων, η φροντίδα των παιδιών, η ανακούφιση από τα συμπτώματα (όπως είναι η καταβολή και η ναυτία) και η πρόσβαση στην υποστήριξη και η φροντίδα στο σπίτι (Pearce et al. 2001).

Οι οικονομολόγοι υπολογίζουν τις οικονομικές συνέπειες οποιασδήποτε νόσου ως το άθροισμα του αποδοτέου άμεσου και έμμεσου κόστους. Το άμεσο κόστος, που προαναφέρθηκε, ορίζεται ως η χρηματική αξία όλων των ιατρικών και άλλων υπηρεσιών που χρειάζονται για τη διάγνωση, την παρακολούθηση και τη φροντίδα της ασθενούς κατά το χρόνο της αρχικής θεραπείας, σε όλα τα μετέπειτα σημεία της παρακολούθησης (follow-up) και κατά το τέλος της ζωής. Το έμμεσο κόστος, που προαναφέρθηκε, τυπικά, διαιρείται στις απώλειες από τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα / ανικανότητα (Gyrd – Hansen D. 1997). Οι απώλειες από τη θνησιμότητα ορίζονται ως το αποδοτέο οικονομικό κόστος από τον «πρόωρο» ("pre-mature") θάνατο. Συνήθως για αυτό το κόστος προσδιορίζεται το άθροισμα των προεξοφλημένων (discounted) χρημάτων του εισοδήματος της αγοράς που ένα άτομο θα κέρδιζε στη διάρκεια του έξτρα χρόνου του διαθέσιμου σε αυτό, όταν ο πρόωμος θάνατος αποτρέπεται. Οι απώλειες από τη νοσηρότητα / ανικανότητα έχουν, σε γενικές γραμμές, το ίδιο νόημα. Πολλοί αναλυτές αναγνωρίζουν ότι η έννοια των απωλειών νοσηρότητας / ανικανότητας αφορά στις επιδράσεις της νόσου όχι μόνο στα εργαζόμενα άτομα αλλά και στις οικονομικές δραστηριότητες της υπόλοιπης οικογένειας. Συνεπώς, οι έμμεσες απώλειες από τη νοσηρότητα / ανικανότητα συμπεριλαμβάνουν την επίδραση της νόσου στη μείωση της προσπάθειας για

εργασία, στον περιορισμό των εισοδημάτων και στην προσαρμογή των μοντέλων δουλειάς και των προϋπολογισμών και των άλλων μελών της οικογένειας (Chirikos et al. 2001).

Αξίζει να σημειωθεί ότι το κόστος φροντίδας μπορεί να είναι πρωτεύον (primary) ή δευτερεύον (secondary). Το πρωτεύον κόστος φροντίδας είναι δυνατόν να σχετίζεται άμεσα με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (π.χ. ανακούφιση πόνου) ή να μη σχετίζεται άμεσα με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, αλλά πιθανόν να συνδυάζεται με αυτόν (π.χ. επισκέψεις στον παθολόγο, συνταγογραφήσεις, αναφορές για κατάθλιψη). Στο πρωτεύον κόστος φροντίδας ανήκει η φροντίδα σε επίπεδο κοινότητας (hospice care). Στο δευτερεύον κόστος φροντίδας ανήκουν είδη κόστους που αφορούν σε κόστος: χειρουργείου, ακτινοθεραπείας, χημειοθεραπείας, νοσοκομειακής ανακουφιστικής (palliative) φροντίδας και των θεραπειών που λαμβάνουν ως εσωτερικές ή εξωτερικές ασθενείς (Gyrd – Hansen D. 1997).

## **2.2 Η ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ: ΕΝΝΟΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ**

Οι μελέτες οικονομικής αξιολόγησης αποτελούν κύριο εργαλείο στην προσπάθεια των διοικούντων να λάβουν αποφάσεις σε επίπεδο πολιτικής υγείας και κυρίως στην κατανομή των πόρων στον τομέα αυτό. Οι οικονομικές αξιολογήσεις αναλύουν τις συνέπειες που προκύπτουν από την χρήση νέων ή και καθιερωμένων θεραπειών, από την άποψη τόσο των οφελών όσο και του κόστους τους σε σύγκριση με ανταγωνιστικές εναλλακτικές, παρέχοντας αξιόλογα κριτήρια και αποτελώντας τη βάση για τη λήψη αποφάσεων. Άλλωστε, κατά τον Kobelt (1996), ως οικονομική αξιολόγηση ορίζεται η συγκριτική ανάλυση δύο ή περισσότερων εναλλακτικών τρόπων δράσης από την άποψη τόσο του κόστους όσο και των συνεπειών τους (Σπινθούρη 2003).

Στην παρούσα ενότητα γίνεται συνοπτική αναφορά στις μεθόδους οικονομικής αξιολόγησης, ώστε να είναι περισσότερο σαφής η έννοια χρήσης τους στην προσπάθεια μελέτης του κόστους της διαγνωστικής και θεραπευτικής προσέγγισης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

## 2.3 ΤΥΠΟΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ

Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρονται διάφοροι τύποι οικονομικής ανάλυσης στο χώρο τη υγείας. Βασικός σκοπός μιας οικονομικής αξιολόγησης είναι ο προσδιορισμός, η μέτρηση, η αξιολόγηση και η εκτίμηση του κόστους και του οφέλους από τις διάφορες επιμέρους εναλλακτικές λύσεις και προσεγγίσεις. Από την οικονομική αξιολόγηση μπορούν να προκύψουν χρήσιμες πληροφορίες για τους ασχολούμενους με την πολιτική υγείας, για τη φαρμακευτική βιομηχανία, για τους επαγγελματίες υγείας αλλά και για τους άμεσα ενδιαφερόμενους, ασθενείς και χρήστες του συστήματος υγείας (Οικονομοπούλου και Πρεζεράκος 2002). Οι κυριότερες μορφές οικονομικής αξιολόγησης υπηρεσιών υγείας είναι οι εξής:

- Ανάλυση Κόστους
- Ανάλυση Ελαχιστοποίησης Κόστους
- Ανάλυση Κόστους - Χρησιμότητας
- Ανάλυση Κόστους - Οφέλους
- Ανάλυση Κόστους - Αποτελεσματικότητας

Ο Πίνακας 2.1, που παρατίθεται κατωτέρω, συνοψίζει τις πέντε πιο κοινές κατηγορίες μελετών κόστους στη φροντίδα υγείας.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.1 Κατηγορίες μελετών κόστους στη φροντίδα υγείας**

Τύπος ανάλυσης	Μονάδες Κόστους	Μονάδες Οφέλους	Αποτελέσματα
Κόστος της νόσου (cost of illness)	Δολάρια	Μη εξετασμένες	Δολάρια
Σύγκριση κόστους (cost comparison)	Δολάρια	Μη εξετασμένες	Δολάρια
Ελαχιστοποίηση του κόστους (cost minimization)	Δολάρια	Υποτίθεται ότι είναι ίδια	Δολάρια
Κόστος - αποτελεσματικότητα (cost - effectiveness)	Δολάρια	Αποτέλεσμα ενδιαφέροντος	Δολάρια μονάδα αποτελέσματος
Κόστος - χρησιμότητα (cost - utility)	Δολάρια	QALY	Δολάρια QALY

Σημείωση: QALY, ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής.

Πηγή: Harris et al, 2004

Πιο συγκεκριμένα, για κάθε μορφή οικονομικής αξιολόγησης αναφέρονται συνοπτικά τα ακόλουθα:

#### ■ **Ανάλυση Κόστους (Cost Analysis, Cost Identification Analysis)**

Αποτελεί τον απλούστερο τύπο οικονομικής ανάλυσης και εκτιμά μόνο το κόστος ανά παρεχόμενη υπηρεσία, χωρίς να περιλαμβάνει συγκρίσεις. Ειδικός τύπος της ανάλυσης κόστους θεωρείται η ανάλυση κόστους ασθένειας (cost-of-illness study) που περιγράφει το οικονομικό βάρος ή τις συνέπειες μιας ασθένειας, χωρίς όμως να περιλαμβάνει συγκρίσεις. Η ανάλυση κόστους, δηλαδή, υπολογίζει το συνολικό κόστος που προκύπτει από την εφαρμογή μιας παρέμβασης υγείας, χωρίς αναφορά στα αποτελέσματα ή στα οφέλη που συνεπάγεται. Χρησιμοποιείται απλά για τον προσδιορισμό του κόστους μιας παρέμβασης και στην ουσία αποτελεί το πρώτο σκέλος όλων των υπολοίπων οικονομικών αξιολογήσεων, δεδομένου ότι ο υπολογισμός του κόστους εμπεριέχεται σε κάθε μελέτη οικονομικής ανάλυσης.

#### ■ **Ανάλυση Ελαχιστοποίησης Κόστους (Cost Minimization Analysis, CMA)**

Αποτελεί μορφή οικονομικής αξιολόγησης, που χρησιμοποιείται για τη σύγκριση του καθαρού κόστους προγραμμάτων ή παρεμβάσεων που επιτυγχάνουν τα ίδια αποτελέσματα. Πρόκειται στην πραγματικότητα για έναν ειδικό τύπο της ανάλυσης κόστους - αποτελεσματικότητας, κατά την οποία τα συγκρινόμενα προγράμματα ή παρεμβάσεις υγείας έχουν περίπου την ίδια αποτελεσματικότητα (Σπινθούρη 2003). Δηλαδή, μια περιγραφή ελαχιστοποίησης του κόστους, είτε κατηγορηματικά είτε σιωπηρά, θεωρεί ως δεδομένο ότι δεν υπάρχει διαφορά στο όφελος (ή στη ζημία) μεταξύ των δύο διαφορετικών προσεγγίσεων. Η ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους αποτελεί την ενδεδειγμένη μέθοδο αξιολόγησης, όταν οι δύο ή περισσότερες παρεμβάσεις έχουν ταυτόσημα αποτελέσματα και κατά συνέπεια η σύγκριση μεταξύ τους μπορεί να περιοριστεί μόνο στην ανάλυση του κόστους. Στην περίπτωση αυτή η λήψη απόφασης και η επιλογή γίνεται βέβαια με βάση μόνο το κόστος. Η επιλογή της παρέμβασης με το μικρότερο συνολικό κόστος εξασφαλίζει ότι οι πόροι χρησιμοποιούνται πιο αποδοτικά. Προϋπόθεση για τη διεξαγωγή αναλύσεων ελαχιστοποίησης κόστους αποτελεί η ύπαρξη ισχυρών ενδείξεων ότι δεν υπάρχουν διαφορές στην αποτελεσματικότητα των συγκρινόμενων παρεμβάσεων, γι'

αυτό και οι αναλύσεις αυτές διεξάγονται ταυτόχρονα ή μετά από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές (Kobelt 1996).

#### ■ Ανάλυση Κόστους - Αποτελεσματικότητας (Cost Effectiveness Analysis, CEA)

Αποτελεί μορφή οικονομικής αξιολόγησης, με την οποία το κόστος και τα αποτελέσματα ενός προγράμματος ή παρέμβασης υγείας συγκρίνονται με αυτά ενός, τουλάχιστον, εναλλακτικού προγράμματος ή παρέμβασης υγείας. Η ανάλυση κόστους - αποτελεσματικότητας (Cost Effectiveness Analysis - CEA) θεωρείται ως μια πιο συνοπτική μέθοδος οικονομικής ανάλυσης που όμως είναι κατάλληλη στις περιπτώσεις που τα οφέλη εναλλακτικών προγραμμάτων είναι συγκρίσιμα ή εφόσον έχει προαποφασιστεί ότι συγκεκριμένα οφέλη πρέπει να παραχθούν (Ευθυμίου 2005). Το κόστος και τα αποτελέσματα - οφέλη κάθε προγράμματος ή παρέμβασης υπολογίζονται με βάση το λόγο του διαφορικού κόστους προς το διαφορικό αποτέλεσμα. Τα αποτελέσματα μπορεί να είναι εκβάσεις υγείας, όπως περιπτώσεις μιας ασθένειας που προλαμβάνονται, κερδισμένα έτη ζωής, ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής κτλ., και όχι νομισματικά μεγέθη, όπως στην ανάλυση κόστους - οφέλους (Drummond 1997).

Η ανάλυση κόστους - αποτελεσματικότητας διεξάγεται, όταν συγκρίνονται δύο ή περισσότερες παρεμβάσεις που έχουν τον ίδιο θεραπευτικό στόχο (-ους) αλλά διαφορετικούς βαθμούς αποτελεσματικότητας. Η ανάλυση αυτή παρέχει τη δυνατότητα ενσωμάτωσης τόσο του κόστους, όσο και των αποτελεσμάτων, και τη μεταξύ τους σύγκριση, υπό την προϋπόθεση ότι τα τελευταία μετρώνται στις ίδιες φυσικές μονάδες (Kobelt 1996). Μια ανάλυση κόστους - αποτελεσματικότητας έχει μεγαλύτερο ενδιαφέρον, όταν η νέα παρέμβαση είναι πιο αποτελεσματική και κοστίζει περισσότερο από τη λογική εναλλακτική στρατηγική.

#### ■ Ανάλυση Κόστους - Οφέλους (Cost Benefit Analysis, CBA)

Η ανάλυση κόστους - οφέλους επιδιώκει τον προσδιορισμό των εναλλακτικών επιλογών υλοποίησης μιας απόφασης και την επιλογή της πλέον αποδοτικής από αυτές με κριτήριο την αξιοποίηση των διατιθέμενων παραγωγικών συντελεστών.



Δηλαδή η CBA είναι μια μέθοδος αξιολόγησης που αποτελείται από τις εξής λειτουργίες (Ευθυμίου 2005):

- i. καταγραφή με ποσοτικό τρόπο του κόστους και οφέλους κάθε εναλλακτικής λύσης,
- ii. οικονομικός συσχετισμός των στοιχείων αυτών, και
- iii. επιλογή του έργου που παρουσιάζει τη μεγαλύτερη αποδοτικότητα των προς χρήση διαθέσιμων πόρων.

Ειδικότερα, αποτελεί μέθοδο οικονομικής ανάλυσης, η οποία χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του καθαρού οφέλους ενός προγράμματος ή παρέμβασης υγείας με βάση το διαφορετικό κόστος και το διαφορετικό όφελος και τα δύο μετρούμενα σε νομισματικές μονάδες. Η ανάλυση κόστους - οφέλους προσδιορίζει το καθαρό κοινωνικό όφελος ενός προγράμματος ή παρέμβασης υγείας. Ένα θετικό καθαρό κοινωνικό όφελος υποδηλώνει ότι από την άποψη της ανάλυσης κόστους - οφέλους το πρόγραμμα είναι καλό, ή αλλιώς ότι αξίζει να δαπανηθούν χρήματα για αυτό το πρόγραμμα ή την παρέμβαση (Σπινθούρη 2003). Επιπλέον, επιτρέπει τη σύγκριση προγραμμάτων ή παρεμβάσεων με διαφορετικές συνέπειες και αποτελέσματα που εκφράζονται σε διαφορετικές μονάδες. Ακόμη, επιτρέπει τη σύγκριση επενδύσεων όχι μόνο εντός του τομέα υγείας, αλλά και τη σύγκριση των καθαρών οφελών σε άλλους τομείς εκτός της υγείας, όπως π.χ. της εκπαίδευσης, με αυτά του τομέα υγείας (Kobelt 1996).

Για την απόδοση χρηματικής αξίας στα οφέλη ενός προγράμματος ή παρέμβασης υγείας (για την αποτίμηση τους δηλαδή σε χρηματικές μονάδες) χρησιμοποιούνται δύο κυρίως προσεγγίσεις: η προσέγγιση της πρόθεσης (ή προθυμίας) πληρωμής (willingness to pay) και η προσέγγιση του ανθρώπινου κεφαλαίου (human capital) (Σπινθούρη 2003). Ο καλύτερος τρόπος μέτρησης του κόστους θεωρείται το κόστος ευκαιρίας, ενώ τα οφέλη μετρώνται καλύτερα υπολογίζοντας τη μέγιστη πρόθεση πληρωμής για ένα πρόγραμμα ή παρέμβαση (Kobelt 1996).

## ■ Ανάλυση Κόστους - Χρησιμότητας (Cost Utility Analysis, CUA)

Η ανάλυση κόστους - χρησιμότητας (Cost - Utility Analysis - CUA) είναι ειδικός τύπος της ανάλυσης κόστους - αποτελεσματικότητας, κατά την οποία υπεισέρχονται οι έννοιες της θνησιμότητας (mortality) και της θνητότητας (morbidity), ενώ ως μέτρο της αποτελεσματικότητας χρησιμοποιούνται τα ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής (QALYs) (Drummond 1997). Κατά την ανάλυση κόστους - χρησιμότητας συγκρίνονται δύο ή περισσότερες εναλλακτικές παρεμβάσεις ή προγράμματα υγείας ανάλογα με τη χρησιμότητα τους (Drummond 1997). Η σύγκριση γίνεται συνηθέστερα με βάση τα ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής (QALYs) ή τα ισοδύναμα ετών υγιούς ζωής (HYE) που κερδίζονται από την εφαρμογή κάθε παρέμβασης.

Η ανάλυση κόστους - χρησιμότητας συνδυάζει τόσο το κόστος, όσο και τα αποτελέσματα των παρεμβάσεων που συγκρίνονται, με τα τελευταία μετρούμενα συνήθως σε ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής. Ο τύπος αυτός αξιολόγησης επιτρέπει το συνυπολογισμό: α) των αποτελεσμάτων μιας παρέμβασης στην ποιότητα ζωής του ασθενή και β) της επιβίωσης, με την αναγωγή και των δύο σε μια κοινή μονάδα μέτρησης. Η στάθμιση της ποιότητας γίνεται με βάση μια σειρά βαθμών προτίμησης, που αντιπροσωπεύουν τις σχετικές αξίες που αποδίδουν τα άτομα σε διαφορετικές καταστάσεις υγείας (Σπινθούρη 2003).

Συγκριτικά, η ανάλυση κόστους - αποτελεσματικότητας (CEA) και η ανάλυση κόστους - χρησιμότητας (CUA) υπολογίζουν το επιπρόσθετο κόστος ανά μοναδιαίο όφελος (unit benefit) που σχετίζεται με τη χρήση μιας δοθείσας παρέμβασης συγκριτικά με την εναλλακτική. Η παρέμβαση του ενδιαφέροντος μπορεί να είναι οποιουδήποτε είδους: πρόληψη, screening, διάγνωση, θεραπεία ή έλεγχος του συμπτώματος. Η CEA λαμβάνει υπόψη είτε ένα συγκεκριμένο αποτέλεσμα υγείας (επιβίωση ελεύθερη - νόσου) χωρίς να εκχωρεί μια συγκεκριμένη αξία σ' αυτό είτε χρησιμοποιεί χρόνια ζωής. Η CUA είναι ένας συγκεκριμένος τύπος ανάλυσης κόστους - αποτελεσματικότητας που συνδυάζει τη θνησιμότητα (mortality) και τη θνητότητα (morbidity) σε ένα μοναδικό πολυδιάστατο μέγεθος (measure) που ονομάζεται ποιοτικά σταθμισμένο έτος ζωής (QALY) (Gyrd – Hansen D. 1997).

Δεδομένου ότι το ενδιαφέρον σχετικά με το κόστος αντιμετώπισης του καρκίνου αυξάνεται συνεχώς και η οικονομική διάσταση των παρεχόμενων

υπηρεσιών διαδραματίζει πλέον ουσιαστικό ρόλο, τα Οικονομικά της Υγείας μπορούν να αποτελέσουν ένα ακόμη όπλο στη μάχη κατά του καρκίνου σε επίπεδο αποτελεσματικής χρήσης των πόρων για την πρόληψη και θεραπεία αυτού. Όταν μια οικονομική αξιολόγηση εκπληρώνει το σκοπό της, είναι δυνατό να επιτευχθεί βελτίωση στην ποιότητα και στην αποτελεσματικότητα των παρεχόμενων υπηρεσιών και να εξασφαλιστούν περαιτέρω οικονομικοί πόροι.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ

# **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3**

## **ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΩΝ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ ΣΤΟ ΚΟΣΤΟΣ ΤΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

### **3.1. ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Όπως προαναφέρθηκε στο κεφάλαιο 1, βασικό ρόλο στην έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας παίζει ο μαζικός προσυμπτωματικός έλεγχος (screening test). Στην εκτίμηση της σχέσης κόστους - αποτελεσματικότητας ενός προγράμματος screening για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας θα πρέπει να εξετάζονται τουλάχιστον τα ακόλουθα είδη κόστους: (α) το κόστος του προγράμματος screening [συμπεριλαμβανομένου του κόστους έναρξης (start-up) και λειτουργίας αυτού, του κόστους του προσωπικού, των προμηθειών (supplies) και του κεφαλαιουχικού (capital) εξοπλισμού], (β) το τεχνητό - προκληθέν (induced) κόστος, το οποίο σχετίζεται με ψευδώς θετικά αποτελέσματα, (γ) το κόστος θεραπείας του καρκίνου και (δ) το έμμεσο κόστος. Το κόστος θεραπείας για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είναι σημαντικό να προσδιορισθεί και να εκτιμηθεί, καθώς, ένας ασθενής που διαγιγνώσκεται νωρίτερα έχει μικρότερο κόστος θεραπείας από έναν ασθενή που διαγιγνώσκεται σε πιο προχωρημένο στάδιο της νόσου, στο οποίο μπορεί να χρειάζεται πιο εκτεταμένο χειρουργείο, χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Το έμμεσο κόστος, ιδεατά, θα έπρεπε να συμπεριλαμβάνει και την αξία του χρόνου των ασθενών που απαιτείται για τον έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας καθώς επίσης και την αξία της μείωσης στην οικονομική παραγωγικότητα που επιφέρει η νόσος ή και την αξία της «χαμένης ζωής», ως αποτέλεσμα της νοσηρότητας ή / και πρόωρης θνησιμότητας που σχετίζεται με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (Elixhauser, 1991, Cocquyt et al, 2003). Ιδεατά, το κόστος που σχετίζεται με τις καθυστερημένες διαγνώσεις από τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, επίσης θα έπρεπε να συμπεριλαμβάνεται, παρόλο που καμιά πρόσφατη μελέτη δεν εκτιμά τέτοιου είδους κόστος (Elixhauser, 1991). Στο παρόν κεφάλαιο παραθέτονται πληροφορίες σχετικά με τη δομή και την οργάνωση ενός προγράμματος screening για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Ωστόσο, επειδή

οργανωμένα προγράμματα screening υπάρχουν σε ελάχιστες χώρες παγκοσμίως, θα προσπαθήσουμε να παραθέσουμε δεδομένα σχετικά με το κόστος του screening για τη νόσο μέσα από μελέτες περιπτώσεων που πραγματοποιήθηκαν τα τελευταία χρόνια.

### **3.2. ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΟΣ ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (SCREENING) ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ**

Το 1968, οι Wilson και Jungner δημοσίευσαν τις κλασικές αρχές για επιτυχημένο screening για μία ασθένεια: 1) η ασθένεια θα πρέπει να αποτελεί σοβαρό πρόβλημα υγείας, 2) πρέπει να υπάρχει μία αποδεκτή θεραπεία για την ασθένεια, 3) πρέπει να είναι διαθέσιμοι επαρκείς πόροι για τη διάγνωση και τη θεραπεία, 4) η ασθένεια πρέπει να έχει ένα λανθάνων ανιχνεύσιμο στάδιο, 5) να υπάρχει ένας έλεγχος κατάλληλος για τους σκοπούς του ελέγχου screening, 6) ο έλεγχος screening να είναι αποδοκός από τον πληθυσμό, 7) η φυσική εξέλιξη της ασθένειας να είναι επαρκώς κατανοητή, 8) να υπάρχει μία σύμφωνη πολιτική διαχείρισης του ασθενή, 9) το κόστος του screening να παραμένει σε ένα αποδεκτό επίπεδο και 10) το screening θα πρέπει να επαναλαμβάνεται σε τακτά χρονικά διαστήματα (Wilson and Junger, 1968).

Ακολουθώντας αυτές τις αρχές, ο πρωταρχικός σκοπός του προγράμματος προσυμπτωματικού ελέγχου (screening) για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είναι να μειώσει τη θνησιμότητα που σχετίζεται με τον καρκίνο αυτό μέσα από μία αρχική ανίχνευση της νόσου σε προ-κλινική φάση. Ο αντίκτυπος του κυτταρολογικού screening στα περιστατικά καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας και στη θνησιμότητα ακολουθεί την μείωση στον αριθμό των καρκινικών κυττάρων στα πλακώδη κύτταρα. Τα περιστατικά αδενοκαρκινωμάτων δεν επηρεάζονται το ίδιο από το screening (Mitchell *et al.* 1995, Nieminen *et al.* 1995).

### **3.3. Η ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥ SCREENING ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ**

Ο προληπτικός έλεγχος έχει ως σκοπό την πρόωμη ανίχνευση του καρκίνου στην προσυμπτωματική του φάση. Ένα πρόγραμμα screening είναι αποτελεσματικό, εάν πετυχαίνει τον ανωτέρω σκοπό. Η πραγματοποίηση προληπτικού προσυμπτωματικού ελέγχου με εκτέλεση κυτταρολογικής εξέτασης μειώνει το ποσοστό θνησιμότητας από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και αυξάνει τη δυνατότητα για συντηρητική θεραπεία, λόγω αυξημένης ανίχνευσης κονδυλωμάτων μικρότερου μεγέθους σε πιο πρώιμα στάδια. Η αποτελεσματικότητα του screening στην έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι ευρέως αποδεκτή, καθώς μία κυτταρολογική εξέταση (Pap Test) στις γυναίκες 25 ετών και άνω ελαττώνει τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας κατά 80%.

Έχει αποδειχθεί σε μεγάλες Ευρωπαϊκές και Βορειοαμερικανικές μελέτες πως ο καλύτερος προληπτικός έλεγχος περιλαμβάνει τη διεξαγωγή και των δύο ελέγχων (τεστ Παπανικολάου συν HPV DNA τεστ) και έχει δειχθεί ότι χάνει μόνο μία στις 1000 περιπτώσεις (0.1%) προκαρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Είναι σημαντικό να ελέγχονται τακτικά οι γυναίκες, έτσι ώστε οτιδήποτε “χαθεί” στον ένα έλεγχο να μπορέσει να διαγνωστεί στον επόμενο έλεγχο, πριν υπάρξει χρόνος για επιδείνωση της προκαρκινικής κατάστασης. Δεδομένου ότι ο καρκίνος τελικού σταδίου σχετίζεται με υψηλότερο κόστος από τον καρκίνο πρώιμου σταδίου, όπως σειρά κλινικών μελετών επισημαίνουν, η έγκαιρη διάγνωση αυτού βελτιώνει την αναμενόμενη σχέση κόστους - αποτελεσματικότητας του screening (cost - effectiveness of screening) (Cocquyt et al, 2003).

### **3.4. ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΤΟΥ SCREENING**

Με το οργανωμένο και βασιζόμενο στον πληθυσμό screening με την συμβατική κυτταρολογία, μπορεί να προληφθεί περισσότερο από το 80% των καρκίνων στον τράχηλο της μήτρας και οι θάνατοι που προκαλούνται από τον καρκίνο αυτό (Fidler *et al.* 1968, Hakama and Räsänen-Virtanen 1976, Hristova and Hakama 1997, Nieminen *et al.* 1999, Peto *et al.* 2004, International Agency for Research on Cancer 2005, Arbyn *et al.* 2008a). Το μη οργανωμένο (που είναι επίσης γνωστό και ως ευκαιριακό) κυτταρολογικό screening γενικά προλαμβάνει τον

καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σε πολύ μικρότερη έκταση (Sasieni *et al.* 1995, Hristova and Hakama 1997, Nieminen *et al.* 1999, Quinn *et al.* 1999, International Agency for Research on Cancer 2005). Η διαφορά στην αποτελεσματικότητα του screening ανά στάδιο είναι πιθανό να σχετίζεται στην κάλυψη του screening: ο πληθυσμός που βρίσκεται σε υψηλότερο ρίσκο προσεγγίζεται καλύτερα με οργανωμένα προγράμματα (Stjernswärd *et al.* 1986, Baker and Middleton 2003).

Ένα οργανωμένο πρόγραμμα screening χτίζεται ως μία αλυσίδα παρεμβάσεων, ξεκινώντας από τον καθορισμό του πληθυσμού στον οποίο στοχεύει καθώς και το διάστημα του screening και καταλήγει στην εγγραφή των δεδομένων του screening σε μία κεντρική πολιτική screening. Τα βήματα που απαιτούνται συμπεριλαμβάνουν την προσέγγιση του πληθυσμού-στόχου για screening, την οργάνωση των επισκέψεων για screening, τη συλλογή των ελέγχων screening, τον έλεγχο των αποτελεσμάτων του screening και την αναφορά των αποτελεσμάτων στους συμμετέχοντες, ώστε να υπάρξει follow-up ή περαιτέρω έλεγχος και εξετάσεις όπου κρίνεται απαραίτητο (Hakama *et al.* 1986, Hakama 1991, Anttila *et al.* 2008). Το αποτέλεσμα του προγράμματος screening καταγράφεται και αξιολογείται. Για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, το screening ενδείκνυται τουλάχιστον για γυναίκες ηλικίας μεταξύ 35 και 64 ετών και για κάθε τρία με πέντε χρόνια, αλλά όχι για γυναίκες μικρότερες των 25 ετών ή μεγαλύτερες των 65 ετών (International Agency for Research on Cancer 2005). Το screening θα πρέπει να έχει ως στόχο την κάλυψη όλο και περισσότερου πληθυσμού που βρίσκεται σε κίνδυνο, ακόμη και αν υποδεικνύει πως το screening μπορεί να προσφερθεί μία φορά κατά τη διάρκεια της ζωής ή σε ένα διευρυμένο διάστημα (International Agency for Research on Cancer 2005).

Μόνο σε μερικές χώρες παγκοσμίως πραγματοποιείται οργανωμένο screening με βάση τον πληθυσμό για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (International Agency for Research on Cancer 2005, Arbyn *et al.* 2008a, von Karsa *et al.* 2008).

Country	Organised screening activity	Starting year	Target ages	Interval between normal tests	Smears per lifetime
<b>Europe</b>					
<b>Austria</b>	Regional (4% of the targeted population) in Voralberg	1970	20 or older	1	>50
<b>Denmark</b>	Nationwide	1996(regional1969)	23-59	3	13
<b>Estonia</b>	Regional pilot in Tartu, Tallin and Narva	2003	30-59	5	6
<b>Finland</b>	Nationwide	1970(regional1963)	30-60	5	7
<b>France</b>	Regional pilots in Bas-Rhin, Doubs, Isère and	1990-1994	25-65	3	14
<b>Greece</b>	Martinique	no information	25-64	Ilia/Messinia	14-20
<b>Hungary</b>	Regional pilots in Ilia and Messinia Region and Ormylia	2003	25-65	2, Ormylia 3	15
<b>Iceland</b>	Nationwide	1969(regional1964)	20-69	after2normals	17-25
<b>Ireland</b>	Nationwide	2000	25-60	3after2normals	8
<b>Italy</b>	Regional pilot in Mid Western Health Board Region	most after 1996	25-64	2 to 3	14
<b>Netherlands</b>	Regional (52% of the targeted population) in 12 of 20	1996(regional1970)	30-60	5	7
<b>Norway</b>	regions	1995	25-69	3	15
<b>Portugal</b>	Nationwide	1990	20-64	5	15
<b>Romania</b>	Nationwide	2002	25-65	3	14
<b>Slovenia</b>	Regional in central Portugal	2003	20-64	3	15
<b>Spain</b>	Regional (3% of the targeted population) in Cluj county	1986	25-65	3	14
<b>Sweden</b>	Nationwide	1973(regional1964)	23-60	3	12
<b>United Kingdom</b>	Regional in Castilla y Leon	1995	25-64	3	12
	Nationwide	(computerized		3forage 23-49,	
	Nationwide	call/recall 1988)		5for 50-60	
				3forage 25-49,	
				5 forage 50-64	
<b>NorthernAmerica</b>					
<b>Canada</b>	Regional in Alberta, British Columbia, Manitoba, Nova Scotia, Ontario and Prince Edward Island	British Columbia 1960, Nova Scotia 1991,others 1999-2001	Ontario and Prince Edward Island 20-69, others 18-69	Alberta and Nova Scotia 1, others 2 after 3 normals	26,27 or 51



<b>Southern America</b>					
<b>Chile</b>	Nationwide	1987	25-64	3	14
<b>Colombia</b>	Nationwide	1989	25-64	3	14
<b>Cuba</b>	Nationwide	1968	25-59	3	2
<b>Africa</b>					
<b>South Africa</b>	Regional (despite nationwide policy)	1997	≥ 30	10	3
<b>Asia</b>					
<b>Japan</b>	Nationwide	1982	≥ 30	1 to 2	≥ 21
<b>Korea</b>	Nationwide	1999	≥ 30	2	≥ 21
<b>Taiwan</b>	Nationwide	1995	≥ 30	3	≥ 14
<b>Australia and Oceania</b>					
<b>Australia</b>	Nationwide	1991	18-69	2	27
<b>New Zealand</b>	Nationwide	1990-1991	20-69	3	17

**Πίνακας 3.1:** Οι πολιτικές που ακολουθούνται για τα οργανωμένα προγράμματα screening σε παγκόσμιο επίπεδο.

**Πηγή:** Anttila et al. 2004, International Agency for Research on Cancer 2005, Sato *et al.* 1997, von Karsa *et al.* 2008

### 3.5. ΔΥΣΜΕΝΕΙΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΟΥ SCREENING

Παρόλα τα προνομιακά αποτελέσματα του screening, επίσης προκαλεί και δυσμενείς επιπτώσεις. Τα μειονεκτήματα του screening για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας περιλαμβάνουν το άγχος που προκαλείται από μία θετική διάγνωση προκαρκινικών αλλοιώσεων, από τα επαναλαμβανόμενα screenings εξαιτίας ήπιων μη κανονικών αποτελεσμάτων του ελέγχου, ανωφελείς κολποσκοπήσεις και από άλλες επιπρόσθετες εξετάσεις στις γυναίκες που δεν έχουν προκαρκινικές αλλοιώσεις, χορήγηση υπερβολικής θεραπείας, άμεσες επιπλοκές της θεραπείας, μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της θεραπείας γενικά, λανθασμένες διαβεβαιώσεις που σχετίζονται με false-negative αποτελέσματα του ελέγχου screening ή της κολποσκόπησης και ευκαιριακό κόστος για το σύστημα υγείας

(Hakama 1991, Bell *et al.* 1995, Peters *et al.* 1999, Rogstad 2002, Ideström *et al.* 2003, International Agency for Research on Cancer 2005).

Σε μία οργανωμένη εκτίμηση, η ισορροπία μεταξύ του screening και των σχετικά με την υγεία προνομίων με τις δυσμενείς επιπτώσεις είναι πιο αποδεκτή και η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας είναι καλύτερη σε σχέση με την απουσία οργανωμένου ελέγχου (International Agency for Research on Cancer 2005). Οι παράγοντες που επηρεάζουν το μέγεθος των δυσμενών επιπτώσεων του screening για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας συμπεριλαμβάνουν τη διακύμανση των ορίων ηλικίας για τις γυναίκες-στόχους, το διάστημα του screening και την ποιότητα του ελέγχου: Οι δυσμενείς επιπτώσεις αυξάνονται όταν ο έλεγχος ξεκινάει κάτω από την ηλικία των 25 ετών και συνεχίζει μέχρι την ηλικία των 65 ετών και πάνω, χωρίς ωστόσο να αυξάνει σημαντικά η αποδοτικότητα. Το screening σε χρονικό διάστημα ένα χρόνου δεν αυξάνει την αποδοτικότητα πολύ σε σύγκριση με τον έλεγχο από 3 έως 5 χρόνια. Η χαμηλή ακρίβεια του ελέγχου screening οδηγεί σε υψηλά ποσοστά false positives και η χαμηλή ακρίβεια του διαγνωστικού ελέγχου οδηγεί σε μη απαραίτητη θεραπεία (van Ballegooijen *et al.* 2000, Anttila *et al.* 2004, Anttila *et al.* 2008).

### 3.6. ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ SCREENING

Με βάση τη βιβλιογραφία, τέσσερις διαφορετικές τεχνολογίες θεωρείται πως είναι κατάλληλες για ελέγχους πρωτοβάθμιας φροντίδας όσον αφορά τον μαζικό προπληθυσμιακό έλεγχο για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας screening (Noorani *et al.* 2003, International Agency for Research on Cancer 2005, Arbyn *et al.* 2008a). Οι τεχνολογίες αυτές είναι η συμβατική κυτταρολογία, η υγρή κυτταρολογία, η κυτταρολογία που βασίζεται σε αυτοματισμό και ο έλεγχος HPV DNA. Επίσης, κάποιες άλλες μέθοδοι screening, συμπεριλαμβάνοντας τον οπτικό έλεγχο με οξυντικό οξύ ή ιώδιο του Lugol, έχουν προταθεί και ως ένα σημείο χρησιμοποιήθηκαν ή εκτιμήθηκαν για το screening.

#### ➤ Συμβατική κυτταρολογία

Το screening με τη συμβατική κυτταρολογία είχε ως αποτέλεσμα μία αξιοσημείωτη βελτίωση στα περιστατικά καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας και στη θνησιμότητα για αρκετές χώρες. Ωστόσο, σε κάποιες άλλες χώρες η αποτελεσματικότητα του screening δεν ήταν εμφανής (International Agency for

Research on Cancer 2005). Ως επαίτης θεωρήθηκε η έλλειψη ποιοτικών δεδομένων στην συμβατική κυτταρολογία, ενώ σε παγκόσμιο επίπεδο η ακρίβεια της συμβατικής κυτταρολογίας είναι μεγάλη (Soost *et al.* 1991, Nanda *et al.* 2000, International Agency for Research on Cancer 2005, Arbyn *et al.* 2008c).

➤ Υγρή κυτταρολογία

Η υγρή κυτταρολογία (LBC) είναι μία τροποποίηση της συμβατικής κυτταρολογίας η οποία χρησιμοποιείται για πρωτοβάθμιο έλεγχο screening. Με την τεχνολογία αυτή τραχηλικά δείγματα συλλέγονται υπό υγρή μορφή και στη συνέχεια χρησιμοποιούνται ως διαφάνειες για κυτταρολογική επεξεργασία. Αρκετά τεστ LBC είναι διαθέσιμα στο εμπόριο, ανάμεσα στα οποία είναι και το ThinPrep καθώς και το BD SurePath System (Arbyn *et al.* 2008a). Πρόσφατες μελέτες έδειξαν πως η LBC για συγκεκριμένα ανίχνευση της δυσπλασίας CIN 2+ είναι συγκρίσιμη με την συμβατική κυτταρολογία (Davey *et al.* 2006, Ronco *et al.* 2007b, Arbyn *et al.* 2008b). Ωστόσο, κάποιες μελέτες έδειξαν πως υπάρχει ένας μικρότερος αριθμός μη ικανοποιητικών επιχρισμάτων με την LBC από ότι με την συμβατική κυτταρολογία και πως ο χρόνος ερμηνείας των αποτελεσμάτων είναι πιθανόν λιγότερος με την LBC (PRISMATC Project Management Team 1999, Colgan *et al.* 2004, Dowie *et al.* 2006, Doyle *et al.* 2006, Ronco *et al.* 2007b).

➤ Αυτοματοποιημένη κυτταρολογία

Η βασιζόμενη σε αυτοματισμό κυτταρολογία αποτελεί μία ακόμη τροποποίηση της συμβατικής κυτταρολογίας, στην οποία το κυτταρολογικό επίχρισμα εξετάζεται εν μέρει από ένα αυτοματοποιημένο σύστημα. Σε αρκετές μελέτες, η βασιζόμενη σε αυτοματισμό κυτταρολογία είναι συγκρίσιμη με την συμβατική (Kok and Boon 1996, Michelow *et al.* 1997, PRISMATC Project Management Team 1999, Doornewaard *et al.* 1999a, Doornewaard *et al.* 1999b, Duggan 2000, Kok *et al.* 2000, Nieminen *et al.* 2003, Irwig *et al.* 2004). Η χρήση αυτοματοποιημένης βοήθειας προτείνεται κυρίως για επιχρίσματα που πρέπει να υποβληθούν ταχέως και εκ νέου σε έλεγχο (Wilbur *et al.* 1996, Koss *et al.* 1997, Halford *et al.* 1999, Bergeron *et al.* 2000).

➤ HPV DNA έλεγχος

Ο έλεγχος screening για HPV DNA περιλαμβάνει τρεις διαφορετικές μεθόδους: την εμπορικά διαθέσιμη Hybrid Capture 2 ανάλυση, την ανάλυση της

αλυσίδας της πολυμεράσης (PCR) με το ζεύγος εκκινητών GP5+/6+ και την PCR με τους εκφυλισμένους εκκινητές MY09/11 (de Roda Husman *et al.* 1995, Jacobs *et al.* 1995, Gravitt *et al.* 1998, Cuzick *et al.* 1999, Gravitt *et al.* 2000, Arbyn *et al.* 2006). Σε κάποιες μετά-αναλύσεις που έχουν πραγματοποιηθεί, ο έλεγχος HPV DNA φάνηκε να έχει διαστρωματική ευαισθησία αλλά χαμηλότερη ακρίβεια για την δυσπλασία CIN 2+ από ότι η συμβατική κυτταρολογία (Cuzick *et al.* 1999, Arbyn *et al.* 2006, Cuzick *et al.* 2006, Davies *et al.* 2006, Koliopoulos *et al.* 2007).

### 3.7. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ SCREENING

Το αποτέλεσμα του screening αναφέρεται είτε στην αποδοτικότητα ή στην αποτελεσματικότητα της κάθε συγκεκριμένης τεχνικής που διεξάγεται: η αποδοτικότητα είναι το αποτέλεσμα του screening που μελετάται κάτω από ιδανικές καταστάσεις (κατά τη βέλτιστη έρευνα), ενώ η αποτελεσματικότητα είναι το αποτέλεσμα του ελέγχου ρουτίνας πάνω στον πληθυσμό στόχο. Καθώς ο απόλυτος σκοπός του screening για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είναι να μειώσει τη θνησιμότητα της νόσου, το αποτέλεσμα του ελέγχου ρουτίνας είναι αρχικά συσχετισμένο με την παρατηρούμενη θνησιμότητα από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας στον πληθυσμό στόχο με την παρουσία του screening σε σύγκριση με την παρατηρούμενη ή αναμενόμενη θνησιμότητα κατά την απουσία screening (Anttila *et al.* 2008). Στην περίπτωση του screening για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, ένας ακόμη έγκυρος δείκτης της αποτελεσματικότητας του ελέγχου είναι τα περιστατικά εμφάνισης της νόσου στον πληθυσμό στόχο, ειδικότερα τα περιστατικά καρκίνου του τραχήλου της μήτρας που διαγιγνώσκονται έπειτα από επίσκεψη της γυναίκας για έλεγχο screening ή μεταξύ των διαστημάτων επανάληψης του screening.

Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του ελέγχου ρουτίνας για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας εξαρτάται κυρίως από την ύπαρξη καρκίνου και τα μητρώα για το screening. Μπορεί να διεξαχθεί εφαρμόζοντας τον σχεδιασμό της έρευνας με κάποιες παρεμβάσεις (τυχαία, ομαδοποιημένα και έλεγχος υποθέσεων). Οι περισσότερες αμερόληπτες εκτιμήσεις επιτυγχάνονται με τυχαιοποιημένη ρύθμιση, συγκρίνοντας τα αποτελέσματα μεταξύ της ομάδας που παρεμβαίνει (π.χ. γυναίκες που προσκαλούνται σε screening για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας ή γυναίκες στις οποίες εφαρμόστηκε καινοτόμος έλεγχος screening) με την ομάδα

ελέγχου (π.χ. γυναίκες που δεν προσκλήθηκαν σε έλεγχο screening ή γυναίκες που ελέχθησαν με απλή τεχνολογία screening).

Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες εκτίμησης στο screening για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας δεν πραγματοποιήθηκαν τυχαιοποιημένα. Ένα μεγάλο μέρος των πληροφοριών για την αποτελεσματικότητα του screening βασίζεται σε ομαδοποιημένες μελέτες (Fidler *et al.* 1968, Hakama and Räsänen-Virtanen 1976, Miller *et al.* 1976, Lynge *et al.* 1989) και σε αναλύσεις που εξαρτώνται από το χρόνο (Hakama 1982, Läärä *et al.* 1987, Anttila *et al.* 1999). Σε σύγκριση με τις τυχαιοποιημένες μελέτες, τα αποτελέσματα των οποίων είναι άμεσα, αυτές οι μη τυχαιοποιημένες μελέτες θα πρέπει να ερμηνεύονται πιο συγκρατημένα. Γενικά, από τη στιγμή που η εξέλιξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας από την αρχική μόλυνση με HPV είναι μία αργή διαδικασία, οι μελέτες για το follow-up στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, ανεξάρτητα από τις παρεμβάσεις που υπάρχουν, συχνά χρειάζεται να είναι μεγάλες και για μεγάλο χρονικό διάστημα ώστε να επιτύχουν επαρκές στατιστικό αποτέλεσμα. Τα πιο σημαντικά πλεονεκτήματα ενός ελέγχου screening για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είναι φανερώς, ότι αποφεύγονται θάνατοι από τον καρκίνο καθώς και καλπάζουσες μορφές καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας. Άλλα θετικά αποτελέσματα του screening για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας περιλαμβάνουν την ψυχολογική διαβεβαίωση έπειτα από έναν αρνητικό έλεγχο ή μία επιτυχή θεραπεία σε προκαρκινικές αλλοιώσεις του τραχήλου, τη διατήρηση της γονιμότητας καθώς τα προκαρκινικά συμπτώματα θεραπεύονται πλήρως και τέλος κοινωνικά πλεονεκτήματα και εξοικονομήσεις σε πόρους του συστήματος υγείας εξαιτίας της μείωσης της θνησιμότητας και της νοσηρότητας από τη νόσο (Hristova and Hakama 1997).

Ωστόσο καθώς το screening δεν έχει μόνο πλεονεκτήματα, η εκτίμηση ενός προγράμματος screening θα πρέπει επίσης να λάβει υπόψη τα ανεπιθύμητα αποτελέσματα του screening, ζυγισμένα ενάντια τα πλεονεκτήματα του ελέγχου (Anttila *et al.* 2008). Τα μειονεκτήματα αυτά σχετίζονται με θετικά αποτελέσματα του ελέγχου ή τη διάγνωση ανωμαλιών, τα επαναλαμβανόμενα screening εξαιτίας διαφορούμενων αποτελεσμάτων στους ελέγχους, μη απαραίτητες κολποσκοπήσεις, χορήγηση υπερβολικής θεραπείας για μη σταδιακές ανωμαλίες, επιπλοκές και επιπτώσεις της θεραπείας, λανθασμένη ψυχολογική διαβεβαίωση εξαιτίας λανθασμένων αρνητικών αποτελεσμάτων και κόστος για το σύστημα υγείας (Hakama

1991, Bell *et al.* 1995, Peters *et al.* 1999, Rogstad 2002, Ideström *et al.* 2003, International Agency for Research on Cancer 2005).

### **3.8. ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ ΓΙΑ ΟΡΓΑΝΩΜΕΝΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ SCREENING**

#### **3.8.1. ΜΕΛΕΤΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟ SCREENING ΣΤΟ ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ**

Τα κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων είναι η πιο συχνή σεξουαλικά μεταδιδόμενη μόλυνση στο Ηνωμένο Βασίλειο. Το 2004 αναφέρθηκαν 79,678 περιπτώσεις μόλυνσης από κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων στις κλινικές Genitourinary Medicine (GUM) (Health Protection Agency). Ο ψυχολογικός αντίκτυπος των κονδυλωμάτων μπορεί να είναι υψηλός τόσο για τους άνδρες όσο και για τις γυναίκες που εκφράζουν συναισθήματα ντροπής και κατάθλιψης (Maw *et al.*, 1998). Παρόλο που υπάρχει ένα πολύ καλά οργανωμένο πρόγραμμα screening στο Ηνωμένο Βασίλειο και υπήρξε μία αξιοσημείωτη μείωση στα περιστατικά καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας από το 1988, εμφανίστηκαν 3,181 νέες περιπτώσεις καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας και αναφέρθηκαν 1,529 θάνατοι το 2002. Το 2003, το εθνικό πρόγραμμα υγείας τροποποίησε τις προτάσεις του αυξάνοντας την ηλικία έναρξης του screening από 20 σε 25 ετών σε συνδυασμό με ένα πιο συχνό διάστημα ελέγχου (κάθε 3 χρόνια για γυναίκες ηλικίας 25 έως 49 ετών και 5 χρόνια για γυναίκες ηλικίας 50 έως 64 ετών).

Υιοθετήθηκε με βάση μία παλαιότερη μελέτη, ένα μοντέλο Markov για τη μόλυνση του HPV και τον καρκίνο στον τράχηλο της μήτρας (Myers *et al.* 2000, McCrory *et al.* 1999) για την εκτίμηση του συνολικού κόστους ζωής, την αναμενόμενη διάρκεια ζωής και την αυξητική αναλογία κόστους-αποδοτικότητας (ICERs) σε σχέση με διαφορετικές στρατηγικές screening. Εν συντομία, το μοντέλο προσομοιώνει μία ομάδα γυναικών ηλικίας 12 ετών και την παρακολουθεί μέχρι την ηλικία των 85 ετών. Οι γυναίκες με καρκίνο (στάδια 1, 2, 3, 4) μπορεί να έχουν τον καρκίνο ανιχνεύσιμο κατά τη διάρκεια του screening ή εάν υποβληθούν σε παροχή φροντίδας υγείας εξαιτίας των συμπτωμάτων. Οι γυναίκες οι οποίες δεν έχουν ανιχνεύσει την ασθένειά τους μπορεί να εξελιχθεί η νόσος στο επόμενο στάδιο, να παραμείνει στο ίδιο στάδιο ή να πεθάνουν από καρκίνο στον τράχηλο της μήτρας.

Η πενταετής επιβίωση σύμφωνα με τα στάδια του καρκίνου, βασίστηκε σε δεδομένα από τα West Midlands (Cancer Research UK). Τελικά, έγινε η υπόθεση πως μόνο οι γυναίκες με φυσιολογικά κύτταρα και δεν είχαν CIN ή καρκίνο τραχήλου της μήτρας, βρίσκονταν σε κίνδυνο να αναπτύξουν κονδυλώματα εξαιτίας της έλλειψης δεδομένων για τις γυναίκες που έχουν CIN ή καρκίνο και κονδυλώματα. Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από τον οργανισμό προστασίας της Υγείας (Health Protection Agency) για να καθοριστούν τα περιστατικά των συμπτωματικών κονδυλωμάτων, καθώς τα δεδομένα αυτά βασίζονται σε γυναίκες που παρουσιάζονται στις κλινικές με συμπτώματα. Οι ερευνητές συντηρητικά υπέθεσαν πως όλες οι γυναίκες με συμπτωματικά κονδυλώματα θα μπορούσαν να θεραπευτούν και πως η θεραπεία θα ήταν 100% αποδοτική. Για το βασικό σενάριο, για γυναίκες ηλικίας 25 έως 49 ετών εκτιμήθηκε πως έκαναν προσυμπτωματικό έλεγχο κάθε 3 χρόνια και γυναίκες ηλικίας 50 έως 64 ετών έκαναν screening κάθε 5 χρόνια σύμφωνα με τις Εθνικές Κατευθυντήριες Γραμμές (NHS Cancer Screening Programmes). Το 50% των γυναικών εκτιμήθηκε να έχει υποβληθεί σε screening με υγρή κυτταρολογία (LBC) και το υπόλοιπο ποσοστό εκτιμήθηκε πως έχει υποβληθεί σε screening με το παραδοσιακό τεστ Παπανικολάου για το βασικό σενάριο. Ένα 10% των γυναικών εκτιμήθηκε πως είχαν ανεπαρκή αποτελέσματα από το τεστ Παπανικολάου στα πλαίσια του προγράμματος screening και θεωρήθηκε πως έπρεπε να υποβληθούν ξανά στην εξέταση (Brown et al 2006). Οι γυναίκες με φυσιολογικά ευρήματα από το τεστ Παπανικολάου θεωρήθηκε πως θα επέστρεφαν στο τακτικό screening. Οι γυναίκες με άτυπα πλακώδη κύτταρα με άγνωστη σημαντικότητα (Atypical Squamous Cells with Unknown Significance-ASCUS) ή με χαμηλής κακοήθειας πλακώδης ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις (Low grade Squamous Intraepithelial Lesion-LSIL) στα αποτελέσματα του τεστ Παπανικολάου θα έπρεπε να επαναλάβουν το screening με κολποσκόπηση. Γυναίκες με μεγαλύτερο αριθμό από υψηλής κακοήθειας πλακώδη ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις (High grade Squamous Intraepithelial Lesion-HSIL) εκτιμήθηκε πως θα έπρεπε να παραπεμφθούν άμεσα σε κολποσκόπηση. Η κολποσκόπηση και η βιοψία εκτιμήθηκε να έχουν 90% ευαισθησία για την ανίχνευση του CIN (Mitchell et al 1998). Η θεραπεία του CIN θεωρήθηκε 100% αποδοτική. 20% των γυναικών με CIN 1 θεωρήθηκε να έχει θεραπευτεί, μία αναλογία που είναι σταθερή σύμφωνα με τις συστάσεις που επιβεβαιώνουν ότι οι αλλοιώσεις CIN 1 καλύτερα να παρακολουθούνται από την κολποσκόπηση παρά να θεραπεύονται (Canfell et al 2004). Το κόστος για το screening, την διάγνωση και τη

θεραπεία του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας καθώς και για τη διάγνωση και τη θεραπεία των κονδυλωμάτων παρατηρήθηκε από προηγούμενες δημοσιευμένες μελέτες (Wolstenholme et al 1998, Curtis L et al 2005) και παρουσιάζεται στον πίνακα 3.2. Το κόστος διογκώθηκε σε 2005£ χρησιμοποιώντας της πληρωμές και τους δείκτες τιμών των Νοσοκομειακών και Κοινωνικών Υπηρεσιών (Curtis L et al 2005).

Parameters	Base case	Ranges	References
<b>Screening characteristics</b>	3 years in ages 25–49 years and 5 years		NHS cervical screening programme
Screening interval			
Coverage rates of target groups by age(2003)	in ages 50–64 years		NHS cervical screening programme
25-29	74.0%		
30-34	81.0%		
35-39	83.7%		
40-44	84.0%		
45-49	83.8%		
50-54	83.2%		
55-59	81.4%		
60-64	77.3%		Brown et al, Curtis et al
<b>Costs</b>			
Pap smear		£18 – £30	
Colposcopy (with or without biopsy)	£23.7	£113 – £170	
Knife cone biopsy of cervix uteri	£141.69	£232 – £349	Curtis et al, Wolstenholme et al
CIN 1, CIN 2, CIN 3	£290.64	£250 – £376	
FIGO I	£313.14	£9,714 – £14,570	
FIGO II	£12,142	£17,649 – £26,473	
FIGO III	£22,061	£17,428 – £26,142	Brown et al, Curtis et al
FIGO IV	£21,785	£18,722 – £28,082	
Genital warts	£23,402	£172 – £259	
Vaccine cost/dose	£215.73	£70 – £80	
Administration cost/dose	£75	£0 – £12	
Booster cost/dose	£ 3.4	£75	
Administration cost for booster		£10	

**Πίνακας 3.2:** Το κόστος για το screening, την διάγνωση και τη θεραπεία του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας καθώς και για τη διάγνωση και τη θεραπεία των κονδυλωμάτων.

**Πηγή:** Wolstenholme et al 1998, Curtis L et al 2005



### 3.8.2. ΜΕΛΕΤΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟ SCREENING ΣΤΗΝ ΙΤΑΛΙΑ

Εκτιμήθηκε πως 6.4 εκατομμύρια γυναίκες ηλικίας μεταξύ 25-69 υποβάλλονται σε προσυμπτωματικό έλεγχο κάθε χρόνο στην Ιταλία (1.2 εκατομμύρια σε οργανωμένο έλεγχο και 5.2 εκατομμύρια σε ευκαιριακό έλεγχο). Περίπου 2.4% των ελέγχων έχουν θετικά αποτελέσματα. Υπάρχουν περίπου 21,000 περιπτώσεις που αφορούν CIN 1 και 7,000-17,000 περιπτώσεις που αφορούν CIN 2/3. Το εκτιμημένο κόστος για τις υπηρεσίες φροντίδας υγείας υπολογίζεται σε 158.5 εκατομμύρια ευρώ για τον προσυμπτωματικό έλεγχο και 22.9 εκατομμύρια ευρώ για τη διαχείριση των τραχηλικών ανωμαλιών. Παρόλο που μερικές τραχηλικές ανωμαλίες μπορεί να έχουν υποτιμηθεί, το συνολικό ετήσιο κόστος για την πρόληψη του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας στην Ιταλία είναι περίπου 181.5 εκατομμύρια ευρώ, από τα οποία το 87% αναλογεί στον προσυμπτωματικό έλεγχο. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο δεύτερος πιο συχνός εμφανιζόμενος καρκίνος στις γυναίκες παγκοσμίως και ευθύνεται για σχεδόν το 10% των θανάτων από καρκίνο. Στην Ιταλία έχει εκτιμηθεί πως κάθε χρόνο εμφανίζονται 3,418 νέες περιπτώσεις και προκύπτουν 1,186 θάνατοι (Ferlay et al 2004).

Το ιταλικό υπουργείο υγείας θεσμοθετεί στόχους που αφορούν την υγεία σε ένα εθνικό επίπεδο, ενώ η υλοποίηση τους είναι ευθύνη των τοπικών κυβερνήσεων. Μερικές περιοχές άρχισαν να εφαρμόζουν προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου για τον καρκίνο στον τράχηλο της μήτρας τη δεκαετία του '70, ενώ τα οργανωμένα προγράμματα σε εθνικό επίπεδο, αναπτυσσόμενα για κάθε περιοχή, προτάθηκαν το 1996, με βάση τις αποφάσεις της Ευρωπαϊκής Επιτροπής για τη διασφάλιση της Ποιότητας της Ασφάλειας στα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (Coleman et al 1993). Ωστόσο, μέχρι το 1999 συμπεριλαμβανόταν το 34% των γυναικών ηλικίας 25-64 (Segnan et al 2000). Το 2004, η ιταλική κυβέρνηση αποφάσισε πως κάθε δήμος της χώρας θα πρέπει να σχεδιάσει και να εφαρμόσει προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου (Ministero della Sanita 1996), τα οποία θα ελέγχονται από τις τοπικές αρχές υγείας. Τα προγράμματα αυτά ακόμη δεν έχουν εφαρμοστεί σε όλη τη χώρα, παρόλο που οι ευκαιρίες για προσυμπτωματικό έλεγχο έχουν αυξηθεί.

Καθώς οργανώθηκαν, τα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου δημοσίευσαν τα αποτελέσματα των δραστηριοτήτων τους περιοδικά, πληροφορίες

στις ευκαιρίες προσυμπτωματικού ελέγχου κ.τ.λ. Τα τεστ Παπανικολάου τα οποία πραγματοποιήθηκαν από δημόσιους και ιδιωτικούς φορείς αλλά δεν περιλήφθησαν σε κάποιο πρόγραμμα προσυμπτωματικού ελέγχου, είναι σπάνια. Μία εκτίμηση του συνολικού αριθμού των γυναικών που ελέγχονται ετησίως παρατηρήθηκε από μία έρευνα η οποία πραγματοποιήθηκε από την Εθνική Στατιστική Υπηρεσία της Ιταλίας (ISTAT) (Istituto Nazionale di Statistica), η οποία παρέχει δεδομένα για τη χρήση του τεστ Παπανικολάου και τα διαστήματα ελέγχου ανά ηλικία και γεωγραφική περιοχή. Ο αριθμός των γυναικών που έκαναν τον έλεγχο μετρήθηκε σε ποσοστά και αφορά γυναίκες ηλικίας 25-69 ετών που κατοικούσαν στην Ιταλία το 2005. Για να ελέγξουν τη σταθερότητα των εκτιμήσεων, οι επιστήμονες χρησιμοποίησαν δύο πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες για να μετρήσουν τα διαστήματα ελέγχου (Giorgi et al 2006, Ronco et al 2006). Μία εναλλακτική μέθοδος η οποία αφορούσε την ενσωμάτωση δεδομένων από το ιταλικό Group for cervical Cancer Screening (GISCi) και την ISTAT, χρησιμοποιήθηκε για να παρατηρηθεί ένα χαμηλότερο όριο στην ευαισθησία της ανάλυσης, μία υπόθεση που βασίζεται στο ότι καμία γυναίκα δεν είχε κάνει τεστ Παπανικολάου σε διάστημα 3 ετών.

#### Εκτίμηση του ετήσιου αριθμού των μη ικανοποιητικών επιχρισμάτων Παπανικολάου

Από το 1997, το GISCi διεξάγει έρευνες για την αξιολόγηση των προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου, έχοντας συλλέξει μέχρι το 2006 δεδομένα για το τεστ Παπανικολάου και τα αποτελέσματα του χρησιμοποιώντας το σύστημα Bethesda. Η αναλογία σε μη ικανοποιητικά δείγματα και σε θετικά τεστ παρατηρήθηκε από μία έρευνα του GISCi το 2004 (Ronco et al 2006), και προστέθηκε στον ετήσιο εκτιμημένο αριθμό επιχρισμάτων Παπανικολάου. Για να μετρηθεί ο αριθμός των γυναικών που επανέλαβαν ένα τεστ Παπανικολάου, η αναλογία των μη ικανοποιητικών επιχρισμάτων (6.1%) προστέθηκε στον συνολικό αριθμό των επιχρισμάτων Παπανικολάου και στη συνέχεια πολλαπλασιάστηκε σύμφωνα με τις αναλογίες της αλληπάλληλης κυτταρολογίας (62.2%), όπως παρατηρήθηκε στην έρευνα του GISCi (Ronco et al 2006).

Για να μετρηθεί το συνολικό ετήσιο κόστος του προσυμπτωματικού ελέγχου για τον καρκίνο στον τράχηλο της μήτρας από την προοπτική της φροντίδας υγείας, οι μονάδες κόστους για τις σχετικές διαδικασίες ενσωματώθηκαν στους εκτιμηθέντες αριθμούς για τα συνολικά τεστ Παπανικολάου και για γυναίκες με κάθε τύπο μη

κανονικών τραχηλικών κυττάρων, με βάση το National Tariff Formularies (Nomenclature 2005) (Πίνακας 3.3). Για τις γυναίκες που έκανα τεστ Παπανικολάου στο πλαίσιο ενός προγράμματος ελέγχου υπήρχε ένα επιπλέον κόστος που αφορούσε τη πρόσκληση για κάθε τεστ (Zappa et al 1998); ASP Lazio, μη δημοσιευμένα δεδομένα). Ένα κόστος για γυναικολογική εξέταση προστέθηκε στο κόστος των τεστ Παπανικολάου που πραγματοποιήθηκαν έξω από τα πλαίσια του προγράμματος. Οι διασπαστικές θεραπείες για CIN θεωρήθηκαν έξω-νοσοκομειακές διαδικασίες. Θεωρήθηκε πως οι εξειδικευμένες θεραπείες για CIN πραγματοποιήθηκαν στα νοσοκομεία. Είτε ως διαδικασίες μιας ημέρας νοσηλείας, είτε ως ενδονοσοκομειακές διαδικασίες και το κόστος για τις διαδικασίες αυτές καταγράφηκε από το Lazio Hospital Discharge Registry (Πίνακας 3.4). Όλα τα κόστη αναγράφονται σε ευρώ για το έτος 2005.

Procedure	Price (€)
Invitation for screening	3.33
Diagnostic	
Pap test (conventional smear)	11.16
HPV test	81.60
Colposcopy	10.74
Endocervical biopsy	24.79
Histological evaluation of vaginal biopsy	14.10
Gynecologic examination	13.63
Treatments	
Disruptive	
Laser vaporization	None
Cryotherapy	37.18
Excisional	
Leep, cold blade and surgical conisation	
Day hospital	913.85
Full hospitalization	1,516.84

**Πίνακας 3.3:** Συνολικό ετήσιο κόστος του screening στην Ιταλία

<b>Annual cost (€)</b>	
Total screening costs	158,541,733
Screening program	
Cost of invitations	9,293,041
Cost of Pap smears	13,104,094
Opportunistic screening	130,140,608
Repeated Pap smears	6,003,989

**Πίνακας 3.4:** Κόστος του screening όπως καταγράφηκε από το Lazio Hospital Discharge Registry.

### **3.8.3. ΜΕΛΕΤΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟ SCREENING ΣΕ 5 ΥΠΟ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΧΩΡΕΣ**

Οι αναλύσεις κόστους-αποτελεσματικότητας (cost effectiveness analyses-CEAs) μπορούν να μας παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες για τη χάραξη πολιτικής όσον αφορά την ευρεία κατανομή των πόρων καθώς και τις αποφάσεις σε τοπικό επίπεδο ώστε να επιλέξουμε ανάμεσα από διάφορες μεθόδους για τη μείωση του βάρους που προκύπτει από μία νόσο. Είναι σημαντικό να χρησιμοποιήσουμε συγκεκριμένα δεδομένα για κάθε χώρα όταν είναι εφικτό και να διευκρινίσουμε τις διαφορές κόστους ανάμεσα στις χώρες που πιθανόν θα κάνουν κάποια στρατηγική περισσότερο ή λιγότερο ελκυστική από ότι μια άλλη στρατηγική σε τοπικό επίπεδο. Ως μέρος της CEA για το screening του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε πέντε υπό ανάπτυξη χώρες, συμπληρώνουμε τα περιορισμένα δεδομένα αρχικού κόστους αναπτύσσοντας άλλες τεχνικές εκτίμησης για άμεσα ιατρικά και μη ιατρικά κόστη που σχετίζονται με εναλλακτικές προσεγγίσεις screening χρησιμοποιώντας έναν από τους τρεις ακόλουθους ελέγχους για screening: απλό οπτικό έλεγχο, HPV DNA έλεγχος και κυτταρολογία τραχήλου της μήτρας.

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας επηρεάζει δυσανάλογα τις γυναίκες στις υπό ανάπτυξη χώρες (Parkin ET AL 2002). Όπως και άλλοι καρκίνοι, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας μπορεί να προληφθεί μέσω κυτταρολογικού ελέγχου screening που ανιχνεύει και θεραπεύει προκαρκινικές αλλοιώσεις. Στις χώρες που έχουν καταφέρει να πραγματοποιήσουν screening σε κάλυψη εθνικού επιπέδου σε συχνά χρονικά διαστήματα, η θνητότητα από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας έχει μειωθεί αισθητά (Bailie et al 1996, Bray et al 2005, Hakama et al 1997, Hristova et al 1997,

Peto et al 2004 and Robles et al 1996). Ωστόσο, στο σύνολο των χωρών που έχουν χαμηλό εισόδημα, ο κυτταρολογικός έλεγχος screening αποδεικνύεται να είναι δύσκολος να διατηρηθεί, κυρίως εξαιτίας της αλληλεξάρτησης του με υψηλά εκπαιδευμένους κυτταροτεχνολόγους, τα υψηλής ποιότητας εργαστήρια και της αναγκαίας υποδομής ώστε να προσφέρει περισσότερες από τρεις επισκέψεις screening, κολποσκοπικής εκτίμησης ανωμαλιών και θεραπείας.

Αρκετοί παράγοντες οδήγησαν σε επέκταση των επιλογών για τον έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Αρχικά, η διαθεσιμότητα αξιόπιστων προσδιορισμών για HPV DNA οδήγησε σε πολλές μελέτες που καταγράφουν την υψηλότερη ευαισθησία της μεθόδου στην ανίχνευση προκαρκινικών αλλοιώσεων σε σύγκριση με έναν απλό κυτταρολογικό έλεγχο. Δεύτερον, πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν πως οι εναλλακτικές στρατηγικές screening που χρησιμοποιούν έλεγχο HPV DNA ή οι απλοί οπτικοί έλεγχοι screening ίσως έχουν πιο πρακτική εφαρμογή σε κάποιες περιοχές του κόσμου (University of Zimbabwe 1999, Kitchener et al 1999). Τρίτον, ανεξάρτητα από τον αρχικό έλεγχο screening (π.χ. κυτταρολογία τραχήλου της μήτρας, έλεγχος HPV DNA, απλός οπτικός έλεγχος), οι στρατηγικές που βελτιώνουν την σύνδεση μεταξύ screening και θεραπείας και φαίνεται να ελαχιστοποιούν την απώλεια στο follow-up, έχουν ως αποτέλεσμα την καλύτερη μετρήσιμη επιτυχία (Sankaranarayanan et al 2005, Goldhaber-Fiebert et al 2005).

Οι εναλλακτικές προσεγγίσεις screening βασίζονται σε διαφορετικά επίπεδα και τύπους πόρων όπως είναι η εργαστηριακή υποδομή, το 'μίγμα' του προσωπικού και της επισκέψεις στην κλινική. Οι διαφορές αυτές έχουν ισχυρό αντίκτυπο στο συνολικό κόστος του screening για κάθε γυναίκα. Οι ώρες εργασίας του προσωπικού, οι προμήθειες και ο εξοπλισμός που απαιτείται για τη συλλογή τραχηλικού δείγματος δεν συμπεριλαμβάνονται στο κόστος ανάλυσης κάθε ελέγχου. Επιπρόσθετα, τέτοιες διαφορές μπορούν να αναγνωριστούν από τα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά κάθε χώρας όπως είναι η πυκνότητα του πληθυσμού, η διαθεσιμότητα προσωπικού, οι εγκαταστάσεις και η τοπογραφία. Έτσι, τα αποτελέσματα κόστους-αποδοτικότητας μπορεί να διαφέρουν από χώρα σε χώρα.

Στην παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε μία μελέτη ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας των στρατηγικών screening σε Ινδία, Κένυα, Περού, Νότιο Αφρική και Ταϊλάνδη (Goldie et al 2005). Για την ανάλυση αυτή, ήταν απαραίτητο να εκτιμηθεί το κόστος διανομής του προγράμματος screening για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σε ένα επιλέξιμο πληθυσμό γυναικών σε κάθε χώρα.

Εκτιμήθηκε το κόστος χρησιμοποιώντας την ποιότητα των πόρων και τις τιμές στο σύνολο της κάθε χώρας καθώς επίσης και το χρόνο ζωής του εξοπλισμού και το προγραμματιστικό κόστος για κάθε χώρα.

Το κόστος της διαδικασίας εργαστηριακού ελέγχου της κυτταρολογίας για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας ήταν 1.57-3.37 \$ χρησιμοποιώντας τη μέθοδο ποσότητας-κόστους σε σύγκριση με την τιμή των 1.58-3.02\$ που ήταν από την ευρεία έγκυρη μέθοδο. Το κόστος της διαδικασίας του ελέγχου HPV DNA ήταν 6.07-6.59\$. Η μεταφορά των εργαστηριακών δειγμάτων για την κυτταρολογία σε αγροτική περιοχή ήταν 0.12-0.64\$ και για τα δείγματα του ελέγχου HPV DNA ήταν 0.14-0.74\$. Κάτω από τις υποθέσεις της χαμηλότερης αποδοτικότητας, οι εκτιμήσεις αυτές αυξήθηκαν σε 0.42-0.82\$ και 0.54-1.06\$. Οι εκτιμήσεις για μία ώρα του ασθενή από 0.07-4.16\$ αυξήθηκαν σε 0.30-4.80\$ όταν συμπεριελάμβαναν άτυπες και μη αμειβόμενες εργασιακές εργαστηριακές ώρες. Η εκτίμηση για το χρόνο του ασθενή όταν ταξιδεύει, περιμένει και πραγματοποιεί επίσκεψη για έναν έλεγχο screening ήταν 0.68-17.74\$. Μαζί με το συνολικό κόστος του ελέγχου screening για κυτταρολογία και HPV DNA κυμαίνονται από 4.85-40.54\$ και 11.30-48.77\$ αντίστοιχα, όπου το κόστος εργαστηριακής μεταφοράς, διαδικασίας και χρόνου του ασθενή καταλαμβάνει το 26-66% και 33-65% του συνολικού κόστους. Από την μεριά των πληρωτών, η εργαστηριακή μεταφορά και η διαδικασία ελέγχου καταλαμβάνει το 18-48% και το 25-60% του συνολικού άμεσου ιατρικού κόστους που είναι 4.11-19.96\$ και 10.57-28.18\$ αντίστοιχα.

	India	Kenya	Peru	South Africa	Thailand	Source
Cervical Cytology Laboratory						
Staff						
Secretary (samples/week)	600	600	600	600	600	(1)
Secretary Wage (1\$/hr)	1.48	2.31	2.57	4.06	2.29	(2)
Stainer (samples/week)	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	(1)
Stainer Wage (1\$/hr)	1.48	2.31	2.57	4.06	2.29	(2)
Prep Tech (samples/week)	400	400	400	400	400	(1)
Prep Test Wage (1\$/hr)	1.65	n/a	2.57	4.29	2.29	(2)
Cytotechnician (samples/week)	200	200	200	200	200	(1)
Cytotechnician Wage (1\$/hr)	2.47	n/a	5.65	5.71	3.48	(2)
Senior Cytotechnologist (samples/week)						

Senior Cytotechnologist Wage (1\$/hr)	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	(1)
Cytopathologist (samples/week)	4.94	5.39	12.52	14.24	4.25	(2)
Cytopathologist Wage (1\$/hr)	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	(1)
Equipment	8.23	11.55	12.92	18.09	5.97	(2)
Microscope (1\$)						
Microscopy Annuity Factor	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	(1)
	2.8286	2.8286	2.8286	2.8286	2.8286	(1)
<b>Cost Estimate</b>						
Staff Costs (1\$)	1.25	1.35	2.49	3.05	1.49	
Equipment/Supplies Costs (1\$)	0.32	0.32	0.32	0.32	0.32	
<b>Total Cost</b>	<b>1.57</b>	<b>1.67</b>	<b>2.81</b>	<b>3.37</b>	<b>1.81</b>	
<b>Total Cost (productivity 33%, equipment 100%)</b>	<b>2.82</b>	<b>3.02</b>	<b>5.30</b>	<b>6.42</b>	<b>3.30</b>	
<b>Total Cost (productivity 200%, equipment 100%)</b>	<b>0.73</b>	<b>0.76</b>	<b>1.14</b>	<b>1.32</b>	<b>0.81</b>	
<b>HPV DNA Laboratory</b>						
Staff						
Secretary (samples/week)	450	450	450	450	450	(1)
Secretary Wage (1\$/hr)	1.48	2.31	2.57	4.06	2.29	(2)
Lab Tech (samples/week)	450	450	450	450	450	(1)
Lab Tech Wage (1\$/hr)	2.14	2.77	5.65	4.32	3.48	(2)
Pathologist (samples/week)	4,500	4,500	4,500	4,500	4,500	(1)
Pathologist Wage (1\$/hr)	8.23	11.55	12.92	18.09	5.97	(2)
Supplies						
HPV Kit (1\$)	5.33	5.33	5.33	5.33	5.33	(3)
Equipment						
HPV Equipment (including Microplate Luminometer) (1\$)	35,000	35,000	35,000	35,000	35,000	(1)
HPV Equipment annuity factor	4.5797	4.5797	4.5797	4.5797	4.5797	(1)
Pipette Tips/Multichannel racks (1\$)	1,800	1,800	1,800	1,800	1,800	(1)
Pipette Tips/Multichannel racks annuity factor	2.8286	2.8286	2.8286	2.8286	2.8286	(1)
<b>Cost Estimate</b>						
Staff Costs (1\$)	0.39	0.55	0.85	0.91	0.57	
Equipment/Supplies Costs (1\$)	5.68	5.68	5.68	5.68	5.68	
<b>Total Cost</b>	<b>6.07</b>	<b>6.23</b>	<b>6.53</b>	<b>6.59</b>	<b>6.25</b>	
<b>Total Cost (productivity 100%, equipment 200%)</b>	<b>11.76</b>	<b>11.92</b>	<b>12.22</b>	<b>12.28</b>	<b>11.94</b>	
<b>Total Cost (productivity 100%, equipment 33%)</b>	<b>2.27</b>	<b>2.43</b>	<b>2.73</b>	<b>2.79</b>	<b>2.45</b>	

**Πίνακας 3.5:** Εκτιμήσεις των εργαστηριακών πόρων, των επιπέδων παραγωγικότητας και του κόστους.

	India	Kenya	Peru	South Africa	Thailand	Sources
<b>Cytology Laboratory Inputs</b>						
Cytotechnician Salary (1\$/hr)	2.47	3.48	5.65	5.71	3.48	(1)
Cytopathologist Salary (1\$/hr)	8.23	11.55	12.92	18.09	5.97	(1)
Cytotechnician slides per hour	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	(2)
Cytopathologist slide review time (hr)	0.067	0.067	0.067	0.067	0.067	(2)
Abnormal slide (%)	0.120	0.120	0.120	0.120	0.120	(2)
Normal slides reviewed (%)	0.100	0.100	0.100	0.100	0.100	(2)
Square meter per laboratory	77.78	77.78	77.78	77.78	77.78	(2)
Facility cost per square meter ratio with US cost at base	0.057	0.025	0.091	0.041	0.030	(3)
Facility cost per year (1\$)	6,735	2,925	10,765	4,875	3,540	
Samples processed per year	28,800	28,800	28,800	28,800	28,800	
Cost of supplies (1\$)	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	(2)
<b>Cost Estimate</b>						
Staff Costs	1.10	1.55	2.40	2.53	1.47	
Facilities, Equipment and Supplies Costs	0.48	0.35	0.62	0.42	0.37	
<b>Total Cost</b>	<b>1.58</b>	<b>1.90</b>	<b>3.02</b>	<b>2.95</b>	<b>1.84</b>	

**Πίνακας 3.6:** Έγκυρη εκτίμηση: Εργαστηριακοί πόροι, Επίπεδα παραγωγικότητας και Κόστος.

Το άμεσο ιατρικό κόστος του screening για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας με τη χρήση τραχηλικής κυτταρολογίας και εξαιρώντας την εργαστηριακή μεταφορά και την επεξεργασία του εργαστηριακού δείγματος ήταν 2.34\$ για την Ινδία, 2.67\$ για την Κένυα, 3.65\$ για το Περού, 16.27\$ για τη Νότιο Αφρική και 2.21\$ για την Ταϊλάνδη. Για τον έλεγχο HPV DNA με χρήση Hybrid Capture 2, το κόστος ήταν 4.22\$ για την Ινδία, 5.60\$ για την Κένυα, 6.21\$ για το Περού, 21.21\$ για τη Νότιο Αφρική και 4.71\$ για την Ταϊλάνδη.

### 3.9. ΚΟΣΤΟΣ ΤΟΥ SCREENING ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Σύμφωνα με μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2010 από την Εθνική σχολή δημόσιας υγείας, με τίτλο «Εθνικά προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου για ενήλικες στην Ελλάδα» (Σκπουμπέλος Αναστάσιος, Κυριόπουλος Γιάννης 2010) η συμβολή των εθνικών προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου (ΕΠΠΕ) στην μείωση του φορτίου νοσηρότητας και θνησιμότητας ασθενειών υψηλού επιπολασμού



και η υστέρηση του ελληνικού συστήματος υγείας στην εφαρμογή παρόμοιων προγραμμάτων, δικαιολογεί ίσως σε ικανοποιητικό βαθμό την χαμηλή επίδοση του συστήματος στην αντιμετώπιση συγκεκριμένων παθήσεων και την τάση του δείκτη αποτρεπτής θνησιμότητας. Έρευνα του Ινστιτούτου Κοινωνικής και Προληπτικής Ιατρικής αποδεικνύει τις συνέπειες όχι μόνο της έλλειψη ενός οργανωμένου συστήματος προσυμπτωματικών ελέγχων αλλά και της ελλιπούς ενημέρωσης του κοινού σχετικά με τη σπουδαιότητα και τα οφέλη του προσυμπτωματικού ελέγχου. Σύμφωνα με το ΙΚΠΙ η διεξαγωγή των προσυμπτωματικών ελέγχων βρίσκεται σε ανησυχητικά χαμηλά επίπεδα στην Ελλάδα και η ενημέρωση των Ελλήνων, σχετικά με τα οφέλη της, σε αρκετές περιπτώσεις ανύπαρκτη. Παρ' ότι επιδέχονται βελτίωσης, σχετικά πιο ενθαρρυντικά εμφανίζονται τα αποτελέσματα σχετικά με την διενέργεια προσυμπτωματικού ελέγχου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας με το 64,9% των γυναικών να πραγματοποιούν τον ενδεικνυόμενο έλεγχο της κυτταρολογικής εξέτασης Παπανικολάου.

Αναδεικνύεται η ανάγκη υιοθέτησης εθνικών προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου καθώς το σύστημα υγείας υπολείπεται σημαντικά σε δράσεις τόσο δευτερογενούς όσο πρωτογενούς πρόληψης. Ενδιαφέρον στοιχείο αποτελεί το γεγονός ότι παρά την ισχυρή υποστήριξη της δοκιμασίας Παπανικολάου ως ικανής μεθόδου πρώτης γραμμής για προσυμπτωματικό έλεγχο για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, αρκετοί μελετητές, οι οποίοι στάθηκαν υπέρ της μεθόδου αυτής, πρότειναν να εξεταστεί η πιθανή αντικατάσταση του Παπ τεστ με το HPV DNA τεστ ή η ενσωμάτωση του στον αλγόριθμο του ελέγχου, στρατηγική η οποία υποστηρίζεται σταδιακά από νέες μελέτες οικονομικής αξιολόγησης οι οποίες κρίνουν θετική την κλινική αποτελεσματικότητα και την οικονομική αποδοτικότητα του HPV DNA τεστ υπό συγκεκριμένες προϋποθέσεις.

Προτείνεται προς εφαρμογή το παρακάτω πρόγραμμα: Εθνικό Πρόγραμμα Προσυμπτωματικού Ελέγχου για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Όλες οι γυναίκες ηλικίας 25 έως 64 ετών θα καλούνται κάθε 3 έτη για διεξαγωγή κυτταρολογικής εξέτασης Παπανικολάου. Σε περίπτωση θετικών ή διφορούμενων αποτελέσματα της κυτταρολογικής εξέτασης, διενεργείται η γενετική δοκιμασία HPV (HPV DNA test) ως συνδυαστικός έλεγχος προς επιβεβαίωση και επαλήθευση της διάγνωσης. Το κόστος κατά άτομο ετησίως για κάθε πρόγραμμα εκτιμήθηκε στα €29,66 για το πρόγραμμα του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, ενώ ο αριθμός των ατόμων που

θα κληθούν ετησίως για τη διενέργεια προσυμπτωματικού ελέγχου για καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στις 1.102.045 γυναίκες.

<b>Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας</b>	
<b>Στοιχεία Κόστους</b>	<b>Τιμή (σε ευρώ)</b>
Διοικητικό κόστος (προσκλήσεις, ραντεβού)	3
Κλινική εξέταση	20
Κυτταρολογική εξέταση επιχρίσματος	6,66
<b>Σύνολο</b>	<b>29,66</b>

**Πίνακας 3.7:** Ανάλυση κόστους των ΕΠΠΕ για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

<b>ΕΠΠΕ</b>	<b>Πληθυσμός</b>	<b>Αδιάγνωστοι</b>	<b>Πληθυσμός-στόχος</b>
Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας Γυναίκες ηλικίας 25-64, ανά 3 έτη	3.372.257	3.306.134	1.102.045

**Πίνακας 3.8:** Πληθυσμός στόχος εθνικού προγράμματος προσυμπτωματικού ελέγχου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, ετησίως.

Ο υπολογισμός του συνολικού ετήσιου κόστους του προγράμματος εκτιμήθηκε ξεχωριστά για τα πρώτα πέντε έτη εφαρμογής του, υποθέτοντας μερική και σταδιακά αυξανόμενη συμμόρφωση ή προσέλευση στους προσυμπτωματικούς ελέγχους του ατόμων που πληρούν τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού στόχου του προγράμματος. Τα ποσοστά συμμόρφωσης του πληθυσμού στους προσυμπτωματικούς ελέγχους κατά έτος εκτιμήθηκαν ίσα με 20%, 30%, 40% και 50% για τα πρώτα 4 έτη, φτάνοντας το εκτιμώμενο μέγιστο ποσοστό συμμόρφωσης του 75% στο πέμπτο έτος εφαρμογής τους.

Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας	1 <sup>ο</sup> έτος (20%)	2 <sup>ο</sup> έτος (30%)	3 <sup>ο</sup> έτος (40%)	4 <sup>ο</sup> έτος (50%)	5 <sup>ο</sup> έτος (75%)
Συνολικό κόστος προγράμματος	6.537.330	9.805.994	13.074.659	16.343.324	24.514.986
Επιπρόσθετο κόστος (40,6% του συνολικού κόστους)	2.654.156	3.981.234	5.308.312	6.635.390	9.953.084

**Πίνακας 3.9:** Συνολικό και επιπρόσθετο ετήσιο κόστος των εθνικών προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου, € (2010).

Προτείνονται συγκεκριμένα εθνικά προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου με σκοπό την αύξηση της συμμόρφωσης του πληθυσμού στους προσυμπτωματικούς ελέγχους όπου αυτή είναι χαμηλή αλλά και την οργάνωση τους με τέτοιο τρόπο ώστε να αποκομίζονται τα μέγιστα δυνατά οφέλη τόσο για το άτομο και το κοινωνικό σύνολο όσο και για το σύστημα υγείας. Τα προγράμματα προτείνεται να αποζημιώνονται πλήρως, από την κοινωνική ασφάλιση, για τα άτομα που πληρούν τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού στόχου, μερικώς για τα άτομα τα οποία δεν πληρούν τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού στόχου, αλλά η εξέταση έχει κριθεί απαραίτητη από τον θεράπων ιατρό, ενώ στην περίπτωση κατά την οποία δεν ισχύει τίποτα από τα παραπάνω προτείνεται η κάλυψη του κόστους των ελέγχων από ιδιωτικές δαπάνες.

### **3.10. SCREENING ΚΑΙ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ**

Αξιολογήθηκε η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας με την προσθήκη ενός τετραδύναμου (6/11/16/18) εμβολίου για τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) στο υπάρχον πρόγραμμα screening στο Ηνωμένο Βασίλειο σε σύγκριση με το πρόγραμμα screening χωρίς την προσθήκη του εμβολίου. Το πρόγραμμα screening μαζί με τον εμβολιασμό, σε σύγκριση με το screening, σχετίστηκε με μία αυξητική αναλογία κόστους αποδοτικότητας ύψους 21,059£ για τα ποιοτικά χρόνια ζωής (QALY) και 34,687£ για κάθε κερδισμένο χρόνο ζωής (LYS). Περισσότερες από 400 περιπτώσεις καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας, 6700 περιπτώσεις τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας και 4750 περιπτώσεις κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων θα μπορούσαν να είχαν αποφευχθεί για κάθε 100,000 εμβολιασμένα κορίτσια. Τα αποτελέσματα ήταν ευαίσθητα στις υποθέσεις σχετικά με την ενδυνάμωση, τη διάρκεια της αποδοτικότητας του εμβολίου και την έκπτωση στην τιμή του. Εξετάστηκε η πιθανή αποδοτικότητα και η σχέση κόστους-αποδοτικότητας ενός τετραδύναμου εμβολίου που στοχεύει στους τύπους 6, 11, 16 και 18 του ιού HPV, για ομάδα κοριτσιών ηλικίας 12 ετών μέσα από ένα σχολικό πρόγραμμα εμβολιασμού σε συνδυασμό με το υπάρχον πρόγραμμα screening στο Ηνωμένο Βασίλειο για μία εφόρου ζωής χρονική περίοδο.

Ο εμβολιασμός για την πρόληψη της μόλυνσης με τους τύπους 6, 11, 16 και 18 του ιού HPV θεωρήθηκε πως είναι 98% αποδοτικός, χρησιμοποιώντας πρόσφατα δεδομένα από την κλινική δοκιμή FUTURE II για να καθοριστεί η

αποτελεσματικότητα του εμβολίου στην πρόληψη των CIN 2-3 (Future II 2007). Με επιφυλάξεις έγινε η υπόθεση πως ίδια ήταν η αποδοτικότητα και για τα κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων (Villa et al 2005), αλλά υπήρχε μεγάλη διαφορετικότητα της υπόθεσης αυτής στην ευαισθησία της ανάλυσης. Το εμβόλιο θεωρήθηκε πως έπρεπε να χορηγείται σε κορίτσια ηλικίας 12 ετών μέσα από ένα σχολικό πρόγραμμα εμβολιασμού. Μέχρι σήμερα υπάρχουν δεδομένα διάρκειας 5 ετών για την αποδοτικότητα του εμβολίου (Olsson et al 2007). Οι ερευνητές υπέθεσαν πως υπήρχε μία αποδοτικότητα καθ' όλη τη διάρκεια ζωής για το σταθερό βασικό σενάριο σύμφωνα με πρόσφατες δημοσιευμένες αναλύσεις για τις επιπτώσεις ενός HPV 16-18 εμβολίου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας στο Ηνωμένο Βασίλειο (Kohli et al 2007) καθώς και από άλλες αναλύσεις (Goldie et al 2004) αλλά υπήρξε μεγάλη διαφορά στην ευαισθησία της ανάλυσης. Εξετάστηκε η ανάλυση ευαισθησίας με τη χρήση ενός αρωγού, ο οποίος θεωρήθηκε πως χορηγείται 10 χρόνια μετά το αρχικό εμβόλιο (Trotter et al 2002). Η κάλυψη του εμβολίου ήταν 85% για το βασικό σενάριο βασιζόμενη στα ποσοστά κάλυψης που είχαν αναφερθεί για το εμβόλιο της ηπατίτιδας Β στο Ηνωμένο Βασίλειο μέσα από ένα σχολικό πρόγραμμα εμβολιασμού (Bramley et al 2002). Καθώς οι γυναίκες μπορούν να μολυνθούν με πολλαπλούς τύπους του ιού HPV, και κάποιος άλλος τύπος μπορεί δυνητικά να προκαλέσουν αντικατάσταση των CIN και του καρκίνου, εξετάστηκε αυτή η πιθανότητα στην ανάλυση ευαισθησίας, θεωρώντας πως στο 10% των γυναικών συνυπήρχαν και άλλοι τύποι του HPV υψηλού κινδύνου (Clifford et al 2005).

Έχοντας ως πρότυπο μία μείωση περίπου 35% για το CIN 1, 55% για CIN 2 και 3 και 70% για τον καρκίνο στον τράχηλο της μήτρας (όλα τα στάδια), αυτό αντανakλά σε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και CIN 1-3 που αναλογούν στους τύπους 6, 11, 16 και 18 του HPV (Clifford et al 2003, 2005). Επιπλέον, έγινε η υπόθεση πως το 90% των κονδυλωμάτων αναλογούν σε μόλυνση με τους τύπους 6 και 11 του HPV (Greer et al 1995). Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν ως πρότυπο τον αντίκτυπο του εμβολίου ως μία άμεση μείωση στις CIN από το να αναπτύξουν ένα μοντέλο ακρίβειας για να μετρήσουν τις μειώσεις στην μόλυνση από HPV, λαμβάνοντας υπόψη την εξέλιξη και την οπισθοδρόμηση για τις διαφορετικές CIN και τα στάδια του καρκίνου σύμφωνα με τους Goldie et al.

Ενώ η τιμή NHS για το εμβόλιο είναι 80.50£, χρειάζεται να εφαρμοστεί μία έκπτωση της τιμής για κάθε πρόγραμμα εμβολιασμού. Για τους σκοπούς αυτής της

ανάλυσης, οι ερευνητές υπέθεσαν ένα κόστος ανά δόση για το εμβόλιο της τάξης των 75£ το οποίο κυμαίνεται από 70£ έως 80£ στην ανάλυση ευαισθησίας. Το κόστος της διαχείρισης θεωρήθηκε πως είναι 3.40£ ανά δόση για το βασικό σενάριο, αλλά διαφοροποιήθηκε έως 12£ στην ανάλυση ευαισθησίας. Στην ανάλυση συμπεριλήφθησαν μόνο τα άμεσα κόστη, σύμφωνα με την άποψη του Εθνικού Συστήματος Υγείας (NHS). Όταν ο εμβολιασμός προστίθεται στο screening, κάτω από τις υποθέσεις του βασικού σεναρίου, ο κίνδυνος ζωής του καρκίνου μειώνεται από 0.71 σε 0.29%. λαμβάνοντας υπόψη μία ομάδα 100,000 γυναικών στο Ηνωμένο Βασίλειο το μοντέλο εκτιμά πως σχεδόν 418 καρκίνοι του τραχήλου της μήτρας, 127 θάνατοι, 2,554 CIN 1, 1,683 CIN 2, 2,479 CIN 3 και 4,798 κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων θα μπορούσαν να είχαν αποφευχθεί. Σε σύγκριση με μη screening ή εμβολιασμό, το screening μόνο του σχετίζεται με ένα ICER 11,156£ ανά QALY. Σε σύγκριση με το screening, ο εμβολιασμός συνδυασμένος με screening είχε μία αυξητική αναλογία κόστους-αποδοτικότητας (ICER) των 21,059£ ανά QALY και 34,687£ ανά LYS.

Τα αποτελέσματα ήταν ευαίσθητα στην υπόθεση που χρησιμοποιήθηκε για τη διάρκεια της αποδοτικότητας. Εάν υπάρχει μία διάρκεια 10 ετών για την αποδοτικότητα του εμβολίου, το ICER για το screening και τον εμβολιασμό συγκρίθηκαν με το screening μόνο του και θα μπορούσε να ήταν 68,417£ ανά QALY (116,743£ ανά LY). Εάν χρειαζόταν κάποια ενίσχυση για να καταφέρουν προστασία ζωής. Το ICER ήταν 26,782£ ανά QALY (44,114£ ανά LY) κάτω από την υπόθεση πως η ενίσχυση δόθηκε στην ηλικία των 22 ετών και η κάλυψη ήταν 50%. Τα αποτελέσματα ήταν μετρίως ευαίσθητα στο χρόνο με κάποια ανωμαλία με τα ICERs για το screening και τον εμβολιασμό σε σύγκριση με το από screening και κυμαινόταν μόνο από 19,840£ (για μία 25% αύξηση στη διάρκεια του χρόνου με ανωμαλία) σε 25,699£ (για μία 25% μείωση στη διάρκεια του χρόνου) όταν το screening, η διάγνωση και ο καρκίνος ήταν διαφορετικά. Τα αποτελέσματα ήταν πολύ ευαίσθητα στις εκπτώσεις της τιμής που θα επέφεραν οφέλη: οι εκπτώσεις τιμής διαφοροποιούσαν από 3,55 για τα ιατρικά οφέλη (βασικό σενάριο) σε 1,5% και θα μπορούσαν να μειώσουν το ICER σε 9,653£ ανά QALY.

Η διαφοροποίηση του κόστους για το screening, την διάγνωση και τη θεραπεία σε μία ευρεία κλίμακα, όπως και η διαφοροποίηση του κόστους του εμβολίου μεταξύ 70£ και 70£ είχε ένα μέτριο αντίκτυπο στην σχέση κόστους-

αποδοτικότητας του screening και του εμβολιασμού σε σύγκριση με το screening μόνο του. Τελικά, όπως αποδείχτηκε, το εμβόλιο παραμένει αποδοτικό ως προς το κόστος εάν η ηλικία του screening μπορεί να καθυστερηθεί ή να είναι λιγότερο συχνό το διάστημα χρήσης του screening.

### **3.11. ΣΧΕΣΗ ΚΟΣΤΟΥΣ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ SCREENING**

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, χρησιμοποιήθηκαν ηλεκτρονικά μοντέλα για το screening του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας με σκοπό να εκτιμήσουν τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας των διάφορων δευτερογενών πολιτικών πρόληψης. Οι αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν σε χώρες με υπάρχοντα προγράμματα screening εστίασαν στην αναγνώριση του βέλτιστου διαστήματος ελέγχου, το ηλικιακό όριο έναρξης και τέλους του screening και στην εξέταση των βελτιώσεων της συμβατικής κυτταρολογίας, όπως είναι ο έλεγχος HPV DNA, είτε ως προς τη διαλογή αμφίβολων αποτελεσμάτων είτε ως προς τον πρωτοβάθμιο προσυμπτωματικό έλεγχος για γυναίκες ηλικίας άνω των 30 ετών. Οι αναλύσεις σε περιβάλλον με ελάχιστους πόρους για αραιά διαστήματα screening ή ακόμη και με την έλλειψη της παρουσίας προγραμμάτων screening εστίασαν σε στρατηγικές που ενισχύουν τη σύνδεση μεταξύ screening και θεραπείας, λαμβάνοντας υπόψη τις μη κυτταρολογικές εναλλακτικές τεχνικές όπως είναι ο έλεγχος HPV DNA και στοχεύουν σε γυναίκες ηλικίας μεταξύ 35 και 45 ετών οι οποίες έχουν κάνει έλεγχο screening μία, δύο ή τρεις φορές κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Παρ' όλες τις διαφορές σε μεθόδους και υποθέσεις είναι απαραίτητο να αναγνωριστούν τα ποιοτικά αποτελέσματα των στρατηγικών και να τεθούν οι βάσεις για σοβαρές μεθοδολογικές προκλήσεις μελλοντικά.

Οι κλινικές δοκιμές παρέχουν τις πιο έγκυρες εκτιμήσεις για την αποδοτικότητα του screening για τον καρκίνο, καθώς προσαρμόζονται για τις συνυπάρχουσες γνωστές και μη μεταβλητές, που δημιουργούν αρκετές οικονομικές και πρακτικές δυσκολίες. Αρχικά, επειδή μόνο μία μικρή αναλογία του πληθυσμού θα αναπτύσσει τη νόσο και θα κατανοήσει τα πλεονεκτήματα του screening, οι κλινικές δοκιμές απαιτούν την εφαρμογή του screening σε μεγάλο μέρος του πληθυσμού ώστε να αποδώσουν ένα μετρήσιμο αποτέλεσμα. Επιπρόσθετα, απαιτούνται αρκετές δεκαετίες παρατήρησης από τη στιγμή που εφαρμόζεται ένα πρόγραμμα screening μέχρι να γίνει μετρήσιμο το αποτέλεσμα των περιστατικών του καρκίνου. Επίσης, μία

κλινική δοκιμή που αφορά τις διάφορες στρατηγικές screening μπορεί να μην γίνει αποδεκτή ως εναλλακτική εάν το screening είναι ήδη ευρέως αποδεκτό ως πρότυπο φροντίδας. Για την περίπτωση του ελέγχου screening για τον καρκίνο στον τράχηλο της μήτρας, είναι πιθανό πως οι κλινικές δοκιμές που θα πραγματοποιηθούν θα μπορούσαν να συγκρίνουν επαρκώς όλες τις πιθανές διακυμάνσεις του screening και της θεραπείας με τις ομάδες ασθενών στο follow-up για τις δεκαετίες που απαιτούνται, ώστε να αξιολογηθεί η μακροχρόνια θνησιμότητα και η ποιότητα των χρόνων ζωής που απομένουν. Είναι λοιπόν απαραίτητη η προσομοίωση ενός μοντέλου με την ασθένεια. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, αρκετά ηλεκτρονικά μοντέλα που σχετίζονται με τον καρκίνο έχουν αναπτυχθεί ώστε να παρέχουν πληροφορίες για την πολιτική που πρέπει να ακολουθηθεί σχετικά με την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Οι ερευνητές έχουν αξιολογήσει τη σχέση κόστους-αποδοτικότητας των διαφόρων στρατηγικών screening λαμβάνοντας ρητά υπόψη παράγοντες όπως η σχετική επίδοση και το κόστος των διαφόρων ελέγχων screening, τις αποκλίσεις στα screening μεταξύ ελέγχων ευαισθησίας και ακρίβειας, τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των ελέγχων που μπορεί να διευκολύνουν τα αποτελέσματα, τις επιλογές για τη διαχείριση μη φυσιολογικών αποτελεσμάτων και την αποδοτικότητα των διαφόρων ειδών θεραπείας (Goldie et al 2003). Τα ποιοτικά αποτελέσματα κόστους-αποτελεσματικότητας σε ανάλυση ενός μοντέλου screening αποτελούν πρόκληση για άμεση σύγκριση. Αυτό εξηγείται με 1) την επιλογή του μοντέλου και τις παραμέτρους των υποθέσεων, οι οποίες διαφέρουν και εξαρτώνται από τη φύση της έρευνας, 2) τις εκτιμήσεις κόστους και αποτελεσμάτων και 3) τις διαφορετικές προοπτικές που υιοθετούνται από τον κάθε αναλυτή.

#### Προηγούμενες CEAs σε ανεπτυγμένες χώρες

Η μεγαλύτερη πλειοψηφία των δημοσιευμένων μελετών της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας για το screening για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που έχουν πραγματοποιηθεί τις τελευταίες δύο δεκαετίες, έχουν εστιάσει σε χώρες με υψηλά εισοδήματα και πόρους. Συνεπώς, αντιμετώπισαν ζητήματα όπως η επιλογή του κατάλληλου διαστήματος screening, τα όρια ηλικίας για έναρξη και τέλος του ελέγχου, τις βελτιώσεις στη συμβατική κυτταρολογία και την ενσωμάτωση του ελέγχου HPV DNA στα κυτταρολογικά προγράμματα screening ως μία διαλογή

περιστατικών για διαφορούμενα κυτταρολογικά αποτελέσματα κατά την εφαρμογή πρωτοβάθμιου έλεγχου πρόληψης σε γυναίκες ηλικίας άνω των 30 ετών. Από τις διάφορες μελέτες αναδεικνύονται πολλαπλά γενικά θέματα παρά τις διαφορές που υπάρχουν στη δομή και τις υποθέσεις των μοντέλων.

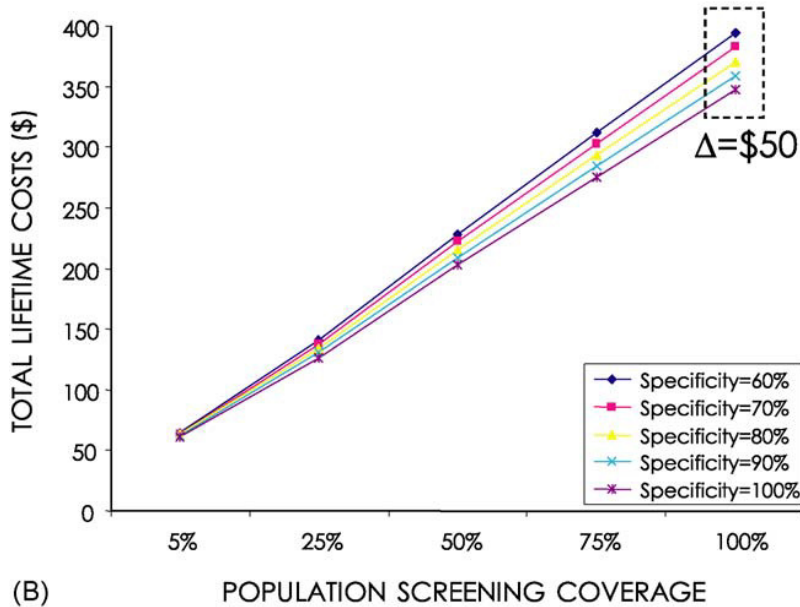
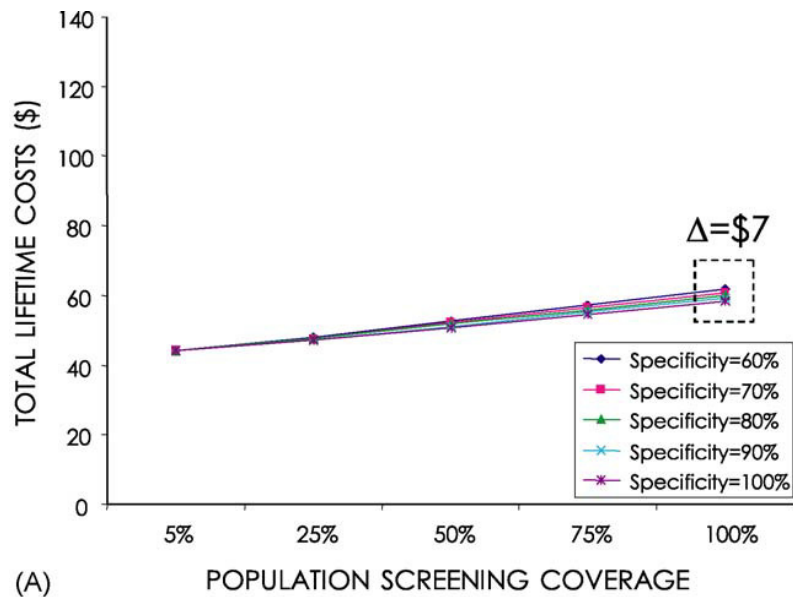
Αυτά τα θέματα είναι τα ακόλουθα:

- Η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του screening στο γενικό πληθυσμό γίνεται όλο και λιγότερο ευνοϊκή καθώς τα προγράμματα έχουν εντάξει το screening να είναι πιο συχνό από 2 με 3 χρόνια και έτσι οι διαφορούμενες ή χαμηλού βαθμού κυτταρολογικές ανωμαλίες οπισθοχωρούν. Αυτό συμβαίνει επειδή για κάθε επίπεδο ευαισθησίας και ακρίβειας του ελέγχου, το κόστος αυξάνει σχεδόν γραμμικά με τα μικρότερα διαστήματα ενώ τα κέρδη μειώνονται. Στις περισσότερες μελέτες στις αναπτυγμένες χώρες, τα διαστήματα screening μεταξύ 3-5 χρόνια συχνά αποτυγχάνουν. Οι ετήσιες και διετείς στρατηγικές screening έχουν υψηλές αναλογίες κόστους-αποδοτικότητας και γενικά δεν θεωρούνται αποδοτικές ως προς το κόστος.
- Φαίνεται πως υπάρχει μικρό πλεονέκτημα από την έναρξη του screening σε νεαρή ηλικία, ωστόσο θα μπορούσαν να υπάρχουν επιβλαβείς συνέπειες εξαιτίας μη απαραίτητης κολποσκόπησης και άλλων διαδικασιών. Στις περισσότερες χώρες με υπάρχοντα προγράμματα screening, η προτεινόμενη ηλικία για την έναρξη του screening κυμαίνεται από 21 έως 25 ετών (van den Akker et al 2002). Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής πριν το 1992, οι περισσότερες εθνικές κατευθυντήριες γραμμές πρότειναν την έναρξη του screening με την έναρξη της σεξουαλικής ζωής στην ηλικία των 18 ετών (American College of Obstetricians and Gynecologists 2003). Αναλύσεις έχουν δείξει πως το screening που ξεκινάει σε πιο καθυστερημένη ηλικία είναι πιο αποδοτικό ως προς το κόστος.
- Για τις γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε screening για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σε τακτικά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της ζωής τους και είχαν συνεχόμενα αρνητικά αποτελέσματα, είναι λογική η υιοθέτηση μιας πολιτικής που σταματάει το screening κοντά στην ηλικία των 65 ετών (Mandelblatt et al 2004). Η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του



συνεχόμενου τακτικού screening για γυναίκες χαμηλού κινδύνου εξαρτάται από τη συχνότητα του screening. Για παράδειγμα, όταν τα διαστήματα του screening είναι από 3 έως 5 χρόνια, η παύση του screening στην ηλικία των 65 ετών δεν εξοικονομεί πολλούς πόρους (Philips et al 2001). Θα πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, πως οι γυναίκες οι οποίες δεν έχουν υποβληθεί σε screening, το να ελεγχθούν σε μία μεγάλη ηλικία είναι πολύ αποδοτικό ως προς το κόστος επειδή υπάρχει μεγάλο ρίσκο της ασθένειας σε μία μεγάλη ηλικιακά γυναίκα που δεν έχει ελεγχθεί.

- Οι στρατηγικές screening που έχουν υψηλότερη ευαισθησία από το συμβατικό τεστ Παπανικολάου (π.χ. υγρή κυτταρολογία με έλεγχο HPV DNA) χωρίς να αλλάζουν τα διαστήματα επανάληψης του ελέγχου προσφέρουν λίγα πλεονεκτήματα, αλλά αυξάνουν το κόστος.
- Μικρές αλλαγές στην ακρίβεια έχουν μεγάλη επιρροή στη σχέση κόστους-αποδοτικότητας για το συχνό screening (Myers et al 2000). Η τάση αυτή εφαρμόζεται από όταν ο έλεγχος HPV DNA έχει σε μέσο όρο 20-30% ευαισθησία αλλά περίπου 5-10% μικρότερη ακρίβεια από το κυτταρολογικό τεστ Παπανικολάου. Αυτό φαίνεται στην εικόνα 3.1 η οποία απεικονίζει τον αντίκτυπο του ελέγχου ευαισθησίας στο συνολικό κόστος κατά τη διάρκεια ζωής των γυναικών για την κάλυψη διαφόρων επιπέδων ελέγχου screening στον πληθυσμό για την εφαρμογή δύο ελέγχων screening κατά τη διάρκεια της ζωής (Γράφημα A) και ετήσιο screening (Γράφημα B), σε σύγκριση με τον μη έλεγχο (Goldie et al 2001). Στο σύνολο των επιπέδων κάλυψης του screening, οι μειώσεις στην ακρίβεια του ελέγχου έχουν ως αποτέλεσμα υψηλότερο κόστος κατά τη διάρκεια της ζωής. Όπως είναι αναμενόμενο, η ακρίβεια έχει υψηλότερο αντίκτυπο στα υψηλότερα επίπεδα κάλυψης. Όταν το screening δεν είναι συχνό (Γράφημα A), ο αντίκτυπος της ακρίβειας είναι σχετικά μικρός.

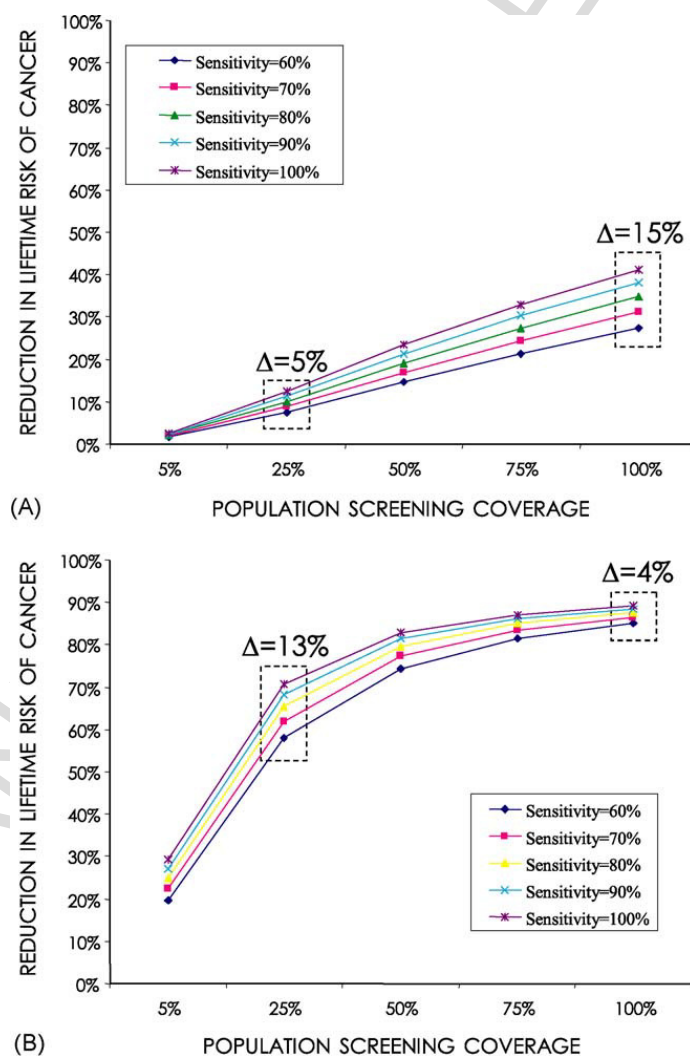


**Εικόνα 3.1:** Ο αντίκτυπος της ακρίβειας του ελέγχου στο συνολικό κόστος κατά τη διάρκεια της ζωής ανά γυναίκα για διαφορετικά επίπεδα κάλυψης του πληθυσμιακού screening. Το γράφημα A αναφέρεται για screening που πραγματοποιείται δύο φορές κατά τη διάρκεια της ζωής και το γράφημα B για ετήσιο screening με έλεγχο HPV DNA, σε σύγκριση με την ανυπαρξία screening. Όταν το screening δεν είναι τόσο συχνό (γράφημα A) για 100% κάλυψη του πληθυσμού, μία αύξηση στην ακρίβεια από 60 σε 100% έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του κόστους της τάξης των 7\$. Όταν το screening γίνεται σε ετήσια βάση (γράφημα B) για 100% κάλυψη του πληθυσμού, μία αύξηση της ακρίβειας από 60 σε 100% έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του κόστους της τάξης των 50\$.

**Πηγή:** Goldie et al 2001

### Προηγούμενες CEAs σε υπό ανάπτυξη χώρες

Όσον αφορά την εφαρμογή προγραμμάτων screening σε χώρες που βρίσκονται υπό ανάπτυξη, υπάρχουν πολύ λιγότερες σχετικές μελέτες (Goldie et al 2001, Goldie et al 2005, Suba et al 2001). Σε μία από τις πιο πρόσφατες σχετικές μελέτες οι Sherlaw-Johnson και λοιποί (Sherlaw-Johnson et al 1997) ανέφεραν πως η πιο αποδοτική χρήση των πόρων θα ήταν να συγκεντρωθούν τα αποτελέσματα του screening που χρησιμοποιεί την κυτταρολογία και τον έλεγχο HPV DNA σε γυναίκες ηλικίας 30-59 ετών που έχουν υποβληθεί σε screening τουλάχιστον μία φορά στη ζωή τους καθώς αυτό θα είχε ως συνέπεια τη μείωση του κινδύνου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σε ποσοστό πάνω από 30%.



**Εικόνα 3.2:** Ο αντίκτυπος της ευαισθησίας του ελέγχου στη μείωση του κινδύνου από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας για διαφορετικά επίπεδα κάλυψης του πληθυσμιακού screening. Το γράφημα A

αναφέρεται για screening που πραγματοποιείται δύο φορές κατά τη διάρκεια της ζωής και το γράφημα Β για ετήσιο screening με έλεγχο HPV DNA, σε σύγκριση με την ανυπαρξία screening.

**Πηγή:** Goldie et al 2001

Η εικόνα 3.2 δείχνει τον αντίκτυπο του ελέγχου ευαισθησίας στη μείωση του ρίσκου κατά τη διάρκεια ζωής για την εμφάνιση καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας, για τα διάφορα επίπεδα κάλυψης screening του πληθυσμού για διπλό έλεγχο κατά τη διάρκεια της ζωής (Γράφημα Α). Στο σύνολο των επιπέδων κάλυψης του screening, αυξάνει η ευαισθησία και δίνει μεγαλύτερες μειώσεις στο ρίσκο εμφάνισης της νόσου, αλλά το μέγεθος της μείωσης κινδύνου εξαρτάται από το επίπεδο κάλυψης του screening. Για επίπεδα κάλυψης χαμηλότερα ή ίσα με 25%, η αύξηση της ευαισθησίας από 60 σε 100% παρέχει μία αυξητική μείωση στο ρίσκο κινδύνου για τον καρκίνο μικρότερη από 5%. Σε αντίθεση, όταν η κάλυψη υπερβαίνει το 50%, η αύξηση της ευαισθησίας του ελέγχου από 60 σε 100% παρέχει μία αυξητική μείωση στο ρίσκο κινδύνου που πλησιάζει το 15%. Το ίδιο γράφημα αναπαράγεται για μία ιδιάζουσα περίπτωση ετήσιου screening (Γράφημα Β) για να δείξει πόσο σημαντική είναι η ένταση του screening όταν αξιολογείται η επιρροή της ευαισθησίας (Montz et al 2001).

Αντίθετα από το τι ισχύει στις ανεπτυγμένες χώρες, όπου η αύξηση της ευαισθησίας έχει υψηλότερο αντίκτυπο όταν η κάλυψη του πληθυσμού είναι υψηλότερη, στις υπό ανάπτυξη χώρες η αύξηση της ευαισθησίας έχει καλύτερο αντίκτυπο όταν η κάλυψη του πληθυσμού είναι μικρότερη. Από τις διάφορες μελέτες που έχουν γίνει σχετικά με το screening στις υπό ανάπτυξη χώρες αναδεικνύονται πολλαπλά γενικά θέματα που δυσκολεύουν τη βελτιστοποίηση του ελέγχου.

Αυτά τα θέματα είναι τα ακόλουθα:

- Για τις χώρες που έχουν χαμηλά εισοδήματα, τα προνόμια του screening θα είναι εμφανή αν ο έλεγχος επικεντρωθεί σε γυναίκες ηλικίας 35 ετών και πάνω και οι στρατηγικές θα πρέπει να επικεντρωθούν στο να ελεγχθούν όλες οι γυναίκες τουλάχιστον για μία φορά στη ζωή τους προτού αυξηθεί η συχνότητα επανάληψης του screening. Εάν επιτευχθεί υψηλή κάλυψη του πληθυσμού, το screening που πραγματοποιείται από 2 έως 3 φορές κατά τη διάρκεια της ζωής θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο για καρκίνο κατά 25-40%.

- Όταν το screening γίνεται μόνο μία έως και 3 φορές κατά τη διάρκεια της ζωής και εάν η κάλυψη του πληθυσμού είναι κάτω από 25%, οι βελτιώσεις στην ευαισθησία του ελέγχου έχουν ελάχιστο αντίκτυπο στο επίπεδο του πληθυσμού.

#### Αποτελέσματα των CEAs παγκοσμίως

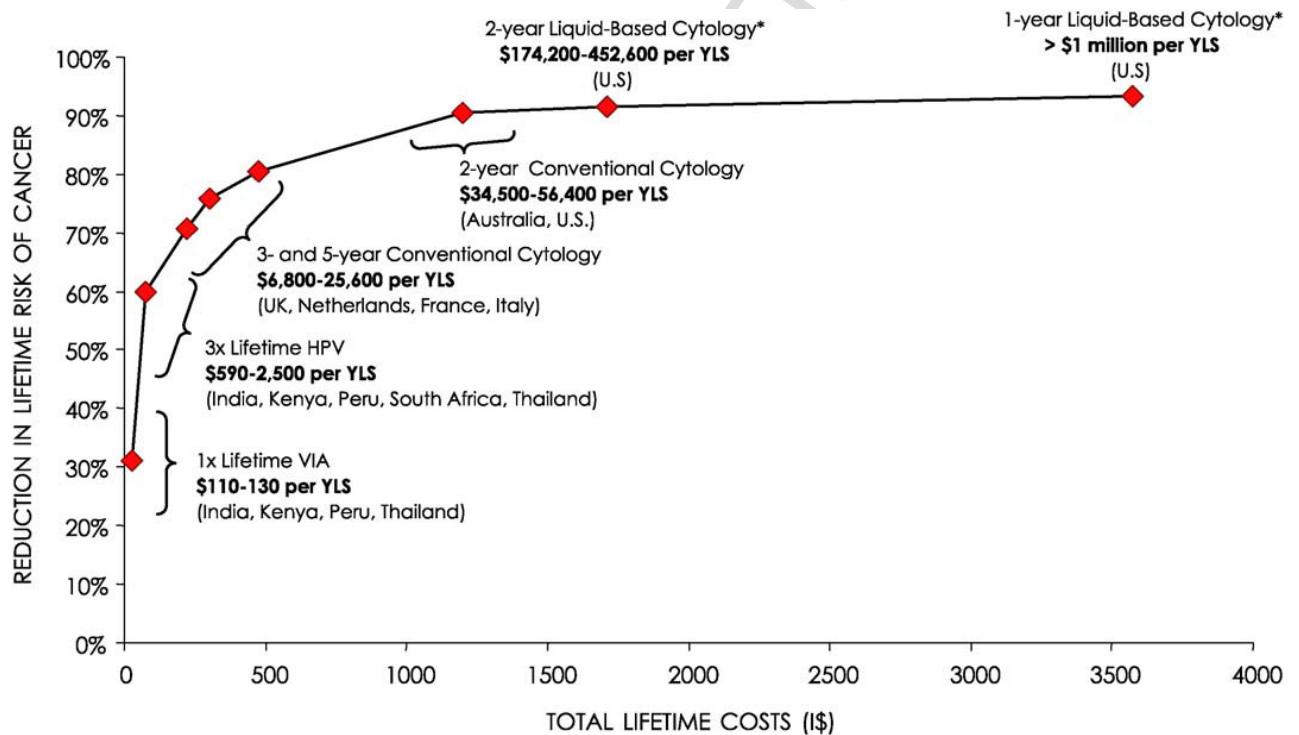
Η αναγκαιότητα για μία παγκόσμια προοπτική συζήτηση της πολιτικής που θα πρέπει να ακολουθείται για την πρόληψη του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας έχει προκύψει φαινομενικά από μία σύγκριση των στρατηγικών που χρησιμοποιούνται στο screening. Η εικόνα 3.3 δείχνει το προεξοφλημένο κόστος ζωής και τα προνόμια των διαφόρων στρατηγικών screening που πραγματοποιούνται σε διαφορετικά διαστήματα. Η σχέση κόστους-αποδοτικότητα κατά τη μετακίνηση από μία στρατηγική screening σε μία άλλη πιο δαπανηρή εναλλακτική αντιπροσωπεύεται από τη διαφορά στο κόστος και διαχωρίζεται από τη διαφορά στη μείωση των περιστατικών του καρκίνου που σχετίζεται με τις δύο στρατηγικές. Οι στρατηγικές που βρίσκονται στην καμπύλη απόδοσης κυριαρχούν έναντι των στρατηγικών εκείνων που βρίσκονται δεξιά της καμπύλης (δεν φαίνονται) επειδή είναι πιο αποδοτικές και επειδή κοστίζουν λιγότερο ή έχουν μία πιο ελκυστική αναλογία αποδοτικότητας-κόστους, από την επόμενη καλύτερη στρατηγική.

Οι στρατηγικές που βρίσκονται χαμηλά και αριστερά της καμπύλης είναι αυτές που περιλαμβάνουν λιγότερους τεχνολογικά επιθετικούς ελέγχους και όχι τόσο συχνά διαστήματα screening. Τέτοιες στρατηγικές, οι οποίες έχουν αναλογίες αποδοτικότητας κόστους από 110\$ έως 2500\$ για κάθε κερδισμένο χρόνο ζωής (YLS), θεωρείται πως είναι ελκυστικές για χώρες που βρίσκονται σε φτωχές περιοχές του κόσμου, όπως είναι η Ινδία και η Ταϊλάνδη (Goldie et al 2005).

Το screening για διαστήματα μεταξύ 3 και 5 ετών χρησιμοποιώντας συμβατική κυτταρολογία παράγει αναλογίες αποδοτικότητας-κόστους που κυμαίνονται από 6800\$ έως 25,600\$ για κάθε κερδισμένο χρόνο ζωής σύμφωνα με μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ευρωπαϊκές χώρες όπως το Ηνωμένο Βασίλειο, η Ολλανδία, η Γαλλία και η Ιταλία (Sherlaw-Johnson et al 2004, Kim et al 2005, Berkhof et al 2006) και το διετές screening με κυτταρολογία κυμαίνεται από 34,500 έως 56,400 για κάθε κερδισμένο χρόνο ζωής βάση μελετών που έχουν

πραγματοποιηθεί σε Αυστραλία και Ηνωμένες Πολιτείες (Kim et al 2002, Goldie et al 2004, Mandelblatt et al 2002, Neville et al 2005).

Οι πιο επιθετικές στρατηγικές, όπως ο διετές έλεγχος με υγρή κυτταρολογία, πέφτουν στο σταθερό επίπεδο της καμπύλης επειδή έχουν πολύ υψηλό κόστος και λίγα σχετικά αποτελέσματα. Οι στρατηγικές αυτές, αξιολογούνται κυρίως σε αναλύσεις που γίνονται για τον καθορισμό των κατευθυντήριων γραμμών σε κλινικές δοκιμές που πραγματοποιούνται στις ΗΠΑ και κυμαίνονται από 174,200\$ έως και πάνω από 1.000.000\$ για κάθε κερδισμένο χρόνο ζωής (Kim et al 2002, Goldie et al 2004).



**Εικόνα 3.3:** Η αποδοτικότητα του κόστους και τα προνόμια των στρατηγικών screening σε διάφορες περιοχές του κόσμου. Οι στρατηγικές διαφέρουν ανάλογα με το είδος του ελέγχου screening που πραγματοποιείται.

**Πηγή:** Kim et al 2002, Kim et al 2005, Berkhof et al 2004, Mandelblatt et al 2002, Goldie et al 2005, Neville et al 2005

### 3.12. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ SCREENING ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Πρόσφατα, σε πολλές αναπτυγμένες χώρες οργανώθηκε ένα σχέδιο για τον εμβολιασμό εφήβων κοριτσιών ενάντια στα στελέχη 16 και 18 του ιού HPV. Το σχέδιο αυτό σχεδιάστηκε με βάση δημοσιευμένα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών αποτελεσματικότητας για τις προκαρκινικές αλλοιώσεις (The Future II Study Group 2007a, The Future II Study Group 2007b, Paavonen *et al.* 2007) με την ελπίδα να μειωθεί μελλοντικά το όριο θανάτων από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και άλλες ασθένειες που προκαλούνται από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα των εμβολιασμών για τον HPV σε επίπεδο πληθυσμού δεν έχει εγγυηθεί: με εμβολιασμό για τα στελέχη 16/18 του ιού HPV περίπου το 70% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας θα μπορούσε να προληφθεί σε μία ιδανική περίπτωση (Muñoz *et al.* 2004) – μία μικρότερη αναλογία από αυτή που προλαμβάνεται με ένα βέλτιστο οργανωμένο πρόγραμμα screening.

Τα μέχρι στιγμής διαθέσιμα εμβόλια για τον ιό HPV, εάν αποδειχτούν αποτελεσματικά, θα είχαν καλύτερη εφαρμογή σε πληθυσμούς που δεν έχουν αποτελεσματικό screening, π.χ. χώρες με χαμηλά εισοδήματα και πόρους. Όντως, σε πολλές ισχυρές οικονομικά και αναπτυγμένες χώρες μία μεγάλη αναλογία καρκίνου του τραχήλου της μήτρας έχει προληφθεί με το screening, έναντι και του υψηλού κόστους του εμβολιασμού. Στις χώρες αυτές πιθανότατα να είναι πιο αποδοτικό ως προς το κόστος να ενισχυθεί ή να οργανωθεί καλύτερα ο έλεγχος screening για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και να δρομολογηθεί ένα πρόγραμμα εμβολιασμού για τον ιό HPV για τα κορίτσια που βρίσκονται στην εφηβεία. Η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας για τον εμβολιασμό δεν μπορεί να μετρηθεί καθώς δεν έχουν γίνει ακόμη εμφανή τα αποτελέσματα του εμβολιασμού και η αποτελεσματικότητά του.

Μέχρι στιγμής, το οργανωμένο screening παραμένει ή μόνη αξιόπιστη μέθοδος για τον έλεγχο του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας. Οι νέες τεχνολογίες στον έλεγχο screening τείνουν να είναι όλο και πιο ακριβές, ενώ δεν είναι εξακριβωμένο εάν το συμβατικό screening που είναι βασισμένο στην συμβατική κυτταρολογία μειονεκτεί έναντι των νέων τεχνολογιών.

Επίσης εάν αυξηθεί ο αριθμός των follow-up ή εάν ανιχνεύονται και θεραπεύονται προκαρκινικές αλλοιώσεις για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, η

χρήση των νέων τεχνολογιών στο screening πιθανότατα θα οδηγήσει σε περισσότερα δυσμενή αποτελέσματα σε σύγκριση με τον συμβατικό screening. Ο έλεγχος screening θα παραμείνει σημαντικός στον έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας μελλοντικά: παρόλο που τα πρόσφατα εμβόλια για τα στελέχη 16/18 του ιού HPV μπορεί να αποδειχτούν αποδοτικά ενάντια στους τραχηλικούς καρκίνους και πιθανότατα να συμπεριληφθούν σε οργανωμένα προγράμματα πληθυσμιακού εμβολιασμού, δεν σημαίνει πως όλες οι γυναίκες οι οποίες βρίσκονται σε κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας θα εμβολιαστούν. Επίσης ενδέχεται να εμφανιστούν και νέοι τύποι καρκίνων που οφείλονται στον ιό HPV. Επιπρόσθετα, ένα από τα σημαντικότερα θέματα των επόμενων ετών θα είναι εάν και πως θα μπορούσε να συνδυαστεί το screening με τον εμβολιασμό στα προγράμματα πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Μία ακόμη μελλοντική πρόκληση στον έλεγχο screening του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας θα είναι το πώς θα μπορούσε να διαχειριστεί η αξιολόγηση των εναλλακτικών τεχνολογιών για screening οι οποίες αναπτύσσονται συνεχώς. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να δοθεί έμφαση στην ποιότητα των παρεχόμενων υπηρεσιών screening για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας καθώς υπάρχουν εμφανείς αδυναμίες που θα μπορούσαν να εξαλειφθούν ώστε να γίνει το screening πιο αποδοτικό.



## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4**

### **ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΩΝ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ ΣΤΟ ΚΟΣΤΟΣ ΤΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

#### **4.1. ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, όπως προαναφέρθηκε, είναι μία από τις κυριότερες κακοήθειες που προσβάλλουν τις γυναίκες, μετά τον καρκίνο του μαστού, και η θεραπεία του είναι συχνά πολύπλοκη και ακριβή. Επομένως, κρίνεται σκόπιμο να προσδιοριστούν οι πόροι που χρησιμοποιούνται στη διαχείρισή του, με βάση τις επιπτώσεις της νόσου, τη διαχείριση της κατά στάδιο και το κόστος πρόληψης και θεραπείας. Δεδομένου ότι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι μία χρόνια, συστηματική νόσος, για την πλήρη κατανόηση της χρήσης των πόρων πρέπει να ληφθούν υπόψη οι θεραπευτικές επιλογές κατά την πρώτη διάγνωση, όπως επίσης και ο τρόπος χειρισμού της υποτροπιάζουσας ή μεταστατικής νόσου, καθώς και της καταληκτικής φροντίδας. Το κόστος που σχετίζεται με τη θεραπεία της νόσου έχει αντίκτυπο τόσο στα οικονομικά των συστημάτων υγείας όσο και σε ατομικό επίπεδο.

Δυστυχώς, σε αντίθεση με τον καρκίνο του μαστού στις γυναίκες, όσον αφορά τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας οι μελέτες σχετικά με τον αντίκτυπο της νόσου στο κόστος των συστημάτων υγείας είναι περιορισμένες. Για το λόγο αυτό θα προσπαθήσουμε να δώσουμε μία γενική εικόνα χρησιμοποιώντας βιβλιογραφικές αναφορές από έρευνες που πραγματοποιήθηκαν στο εξωτερικό σε προηγούμενα έτη.

## 4.2. ΚΟΣΤΟΣ ΤΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΩΝ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Για να εκτιμήσουν το κόστος για την πρόληψη και τη θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, οι επιστήμονες βασίστηκαν σε πόρους που χρησιμοποιήθηκαν και έκαναν σύγκριση των αποτελεσμάτων με εκτιμήσεις που έχουν δημοσιευτεί καθώς και με τοπικές χρεώσεις και αποζημιώσεις (Helms et al, 1999). Οι εκτιμήσεις του κόστους για τις υπηρεσίες πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας βασίστηκαν στο χρόνο προσωπικού στις κλινικές, στη χρήση ειδικού εξοπλισμού και προμηθειών, στο κόστος των εργαστηρίων στα γενικά έξοδα και τις επιβαρύνσεις των κλινικών. Η εκτίμηση του κόστους για τη θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας βασίστηκε στις δαπάνες του HMO (Health Management Organization) για τις πάσχοντες ασθενείς από καρκίνο τραχήλου της μήτρας καθώς και για τις ασθενείς που πήγαν για έλεγχο. Αυτά τα κόστη χρησιμοποιήθηκαν για διανομή και για εκτιμήσεις σε ποσοστά επιβίωσης. Οι εκτιμήσεις κόστους που είχαν δημοσιευτεί προέκυψαν από συστηματικό έλεγχο της ιατρικής βιβλιογραφίας την περίοδο 1990-1996. Χρησιμοποιήθηκαν τρεις κλινικές οικογενειακού προγραμματισμού (για το κόστος πρόληψης) και ένα μοντέλο υπαλλήλων HMO (για το κόστος της θεραπείας). Για το κόστος θεραπείας μελετήθηκαν 98 ασθενείς με καρκίνο τραχήλου της μήτρας και 133.058 ασθενείς που πήγαν απλά για έλεγχο, οργανωμένοι κατά ηλικία και χρονικά αποτελέσματα της νόσου. Τα κόστη για την πρόληψη και τη θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας εκτιμήθηκαν σε αναλογίες κόστους-χρέωσης και κόστους-αποζημίωσης (Helms et al, 1999).

Το κόστος των υπηρεσιών για την πρόληψη και τη θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας καθορίστηκε χρησιμοποιώντας μία ποικιλία από μεθόδους. Βρέθηκε σημαντική μεταβολή σε αυτές τις εκτιμήσεις, ακόμη και για μελέτες με παρόμοιες μεθοδολογίες. Αναλυτικές εκτιμήσεις βασισμένες σε πηγές υποθέτουν πως το κόστος πρόληψης είναι γενικά χαμηλότερο από αυτό που είχε παρουσιαστεί τα παλιότερα χρόνια στη βιβλιογραφία, ενώ το κόστος της θεραπείας του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι γενικά υψηλότερο. Είναι πρακτικό και επιθυμητό να απασχοληθούν εκτιμήσεις που δίνουν έμφαση στο ιατρικό κόστος σε μία ανάλυση κόστους-αποδοτικότητας. Η αποτυχία να γίνει κάτι τέτοιο για τον καρκίνο του

τραχήλου της μήτρας μπορεί να επηρεάσει την πολιτική για την κατανόηση των σχετικών προνομίων των προγραμμάτων πρόληψης.

Η χρήση της ανάλυσης της σχέσης κόστους-αποδοτικότητας ώστε να γίνουν προτάσεις για την πολιτική στη φροντίδα της υγείας αυξάνεται συνεχώς. Ο πίνακας στη σχέση κόστους-αποδοτικότητας στην υγεία και τη φαρμακευτική επιχείρησε πρόσφατα να τυποποιήσει μεθοδολογίες για αναλύσεις κόστους-αποδοτικότητας (Russell et al, 1996). Μία σημαντική πηγή για τη μεταβολή στις αναλύσεις είναι η εκτίμηση του κόστους. Σε μία σύντομη αναφορά, ο πίνακας στη σχέση κόστους-αποδοτικότητας στην υγεία και τη φαρμακευτική πρότεινε πως τα ιατρικά κόστη θα πρέπει γενικά να χρησιμοποιούνται στην ανάλυση κόστους-αποδοτικότητας, εκτός και αν υπάρχουν στρεβλώσεις σημαντικές για την ανάλυση (Weinstein et al, 1996). Η συνολική αναφορά προτείνει την κατασκευή μονάδων μέτρησης του κόστους που θα βασίζονται σε αναλυτική εκτίμηση των δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν και σε εκτιμήσεις μικρό-κοστολόγησης στις οποίες η μέτρηση θα δίνει σημαντικά αποτελέσματα και θα ανταποκρίνονται στην πραγματικότητα.

Τα άμεσα κόστη στην φροντίδα της υγείας και στις παρεμβάσεις κάποιων υπηρεσιών συχνά περιλαμβάνουν πολυάριθμες παραμέτρους, οι οποίες ίσως είναι δύσκολο και χρονοβόρο να μετρηθούν ακριβώς (Russell et al, 1996, Haddix et al, 1996, Lave et al, 1994). Τα κόστη μπορούν να εκτιμηθούν σε μία συνολική βάση για μία δοθείσα νόσο, όπως είναι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, που συχνά περιλαμβάνει μία πλειάδα υπηρεσιών, διαγνωστικών εξετάσεων και θεραπειών σε μία μεγάλη χρονική περίοδο (Rice et al, 1989, Hodgson et al, 1982). Κάθε μία από αυτές τις παραμέτρους συνεισφέρει στο συνολικό κόστος της νόσου και επηρεάζει το συνολικό κόστος και την εξοικονόμηση χρημάτων κάποιου προγράμματος πρόγνωσης ή πρόληψης. Σε μία αναλυτική εκτίμηση κόστους-αποδοτικότητας, οι παράμετροι που επηρεάζουν το κόστος θα πρέπει να αναγνωριστούν και να συμπεριληφθούν στην εκτίμηση (Hodgson et al, 1982, Brown, 1990). Η κατανόηση αυτών των παραμέτρων επιτρέπει επίσης την ανάλυση ευαισθησίας που θα καθορίσει πως οι διακυμάνσεις σε αυτά τα κόστη μπορούν να επηρεάσουν τις συνολικές δαπάνες.

Στη συγκεκριμένη μελέτη (Helms et al, 1999) γίνεται μία επισκόπηση αρκετών προσεγγιστικών μεθόδων για εκτίμηση του κόστους στην πρόγνωση και τη

θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Στη συνέχεια γίνεται εκτίμηση του άμεσους κόστους της πρόληψης και της θεραπείας με βάση τη χρησιμοποίηση των πόρων στις υπηρεσίες που παρέχονται. Τελικά, γίνεται σύγκριση των βασισμένων σε πόρους εκτιμήσεων που προκύπτουν από τη μελέτη, με τις παλαιότερες εκτιμήσεις κόστους καθώς και με τις αποζημιώσεις που προέκυψαν από διάφορους τομείς. Στόχος της ανάλυσης αυτής είναι να καθορίσει τη φύση και την έκταση των μεταβολών στο εκτιμημένο κόστος. Εάν το κόστος πρόληψης υπερεκτιμάται συστηματικά σε σχέση με το κόστος της θεραπείας, η ανάλυση κόστους-αποδοτικότητας ίσως υποτιμά τα σχετικά οφέλη της πρόληψης.

#### **4.2.1. ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΗΚΑΝ ΓΙΑ ΤΟ ΚΟΣΤΟΣ ΤΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΩΝ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ**

Οι εκτιμήσεις κόστους για την πρόληψη και τη θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας αναγνωρίστηκαν και ταξινομήθηκαν σε πίνακες. Οι υπηρεσίες πρόληψης του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας περιλαμβάνουν έξω-νοσοκομειακή λήψη τραχηλικών επιχρισμάτων καθώς και παρακολούθηση και θεραπεία των προκαρκινικών αλλοιώσεων. Οι πηγές που χρησιμοποιήθηκαν για την παρακολούθηση των υπηρεσιών εκτιμήθηκαν από δεδομένα που συγκεντρώθηκαν προσεχτικά από μία κλινική στην βόρεια Καλιφόρνια. Το κόστος για ενδονοσοκομειακή και έξω-νοσοκομειακή θεραπεία του επιθετικού καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας εκτιμήθηκε από δεδομένα που συλλέχθηκαν στην Ουάσινγκτον από έναν οργανισμό υγείας.

#### **4.3. ΕΚΤΙΜΗΣΕΙΣ ΚΟΣΤΟΥΣ ΤΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΩΝ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ**

Οι μελέτες εκτίμησης κόστους των υπηρεσιών για την πρόληψη και τη θεραπεία του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας καθορίστηκαν μέσα από μία ιατροφαρμακευτική έρευνα σε μελέτες που εκδόθηκαν από τον Ιανουάριο του 1990 μέχρι το Δεκέμβριο του 1996. Χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθοι όροι έρευνας: τα κολπικά εκκρίματα ή τα τραχηλικά νεοπλάσματα ή το επίχρισμα Παπανικολάου και

το κόστος ή η αποδοτικότητα κόστους. Εναλλακτικές έρευνες τοποθετήθηκαν στην ανασκόπηση των αναφορών για τις καθορισμένες σχετικές μελέτες και ανασκοπήσεις άρθρων. Στις περιπτώσεις όπου δεν αναφέρονταν στη μελέτη συγκεκριμένες πληροφορίες για την προέλευση των εκτιμήσεων κόστους ή τις ακριβείς υπηρεσίες που συμπεριλαμβάνονται, υπήρχε επικοινωνία με τους συγγραφείς για περαιτέρω ενημέρωση. Οι εκτιμήσεις κόστους εξήχθησαν και κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με τις υπηρεσίες που καλύπτουν οι εκτιμήσεις και τις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν για εκτίμηση κόστους. Όλα τα ποσά αναφέρονται στην αξία δολαρίου για το 1996 χρησιμοποιώντας συνιστώσες για φροντίδα υγείας όπως ορίζει ο Δείκτης τιμών κατανάλωσης (CPI) για τις Ηνωμένες Πολιτείες, για την περίοδο συλλογής των δεδομένων ( U.S. Department of Labor, 1992). Παρόλο που ο CPI θεωρείται από κάποιους ότι διογκώνει το αληθινό κόστος, ειδικά για τις ιατρικές υπηρεσίες, το γεγονός αυτό είναι λιγότερο οξύ όταν σκοπός είναι να συγκρίνει τιμές για συγκεκριμένες ιατρικές υπηρεσίες κατά τη διάρκεια του χρόνου και όταν το χρονικό διάστημα είναι σχετικά μικρό (Cutler et al, 1996). Οι ξένες νομισματικές τιμές μετατράπηκαν σε τιμές δολαρίων Αμερικής με τη χρήση ισοτιμιών αγοραστικής δύναμης, όπως αναφέρθηκε από τον Οργανισμό Οικονομικής Συνεργασίας και Εξέλιξης (Organization for Economic Cooperation and Development, 1995).

Παρουσιάζεται μία κατηγοριοποίηση των επικρατέστερων μεθοδολογιών για παρακολούθηση της εκτίμησης κόστους (Πίνακας 4.1), μαζί με τα συγκριτικά τους χαρακτηριστικά. Σε μερικές αναλύσεις, τα κόστη ανατίθενται βασιζόμενα απλά στις εκτιμήσεις των ερευνητών χωρίς κάποια παλαιότερη αναφορά στη βιβλιογραφία. Τόσο οι χρεώσεις, όσο και οι αποζημιώσεις χρησιμοποιούνται συχνά. Επειδή τα παραπάνω μπορεί να οδηγήσουν σε υπερεκτιμήσεις του κόστους (Lave et al, 1994), μερικές φορές χρησιμοποιούνται και οι αναλογίες του κόστους ανά χρέωσης. Ωστόσο, η μέθοδος αυτή θα είναι ακριβής μόνο για εκτίμηση κόστους και μόνο εάν τα κόστη και οι χρεώσεις παρουσιάζουν ισχυρή συσχέτιση. Η άμεση μικροανάλυση του κόστους προσφέρει το πλεονέκτημα μιας ανώτερης ακρίβειας, γενίκευσης και διαφάνειας, αλλά είναι πολύ πιο δύσκολο να εφαρμοστεί. Στον Πίνακα 4. 2 παρουσιάζονται τα κόστη των υπηρεσιών για την πρόληψη του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας, όπως αυτά παρουσιάστηκαν στην ιατρική βιβλιογραφία, κατηγοριοποιημένα ανά μέθοδο και έχοντας μετατραπεί σε δολάρια για το έτος 1996 (Carter et al, 1993, Chesebro et al, 1996, Eddy, 1990, Fahs et al, 1992, Furber et al,

1992, Herbst, 1992, Koopmanschap et al, 1990, Roland et al, 1995, Tawa et al, 1988, Trussell et al, 1995, Waugh et al, 1996, Wright et al, 1995). Παρόλο που οι εκτιμήσεις αυτές προήλθαν με παρόμοιες μεθόδους, παρουσιάζουν εύρος διαφορών. Συνολικά, η εκτιμήσεις κόστους για ένα τεστ Παπανικολάου κυμαίνονται από τη χαμηλότερη τιμή των 23.79\$ έως την υψηλότερη τιμή των 123.48\$. Παρόμοια, η εκτίμηση για την κολποσκόπηση κυμαίνεται από 52.12\$ έως 462.89\$ και για την κρυοθεραπεία από 31.73\$ έως 281.75\$.

Μέθοδος	Ακρίβεια	Γενίκευση	Διαφάνεια	Ευκολία Χρήσης
Εκτίμηση ερευνητή	κακή	κακή	κακή	υψηλή
Χρεώσεις	θεμιτή	θεμιτή	θεμιτή	υψηλή
Χρεώσεις προσαρμοσμένες στις αναλογίες κόστους-χρέωσης	θεμιτή	ικανοποιητική	θεμιτή	χαμηλή
Επιστροφές χρεώσεων	ικανοποιητική	ικανοποιητική	θεμιτή	μέτρια
Μικρό-κοστολόγηση βασισόμενη σε πόρους	πολύ ικανοποιητική	ικανοποιητική	πολύ ικανοποιητική	χαμηλή

**Πίνακας 4.1:** Ο καθορισμός του κόστους των υπηρεσιών υγείας για τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας για την περίπτωση του τραχήλου της μήτρας όσον αφορά την πρόληψη και τη θεραπεία του καρκίνου.

**Πηγή:** Helms, L, Melnikow, Joy. Medical Care. 37(7):652-661, July 1999.

		Εκτίμηση κόστους (σε δολάρια, 1996)		
Συγγραφέας	Πηγή Εκτίμησης	Test Παπανικολάου	Κολποσκόπηση	Κρυοθεραπεία
<b>Εκτιμήσεις βασισόμενες σε χρεώσεις</b>				
Herbst	Average charges of 18 US gynecologic oncologists		\$367.25	\$281.75
Wright	Estimate of charges	\$48.67	\$324.45	
Eddy	Informal survey of charges	\$123.48		
Carter	Estimate of charges	\$98.12	\$210.26	
Koopmanschap	Charges in Netherlands (organized screening program)	\$46.88		
Koopmanschap	Charges in Netherlands (no organized screening program)	\$31.52		
<b>Εκτιμήσεις βασισόμενες σε επιστροφές χρεώσεων</b>				
Roland	Wasserman, Physicians' Fee reference, 1994 (median)	\$23.79	\$462.89	\$202.24
Fahs	Medicare average allowed charges	\$57.73	\$237.54	\$120.49
Trussel	Med Stat (managed care reimbursements)	\$90.25	\$239.80	\$61.88
Trussel	MediCal reimbursement	\$39.66	\$52.12	\$31.73

Εκτιμήσεις βασιζόμενες σε μικρό-κοστολόγηση				
Tawa	Study costs in HMO	\$115.97	\$222.59	
Chesebro	Estimate of cost in family practice residency program			\$83.85
Waugh	Rigorous accounting of resource use (United Kingdom)	\$47.20	\$63.86	
Furber	Estimate of cost (staffed by women's health nurse)	\$27.51		

**Πίνακας 4.2:** Εκτιμήσεις κόστους των υπηρεσιών για την πρόληψη του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας, σύμφωνα με την διεθνή ιατρική βιβλιογραφία, κατά το διάστημα 1990-1996.

**Πηγή:** Helms, L, Melnikow, Joy. Medical Care. 37(7):652-661, July 1999.

Οι τυποποιημένες εκτιμήσεις κόστους για τη θεραπεία του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας, έχοντας μετατραπεί σε δολάρια του 1996, παρουσιάζουν διακυμάνσεις ανά μεθοδολογία και εκτίμηση κόστους όπως φαίνεται στον Πίνακα 4.3 (Carter et al, 1993, Fahs et al, 1992, Waugh et al, 1996, Baker et al, 1989, van Ballegooijen et al, 1992).

Συγγραφέας	Διάγνωση	Πηγή της εκτίμησης	Εκτίμηση κόστους (σε δολάρια, 1996)
Trussell	Καρκίνος τραχήλου μήτρας	Επιστροφές χρεώσεων (μέσος όρος επιστροφών από νοσοκομεία με βάση το σύστημα Medicaid)	\$4,174
Waugh	Καρκίνος τραχήλου μήτρας	Κόστος(εκτίμηση κόστους θεραπείας)	\$5,207
Fahs	Αρχικός επιθετικός καρκίνος	Επιστροφές χρεώσεων (μέσος όρος επιτρεπόμενων χρεώσεων με βάση το σύστημα Medicare)	\$15,172
Carter	Ιάσιμος επιθετικός καρκίνος	Εκτίμηση ερευνητή	\$12,893
Fahs	Τελικού σταδίου επιθετικός καρκίνος	Επιστροφές χρεώσεων (μέσος όρος επιτρεπόμενων χρεώσεων με βάση το σύστημα Medicare)	\$21,995
Van Ballegooijen	Προχωρημένος καρκίνος τραχήλου μήτρας	Μικρό-κοστολόγηση και επιστροφές χρεώσεων	\$22,155
Carter	Μη ιάσιμος καρκίνος	Εκτίμηση ερευνητή	\$128,927
Baker	Αρχική φροντίδα (3 μήνες)	Χρεώσεις (από παροχές με το σύστημα Medicare)	\$19,185
Baker	Συνεχιζόμενη φροντίδα (μηνιαία)	Χρεώσεις (από παροχές με το σύστημα Medicare)	\$1,053

Baker	Καταληκτική φροντίδα (6 μήνες)	Χρεώσεις (από παροχές με το σύστημα Medicare)	\$35,072
-------	--------------------------------	---	----------

**Πίνακας 4.3:** Εκτιμήσεις κόστους των υπηρεσιών για τη θεραπεία του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας, σύμφωνα με την διεθνή ιατρική βιβλιογραφία, κατά το διάστημα 1990-1996.

**Πηγή:** Helms, L, Melnikow, Joy. Medical Care. 37(7):652-661, July 1999.

Ξεκινώντας από τη χαμηλότερη τιμή, ο Trussell χρησιμοποίησε τα 4,174\$ ως μέση αποζημίωση από το Medicaid για νοσοκομειακή θεραπεία του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας (Trussell et al, 1995) και ο Waugh εκτίμησε πως το κόστος της θεραπείας σε περιφερειακό νοσοκομείο της Βρετανίας είναι 5,207\$ σε συνολικό διάστημα 2.5 ετών (Waugh et al, 1996). Το κόστος για τη θεραπεία για προχωρημένο στάδιο του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας στην Ολλανδία εκτιμήθηκε από τον Ballegooijen στις 22,155\$ (van Ballegooijen et al, 1992). Ο Carter υπέθεσε ένα κόστος της τάξης των 12,893\$ για τη θεραπεία του ιάσιμου διηθητικού καρκίνου και 128,927\$ για τη θεραπεία μη ιάσιμου καρκίνου (Carter et al, 1993).

#### **4.3.1. ΕΚΤΙΜΗΣΕΙΣ ΚΟΣΤΟΥΣ ΤΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΩΝ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΙΣ ΠΗΓΕΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ**

Οι κλινικές συνιστώσες για την πρόληψη του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας βασίστηκαν σε κλινικά πρωτόκολλα που χρησιμοποιήθηκαν σε ένα σύστημα οικογενειακών κλινικών στη Βόρεια Καλιφόρνια. Τα κόστη του επιχρίσματος Παπανικολάου, της κολποσκόπησης και της κρυοθεραπείας εκτιμήθηκαν συνδυάζοντας τα κόστη για τον χρόνο του ιατρικού προσωπικού, τις προμήθειες, τα εργαστηριακά κόστη, τον ειδικό εξοπλισμό και τις επιβαρύνσεις των κλινικών για τις 3 από αυτές κλινικές οι οποίες παρέχουν υπηρεσίες κολποσκόπησης. Όλες οι υπηρεσίες που συμπεριλήφθησαν παρέχονται από τεχνικούς υγείας και από γιατρούς σε αυτές τις κλινικές.

Για κάθε υπηρεσία, ο μέσος χρόνος που καλύφθηκε από το γιατρό (ή από τον τεχνικό υγείας), από την ενημέρωση για την υγεία και από τον ιατρικό βοηθό



καθορίστηκε μέσω μιας μελέτης εκτίμησης χρόνου για τους επαγγελματίες στον χώρο της φροντίδας υγείας και τους βοηθούς στις κλινικές. Για να παρατηρηθεί το κόστος του χρόνου απασχόλησης του ιατρικού εξοπλισμού, καθορίστηκαν αρχικά οι μέσες ακαθάριστες απολαβές των εργαζομένων (συμπεριλαμβανομένων των προνομίων) στις κλινικές. Ωστόσο, ο χρόνος που μετρήθηκε για την πρόβλεψη αυτών των υπηρεσιών αγνοεί το χρόνο ο οποίος δεν αντανάκλα στις δραστηριότητες του ασθενή που σχετίζονται με συναντήσεις, τηλεφωνικές κλήσεις κτλ. Για να προσαρμοστεί και αυτός ο μέσος χρόνος που χρειάζεται για κάθε μία διαδικασία, έγινε πολλαπλασιασμός με τον ακαθόριστο μισθό και στη συνέχεια με τη συχνότητα των πληρωμένων ωρών εργασίας με τις συνολικές ώρες φροντίδας του ασθενούς (για τους ιατρούς και το νοσηλευτικό προσωπικό). Οι πληρωτέες ώρες εργασίας καθορίστηκαν από τα αρχεία μισθοδοσίας. Οι ακριβείς ώρες φροντίδας των ασθενών (πληρωτέες και μη) για κάθε είδους υπηρεσία που παρέχεται στις κλινικές, εκτιμήθηκαν ως το αποτέλεσμα του μέσου χρόνου για κάθε επίσκεψη και τον αριθμό των υπηρεσιών που εκτελέστηκαν. Μία άθροιση όλων αυτών των υπηρεσιών απέδωσε το συνολικό χρόνο αντιμετώπισης του ασθενούς στις κλινικές. Η προσαρμογή του χρόνου αυτού είναι σημαντική: για τους επαγγελματίες στο χώρο της υγείας ο σχετικός δείκτης στις ώρες φροντίδας του ασθενούς ήταν 2.02 και για τους βοηθούς ήταν 2.68. η παραμέληση τέτοιων προσαρμογών θα μπορούσε να οδηγήσει σε μία σοβαρή υποτίμηση του αληθινού κόστους. Προκύπτει σε αναλογία πως ο μέσος πληρωτέος χρόνος εργασίας για κάθε κλινική ήταν 39.2 λεπτά για τους επαγγελματίες στο χώρο της υγείας, ενώ ο μέσος χρόνος φροντίδας του ασθενούς στην κάθε κλινική ήταν 19.4 λεπτά.

Τα κόστη των προμηθειών βασίστηκαν σε λεπτομερή απογραφή της χρησιμοποίησής τους για κάθε υπηρεσία χρησιμοποιώντας το συνολικό κόστος κάθε υπηρεσίας. Τα κόστη για τις υπηρεσίες στην κυτταρολογία και την παθολογία εκτιμήθηκαν με βάση συνάψεις των κλινικών. Τα κόστη των μακράς διάρκειας ειδικών εξοπλισμών κατηγοριοποιήθηκαν σε σχέση με τον ουσιαστικό χρόνο χρησιμοποίησης του εξοπλισμού στις κλινικές κατά τη διάρκεια ενός έτους. Τελικά, επειδή τα γενικά έξοδα των κλινικών, βραχυχρόνια, παρουσιάζουν μεγάλες διακυμάνσεις, προϋπολογίστηκαν στις υπηρεσίες που παρέχονται κατά τη διάρκεια των επισκέψεων των ασθενών (Russell et al, 1996).

Οι χρεώσεις και οι επιβαρύνσεις για τις υπηρεσίες πρόληψης του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας στις κλινικές της βόρειας Καλιφόρνιας, περιελάμβαναν

αποζημιώσεις από το California Office of Family planning και από το Medical, καθώς και από τους ασθενείς που δεν τους κάλυπτε η ασφάλιση.

Οι αποζημιώσεις από κάθε πηγή καθορίστηκαν χρησιμοποιώντας τους κατάλληλους δείκτες του CPT. Έγινε σύγκριση των εκτιμημένων κοστών με τις χρεώσεις και τις επιβαρύνσεις και μετρήθηκε το κόστος ανά χρέωση και το κόστος ανά επιβάρυνση για κάθε πληρωμή σε επίχρισμα Παπανικολάου, κολποσκόπηση και κρυοθεραπεία.

#### 4.3.1.1 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΟΣΤΟΥΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ

Στον Πίνακα 4.4 παρουσιάζονται οι συνιστώσες και το συνολικό κόστος της έξω-νοσοκομειακής φροντίδας για τις υπηρεσίες πρόληψης του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας.

<b>Υπηρεσίες παρεχόμενες από νοσηλευτές</b>			
	<b>Test Pap</b>	<b>Κολποσκόπηση</b>	<b>Κρυοθεραπεία</b>
Χρόνος ιατρικού προσωπικού	\$19.73	\$36.41	\$30.57
Προμήθειες και εργαστηριακό κόστος	\$6.11	\$31.66	\$2.06
Ειδικός εξοπλισμός	\$0.00	\$13.19	\$15.46
Γενικές επιβαρύνσεις	\$4.43	\$6.88	\$5.90
<b>Συνολικό εκτιμηθέν κόστος</b>	<b>\$30.27</b>	<b>\$88.14</b>	<b>\$53.99</b>
<b>Υπηρεσίες παρεχόμενες από ιατρούς</b>			
	<b>Test Pap</b>	<b>Κολποσκόπηση</b>	<b>Κρυοθεραπεία</b>
Χρόνος ιατρικού προσωπικού	\$36.90	\$65.02	\$53.46
Προμήθειες και εργαστηριακό κόστος	\$6.11	\$31.66	\$2.06
Ειδικός εξοπλισμός	\$0.00	\$13.19	\$15.46
Γενικές επιβαρύνσεις	\$4.43	\$6.88	\$5.90
<b>Συνολικό εκτιμηθέν κόστος</b>	<b>\$47.44</b>	<b>\$116.75</b>	<b>\$76.88</b>

**Πίνακας 4.4:** Το κόστος των υπηρεσιών πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε κλινικό στάδιο.

**Πηγή:** Helms, L, Melnikow, Joy. Medical Care. 37(7):652-661, July 1999.

Το συνολικό κόστος για ένα τεστ Παπανικολάου είναι 30.27\$ όταν αυτό γίνεται από επαγγελματία νοσοκόμο και 47.44\$ όταν γίνεται από ιατρό. Το κόστος της κολποσκόπησης ήταν 88.14\$ όταν γίνεται από επαγγελματία νοσοκόμο και 116.75 δολάρια όταν γίνεται από ιατρό και το κόστος της κρυοθεραπείας ήταν 53.99\$ όταν γίνεται από επαγγελματία νοσοκόμο και 76.88\$ όταν γίνεται από ιατρό. Οι εκτιμήσεις κόστους για το τεστ Παπανικολάου, την κολποσκόπηση και την κρυοθεραπεία ήταν συνεπώς κάτω από το μέσο όρο των εκτιμήσεων κόστους που εκδόθηκαν στον πίνακα 2 (62.57\$ για τεστ Παπανικολάου, 242.31\$ για κολποσκόπηση και 130.32\$ για κρυοθεραπεία).

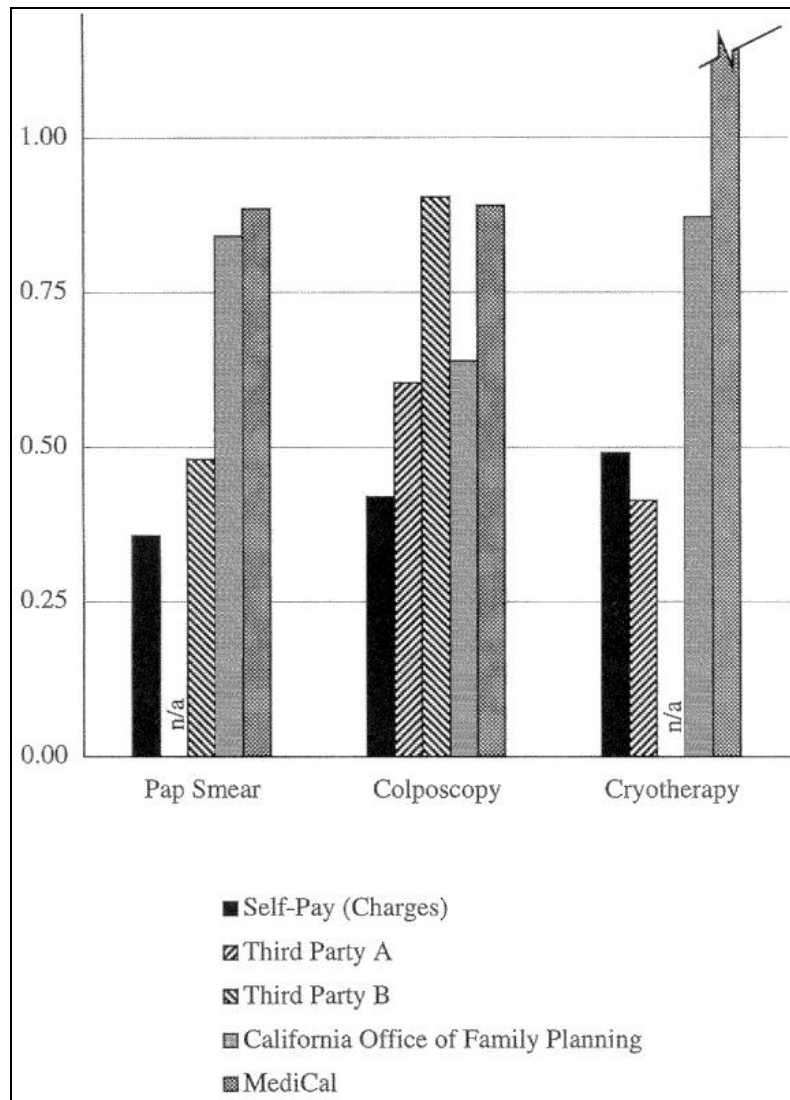
Στον Πίνακα 4.5 παρουσιάζονται οι χρεώσεις από ασθενείς που πληρώνουν χωρίς ασφάλεια και οι αποζημιώσεις από το γραφείο Οικογενειακού Σχεδιασμού της Καλιφόρνια και το πρόγραμμα MediCal.

Τρόπος πληρωμής	Test Pap	Κολποσκόπηση	Κρυοθεραπεία
Αυτό-αμοιβόμενη	\$85.00	\$210.00	\$110.00
Από τρίτους (Α)		\$146.00	\$130.75
Από τρίτους (Β)	\$63.00	\$97.50	
Γραφείο οικογενειακού προγραμματισμού της Καλιφόρνια	\$36.00	\$138.00	\$62.00
MediCal	\$34.20	\$99.00	\$30.00
Εκτίμηση κόστους (με συμμετοχή νοσηλευτών)	\$30.27	\$88.14	\$53.99
Εκτίμηση κόστους (με συμμετοχή ιατρών)	\$47.44	\$116.75	\$76.88

**Πίνακας 4.5:** Επιλεγμένες χρεώσεις, διακυμάνσεις επιστροφών και κόστος των υπηρεσιών πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας κατά το έτος 1996.

**Πηγή:** Helms, L, Melnikow, Joy. Medical Care. 37(7):652-661, July 1999.

Οι αναλογίες κόστους ανά χρέωση και κόστους ανά αποζημίωση (βασισμένες σε εκτιμήσεις κόστους για υπηρεσίες που παρέχονται από επαγγελματίες νοσοκόμους) παρουσιάζονται στο Γράφημα 4.1.



**Γράφημα 4.1.** Κόστος ανά χρέωση και κόστος ανά αναλογίες επιστροφών για τις υπηρεσίες πρόληψης του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας (που πραγματοποιήθηκαν από νοσηλεύτες).

**Πηγή:** Helms, L, Melnikow, Joy. Medical Care. 37(7):652-661, July 1999.

Οι αναλογίες αυτές διαφέρουν πολύ όσον αφορά τις υπηρεσίες και τον τρόπο πληρωμής. Για παράδειγμα, οι αποζημιώσεις από το MediCal, οι οποίες ακολουθούν μία ισορροπία σε σχέση με το κόστος, μπορεί να αυξήσουν το κόστος κατά πολύ σε κάποιες περιπτώσεις.

### 4.3.2. ΕΚΤΙΜΗΣΕΙΣ ΚΟΣΤΟΥΣ ΤΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΩΝ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΙΣ ΠΗΓΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Αξιοποιήθηκαν εκτενή και λεπτομερή δεδομένα κόστους από το group Health Cooperative (GHC), ώστε να γίνει εκτίμηση του κόστους θεραπείας (Tarlin et al, 1993). Τα δεδομένα καλύπτουν μία περίοδο 2 ετών μεταξύ του 1990 και 1991 για 98 πάσχοντες ασθενείς από καρκίνο στον τράχηλο της μήτρας και 133,058 γυναίκες χωρίς καρκίνο που προσήλθαν για έλεγχο και κατηγοριοποιήθηκαν κατά ηλικία και χρονικά αποτελέσματα της νόσου. Όπως περιγράφηκε λεπτομερώς από τον Tarlin (Tarlin et al, 1995), το κόστος περιελάμβανε νοσηλείες και έξω-νοσοκομειακή περίθαλψη, έξω-νοσοκομειακές επισκέψεις των ασθενών, χειρουργεία, ακτινοθεραπείες, εργαστηριακές εξετάσεις, ραδιολογικές εξετάσεις, φάρμακα και υπηρεσίες φροντίδας στο σπίτι. Έπειτα εκτιμήθηκε το συνολικό κόστος της θεραπείας του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας σε μία διαδικασία 4 σταδίων.

#### 4.3.2.1. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΟΣΤΟΥΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Στον Πίνακα 4.6, στον υποπίνακα Α παρουσιάζονται οι εκτιμήσεις κόστους της θεραπείας του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας ανά τρίμηνο. Το κόστος φροντίδας για αυτούς που διαγνώστηκαν με τοπικό και περιφερειακό καρκίνο είναι ελαφρώς περισσότερο από το κόστος φροντίδας για matched controls, εκτός από το αρχικό και το τελικό στάδιο.

<b>Υποπίνακας Α. Καθαρό κόστος θεραπείας ανά τετράμηνο</b>				
<b>Φάση θεραπείας</b>				
<b>Στάδιο διάγνωσης</b>	<b>Αρχικό</b>	<b>Συνεχόμενο</b>	<b>Τελικό</b>	
Τοπικό	\$7,993	\$151		
Περιφερειακό	\$10,481	\$44		\$17,794
Απομακρυσμένο	\$12,461	\$14,468		\$11,958
<b>Υποπίνακας Β. Καθαρό κόστος σε κάθε στάδιο της θεραπείας και συνολικά</b>				
<b>Φάση θεραπείας</b>				
<b>Στάδιο διάγνωσης</b>	<b>Αρχικό</b>	<b>Συνεχόμενο</b>	<b>Τελικό</b>	<b>Συνολικό</b>
Τοπικό	\$15,759	\$3,907		\$19,665

Περιφερειακό	\$20,406	\$641	\$13,747	\$34,794
Απομακρυσμένο	\$22,127	\$59,422	\$10,998	\$92,547
Σταθμισμένος μέσος με βάση τα στάδια SEER στη διάγνωση				\$30,136
Οι φάσεις της θεραπείας είναι: η αρχική (πρώτοι 6 μήνες), καταληκτική (6 τελευταίοι μήνες πριν ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας οδηγήσει σε θάνατο) και συνεχιζόμενη (ακαθόριστης διάρκειας).				

**Πίνακας 4.6.** Εκτιμήσεις κόστους θεραπείας για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

**Πηγή:** Helms, L, Melnikow, Joy. Medical Care. 37(7):652-661, July 1999.

Στον υποπίνακα Β παρουσιάζονται οι εκτιμήσεις κόστους θεραπείας για κάθε στάδιο της νόσου. Χρησιμοποιώντας τα δεδομένα από το SEER για τη διαφοροποίηση των σταδίων της νόσου κατά το αρχικό στάδιο της διάγνωσης, έχουμε το μέσο κόστος θεραπείας να κυμαίνεται στις 30,136\$.

#### **4.3.3. ΕΚΤΙΜΗΣΕΙΣ ΚΟΣΤΟΥΣ ΤΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΩΝ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ ΚΑΤΑ ΣΤΑΔΙΟ**

##### Στάδιο 1

Έγινε εκτίμηση του κόστους θεραπείας για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας ανά τρίμηνο μετρώντας το μέσο 3μηνιαίο κόστος φροντίδας των πασχόντων και στη συνέχεια αφαιρώντας το μέσο 3μηνιαίο κόστος φροντίδας για τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου 9 οι οποίοι δεν νοσηλεύτηκαν) (Baker et al, 1991). Η προσαρμογή αυτή δεν συμπεριέλαβε το κόστος της ιατρικής φροντίδας ρουτίνας που πραγματοποιήθηκε ακόμη και με απουσία καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας. Τα κόστη υπολογίστηκαν ξεχωριστά και εξαρτήθηκαν από την περίοδο της θεραπείας (αρχικοί 6 μήνες, συνεχής φροντίδα ή τους τελικούς 6 μήνες) και από το στάδιο της αρχικής διάγνωσης (τοπικός ή μεταστατικός καρκίνος).

## Στάδιο 2

Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα επιβίωσης από το πρόγραμμα Surveillance, Epidemiology και End Results (Seer) (SEER, 1995) για κάθε στάδιο από την αρχική διάγνωση, στο σύνολο των τριμήνων της θεραπείας σε κάθε φάση της θεραπείας. Το πρόγραμμα SEER συλλέγει δεδομένα για όλους τους τύπους καρκίνου για το 10% επί του συνόλου των κατοίκων της Αμερικής σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές. Τα δεδομένα από το SEER περιλαμβάνουν 5,289 ασθενείς οι οποίοι διαγνώστηκαν αρχικά με τοπικό καρκίνο, 3,536 με περιφερειακό καρκίνο και 926 με μεταστατικό καρκίνο από το 1973 μέχρι το 1992. Βασισμένη στην αθροιστική επιβίωση, η πιθανότητα ενός ασθενή να ζήσει  $n$  τρίμηνα υπολογίστηκε σε μία κλίμακα από το 1 έως το 40. Αυτό καθόρισε και τον αριθμό των τριμήνων στην αρχική θεραπεία (τα αρχικά 2 τρίμηνα), την τελική θεραπεία (τα τελευταία 2 τρίμηνα που τελείωναν με θάνατο από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας), ή μία συνεχή φροντίδα.

## Στάδιο 3

Για κάθε στάδιο από την αρχική διάγνωση, το καθαρό κόστος της θεραπείας για κάθε στάδιο της θεραπείας υπολογίστηκε με πολλαπλασιασμό του κόστους ανά τρίμηνο για κάθε στάδιο. Η άθροιση όλων των κοστών για κάθε φάση έδωσε το συνολικό κόστος φροντίδας για κάποιον ασθενή που έχει λάβει την αρχική διάγνωση.

## Στάδιο 4

Υπολογίστηκε ο σταθμισμένος μέσος όρος του συνολικού κόστους για να δώσει ένα μέσο κόστος της θεραπείας για τις γυναίκες που διαγνώστηκαν με καρκίνο στον τράχηλο της μήτρας. Ο πληθυσμός του GHC είναι νεότερης ηλικίας από το γενικό πληθυσμό και οι ασθενείς με καρκίνο στον τράχηλο της μήτρας κατά τη διάρκεια της μελέτης περιελάμβαναν μεγαλύτερη αναλογία από αρχικά στάδια καρκίνου και λιγότερες περιπτώσεις προχωρημένης νόσου (Frey et al, 1996). Επειδή η εκτίμηση κόστους που βασίζεται στο GHC θα μπορούσε να υποτιμήσει το συνολικό κόστος φροντίδας για τον καρκίνο, τα στάδια διανομής του SEER για τον καρκίνο χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό του μέσου κόστους της θεραπείας.

#### 4.4. ΝΟΣΗΛΕΙΕΣ ΣΕ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑ

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας μπορεί να προληφθεί και να θεραπευτεί αν ανιχνευτεί εγκαίρως. Μέχρι στιγμής ο προσυμπτωματικός έλεγχος με έλεγχο Παπανικολάου έχει αναγνωριστεί ως ο πιο αποδοτικός τρόπος για την ανίχνευση του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας. Παρόλο που ο αριθμός των γυναικών που διαγιγνώσκονται με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας καθώς και το ρίσκο του θανάτου από τη νόσο αυτή έχει μειωθεί κατά 50% τα τελευταία 20 έτη, υπάρχουν περίπου 250.000 γυναίκες που ζουν με τον καρκίνο αυτό. Σύμφωνα με μία στατιστική αναφορά του HCUP (Healthcare Cost and Utilization project) για τη θεραπεία του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας στα νοσοκομεία των Η.Π.Α το 2004, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας ήταν υπεύθυνος για περίπου 24,800 εισαγωγές σε νοσοκομεία, ποσοστό που αντιπροσωπεύει το 13.2% από όλους τους γυναικείους καρκίνους, όπως φαίνεται στον Πίνακα 4.7. Το συνολικό κόστος των εισαγωγών αυτών ήταν περίπου \$186.000.000, ποσό που αντιπροσωπεύει το 11.9% του συνολικού κόστους που σχετίζεται με τα διάφορα είδη γυναικείων καρκίνων.

	Νοσοκομειακές εισαγωγές για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας	Νοσοκομειακές εισαγωγές για διάφορα είδη γυναικείου καρκίνου
Αριθμός νοσοκομειακών εισαγωγών (ποσοστό στο σύνολο των γυναικείων καρκίνων)	24,800 (13.2%)	188,200 (100%)
Μέσος όρος παραμονής (μέρες)	3.7	3.9
Μέση ηλικία	46.8	59.6
Μέσο κόστος για κάθε εισαγωγή	\$7,500	\$8,300
Μέσο κόστος ανά ημέρα	\$2,000	\$2,100
Συνολικό κόστος (ποσοστό επί του συνολικού κόστους στους γυναικείους καρκίνους)	\$185.7 million (11.9%)	\$1.6 billion (100%)

**Πίνακας 4.7.** Νοσοκομειακές εισαγωγές για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, σε σύγκριση με τις εισαγωγές για άλλους γυναικείους καρκίνους κατά το έτος 2004.

**Πηγή:** AHRQ, Center for Delivery, Organization, and Markets, Healthcare Cost and Utilization Project, Nationwide Inpatient Sample, 2004.



## **4.5. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **Εισαγωγή**

Πραγματοποιήθηκε έρευνα κατά τους μήνες Νοέμβριο, Δεκέμβριο, Ιανουάριο κ Φεβρουάριο σε γυναίκες ηλικίας 16-65 ετών με σκοπό τη διεύρυνση της γνώσης, της στάσης και της συμπεριφοράς των γυναικών στην περιοχή του νομού Πρεβέζης, απέναντι στην εξέταση κατά Παπανικολάου καθώς και ο προσδιορισμός του βαθμού ενημέρωσης των γυναικών για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε με τη μορφή ερωτηματολογίων. Το ερωτηματολόγιο ήταν ανώνυμο, κλειστού τύπου και πολλαπλής επιλογής. Μοιράστηκαν 128 ερωτηματολόγια. Οι ερωτήσεις για το ερωτηματολόγιο βρέθηκαν μέσα από ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας.

#### **4.5.1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ**

Σκοπός της περιγραφικής αυτής μελέτης είναι ο προσδιορισμός του αριθμού των γυναικών που κάνει την εξέταση κατά Παπανικολάου και η διερεύνηση της γνώσης και της χρήσης των γυναικών ηλικίας 16-65 ετών στην περιοχή της Πρέβεζας σχετικά με την εξέταση κατά Παπανικολάου. Επίσης, ο προσδιορισμός του βαθμού ενημέρωσης των γυναικών για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

Οι συγκεκριμένοι στόχοι είναι:

- ο βαθμός ενημέρωσής των γυναικών για θέματα σχετικά με αυτή την εξέταση,
- ο προσδιορισμός του ποσοστού των γυναικών που έχει κάνει την εξέταση κατά Παπανικολάου,
- η μελέτη της γνώσης και της χρήσης του προληπτικού ελέγχου,
- η μελέτη της γνώσης για τους παράγοντες κινδύνου του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

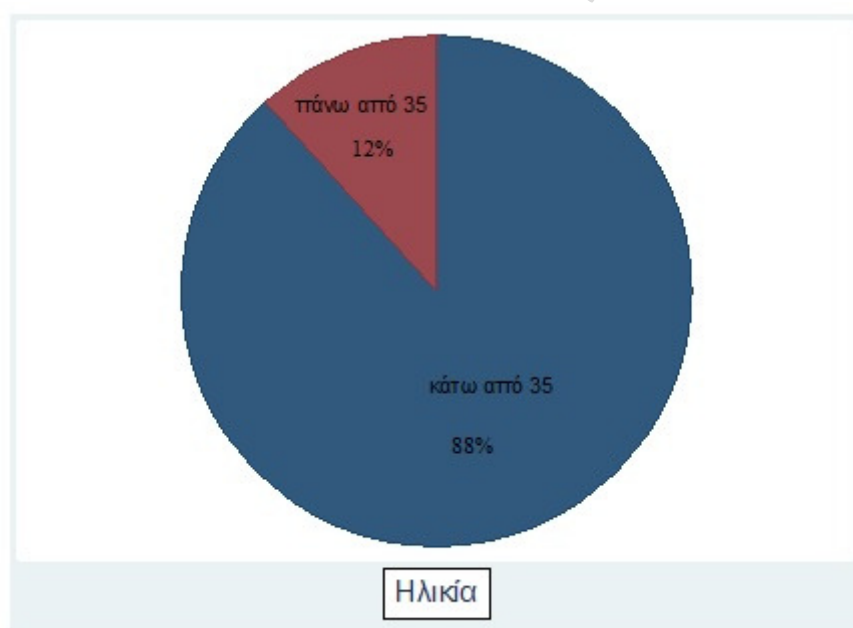
#### **4.5.2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ**

Η παρούσα στατιστική ανάλυση διενεργήθηκε πάνω στα αποτελέσματα τυχαίας δειγματοληψίας στο νομό Πρεβέζης. Η στατιστική οντότητα που εξετάστηκε ήταν ο προσδιορισμός του αριθμού των γυναικών που κάνει την εξέταση κατά

Παπανικολάου και η διερεύνηση της γνώσης και της χρήσης των γυναικών ηλικίας 16-65 ετών. Το ερωτηματολόγιο της έρευνας αναφέρεται στο τέλος της εργασίας και η συμπλήρωσή του από κάθε ερωτώμενη έγινε σε συνέντευξη στα πλαίσια της παρούσας πτυχιακής κατά την περίοδο Νοέμβριο, Δεκέμβριο, Ιανουάριο και Φεβρουάριο. Το σύνολο των ερωτηθέντων γυναικών ήταν 128. Τα αποτελέσματα που παραθέτονται έχουν προκύψει από περιγραφική στατιστική ανάλυση με τη χρήση του στατιστικού πακέτου Stata/SE 11.0.

#### 4.5.3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Παρακάτω ακολουθούν διαγράμματα και πίνακες τα οποία συνοψίζουν τα δεδομένα και παρουσιάζουν μια γενική εικόνα των αποτελεσμάτων της έρευνας. Τα πρώτα διαγράμματα σχηματίζουν το προφίλ (δημογραφικά χαρακτηριστικά) των γυναικών.



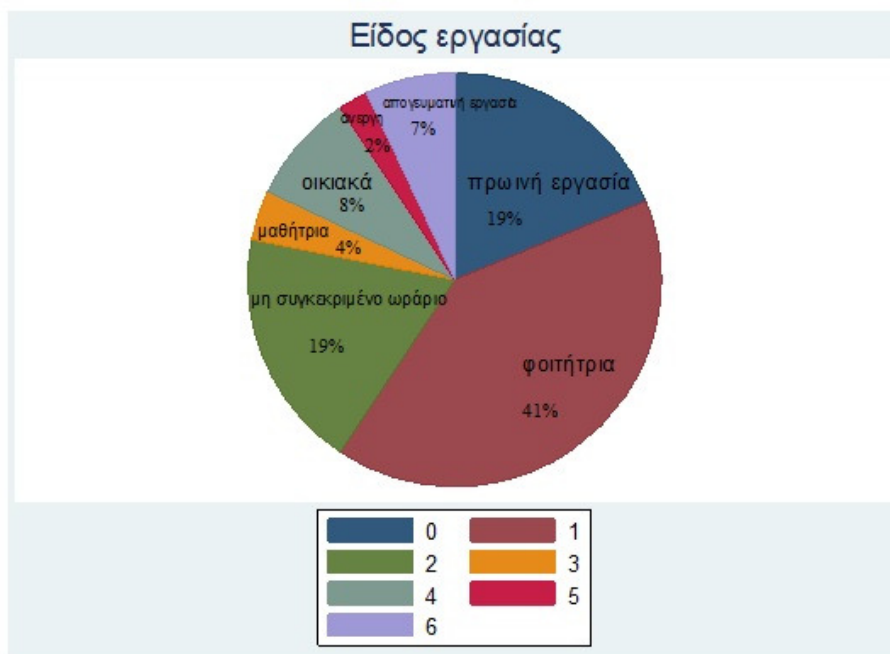
Διάγραμμα 4.1: Ηλικία των γυναικών.

Παρατηρούμε ότι στο νομό Πρεβέζης το 88% των γυναικών που απάντησαν είναι κάτω από 35 ετών, ενώ μόλις το 12% των γυναικών που απάντησαν είναι πάνω από 35 ετών.



**Διάγραμμα 4.2:** Τόπος κατοικίας των γυναικών στο νομό Πρεβέζης.

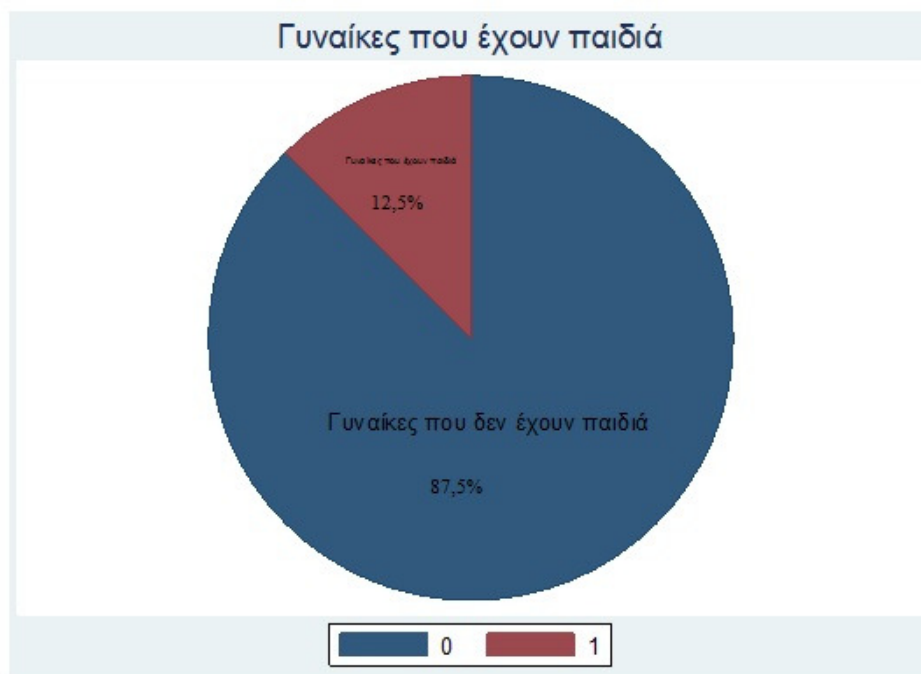
Παρατηρούμε ότι στο νομό Πρεβέζης το 82% των γυναικών που απάντησαν κατοικεί στην πόλη της Πρέβεζας, ενώ το 18% των γυναικών που απάντησαν κατοικούν σε κάποιο χωριό του νομού.



**Διάγραμμα 4.3:** Είδος εργασίας των γυναικών στο νομό Πρεβέζης.

Παρατηρούμε ότι στο νομό Πρεβέζης το 41% των γυναικών που απάντησαν είναι φοιτήτριες, το 19% αυτών απασχολούνται σε πρωινή εργασία, το 7% αυτών

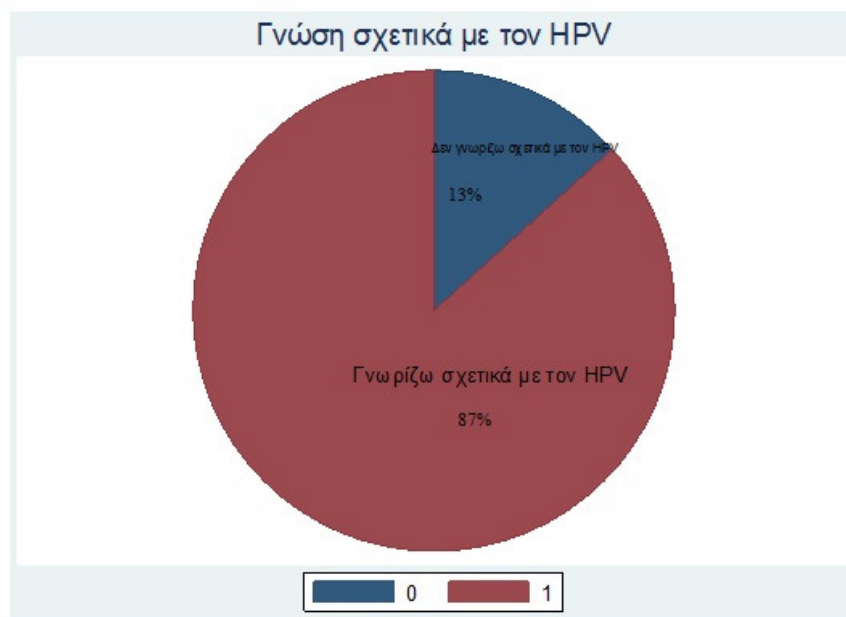
εργάζονται απογευματινές ώρες, το 8% αυτών ασχολούνται με τα οικιακά, ένα 4% είναι μαθήτριες, ένα 19% δεν έχει συγκεκριμένο ωράριο εργασίας, ενώ ένα 2% των γυναικών δηλώνουν άνεργες.



**Διάγραμμα 4.4:** Εάν οι γυναίκες έχουν ή όχι παιδιά.

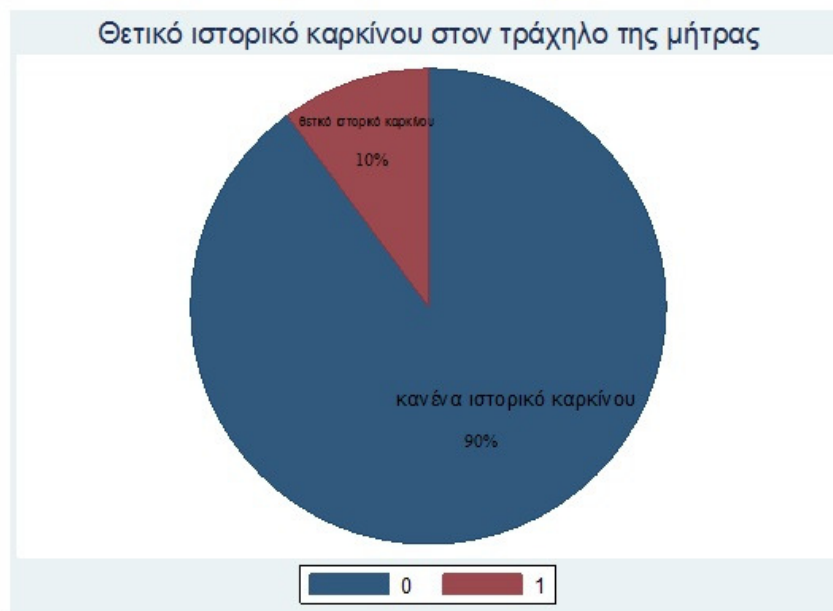
Παρατηρούμε πως από τις γυναίκες που συμμετείχαν στην έρευνα, ένα ποσοστό 87,5% δεν έχουν παιδιά, ενώ ένα μικρό ποσοστό 12,5% έχουν παιδιά.

Παρακάτω ακολουθούν τα διαγράμματα που σχετίζονται με την γνώση σχετικά με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και την εξέταση Παπανικολάου.



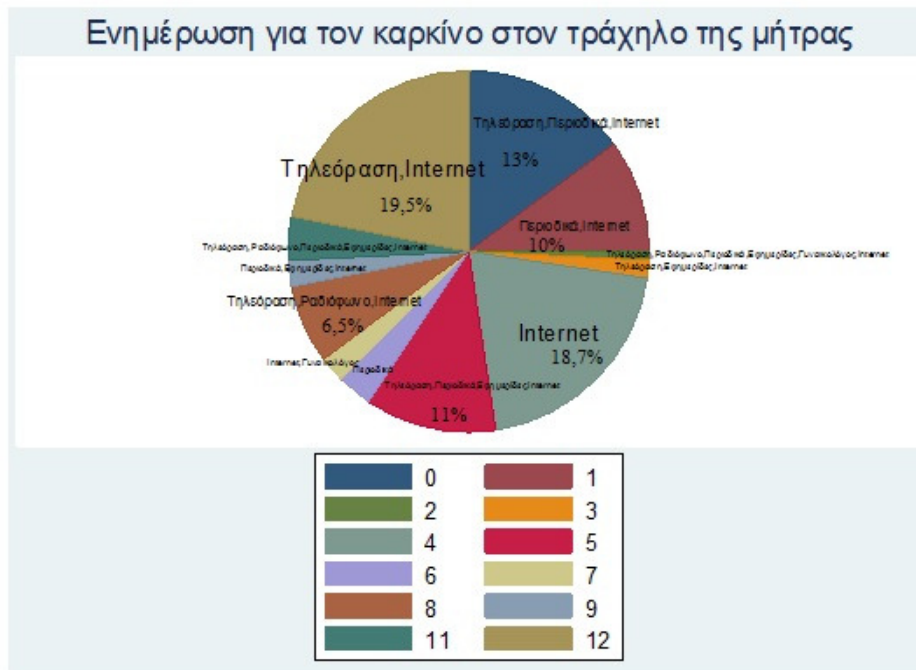
**Διάγραμμα 4.5:** Γνώση των γυναικών σχετικά με τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV).

Παρατηρούμε πως ένα ικανοποιητικά μεγάλο ποσοστό 87% των ερωτηθέντων γυναικών γνωρίζει σχετικά με τον HPV, ενώ ένα ποσοστό 13% δηλώνει πως δεν έχει καμία ενημέρωση σχετικά με τον ιό.



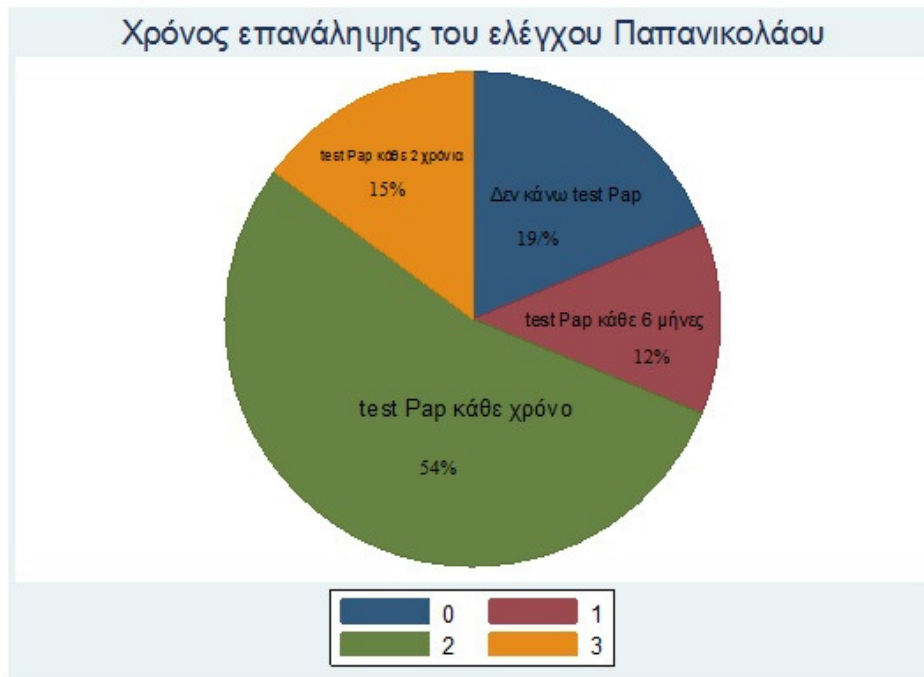
**Διάγραμμα 4.6:** Ύπαρξη θετικού ιστορικού καρκίνου.

Παρατηρούμε πως μόλις ένα ποσοστό 10% των ερωτηθέντων γυναικών έχει θετικό ιστορικό καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας.



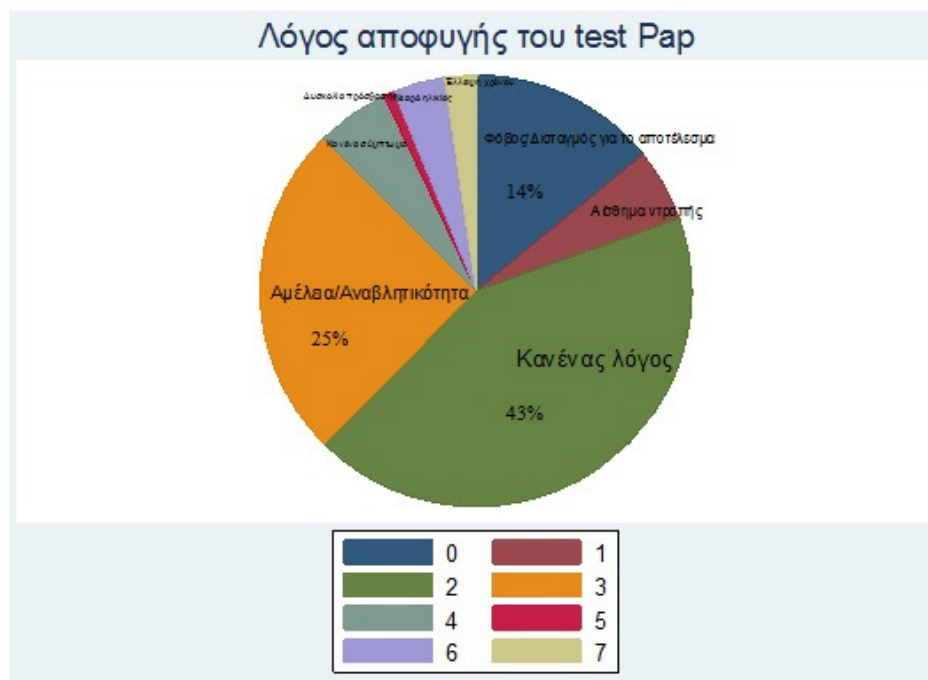
**Διάγραμμα 4.7:** Πηγές ενημέρωσης των γυναικών σχετικά με τον καρκίνο στον τράχηλο της μήτρας.

Παρατηρούμε πως το μεγαλύτερο ποσοστό 19,5% των ερωτηθέντων γυναικών δήλωσε πως έχει ενημερωθεί για τον καρκίνο στον τράχηλο της μήτρας μέσω τηλεόρασης και internet, ενώ ένα 18,7% ενημερώνεται μόνο μέσω internet. Ακολουθεί ένα 13% για ενημέρωση από τηλεόραση, περιοδικά και internet, ένα 11% από τηλεόραση, περιοδικά, εφημερίδες και internet και ένα 10% από περιοδικά και internet. Τέλος υπάρχουν και μικρότερα ποσοστά ενημέρωσης τα οποία συμπεριλαμβάνουν το ραδιόφωνο ως πηγή ενημέρωσης.



**Διάγραμμα 4.8:** Διαστήματα επανάληψης του ελέγχου Παπανικολάου.

Παρατηρούμε πως το 54% των ερωτηθέντων γυναικών πραγματοποιεί test Pap κάθε χρόνο, ένα 12% κάθε έξι μήνες και ένα 15% κάθε δύο χρόνια. Δυστυχώς υπάρχει και ένα 19% γυναικών που δεν κάνουν test Pap.



**Διάγραμμα 4.9:** Λόγοι αποφυγής του ελέγχου Παπανικολάου.

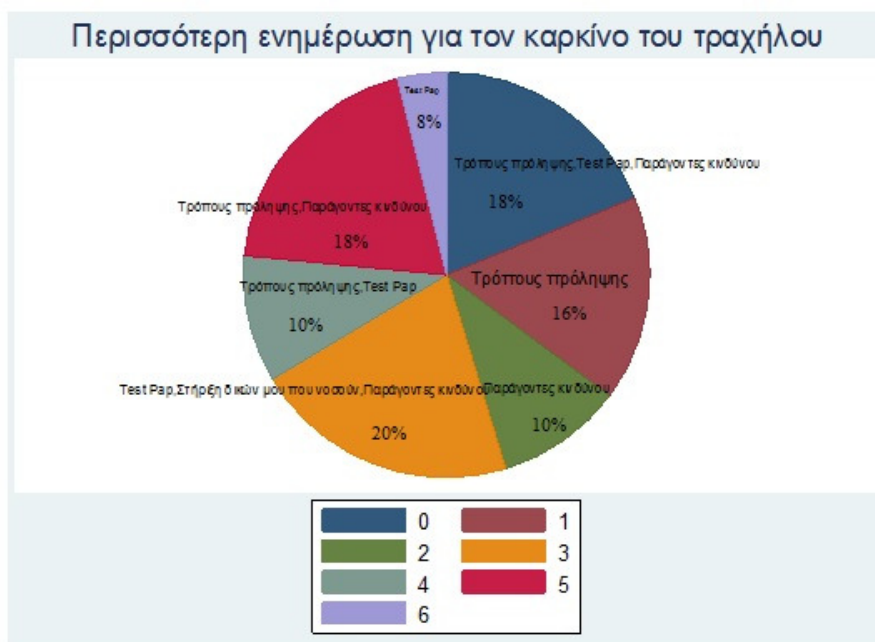
Παρατηρούμε πως το 43% των ερωτηθέντων γυναικών δεν έχει κάποιο λόγο αποφυγής και πραγματοποιεί το test Pap. Ωστόσο, υπάρχει ένα ποσοστό 25% που δηλώνει αμέλεια και αναβλητικότητα για την εφαρμογή του ελέγχου και ένα 14% που δηλώνει φόβο και δισταγμό για το αποτέλεσμα. Σε μικρότερα ποσοστά άλλοι λόγοι αποφυγής του ελέγχου είναι το αίσθημα ντροπής, η έλλειψη χρόνου, η δυσκολία πρόσβασης στον ιατρό και η έλλειψη συμπτωμάτων του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας.



**Διάγραμμα 4.10:** Τι πιστεύουν οι γυναίκες σχετικά με τη θεραπεία ή μη του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας.

Παρατηρούμε πως το 49% των ερωτηθέντων γυναικών θεωρεί πως ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας θεραπεύεται σε μεγάλο ποσοστό, Ακολουθεί άνα 22% που πιστεύει πως ο καρκίνος μπορεί να θεραπευτεί σε μικρό ποσοστό, ένα 2% που θεωρεί πως δεν θεραπεύεται και ένα 27% που δεν γνωρίζει.





**Διάγραμμα 4.11:** Σχετικά με ποιους παράγοντες ζητούν οι γυναίκες ενημέρωση για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

Παρατηρούμε πως ένα 20% των γυναικών θα ήθελαν περαιτέρω ενημέρωση σχετικά με το test Pap, τη στήριξη των γυναικών που νοσούν από καρκίνο και τους παράγοντες κινδύνου. Ένα 18% θέλει ενημέρωση σχετικά με τους τρόπους πρόληψης του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας και τους παράγοντες κινδύνου και ένα άλλο 18% σχετικά με τρόπους πρόληψης, test Pap και παράγοντες κινδύνου. Ακολουθεί ένα 16% που αφορά τους τρόπους πρόληψης, ένα 10% που αφορά τρόπους πρόληψης και test Pap, ένα άλλο 10% που περιλαμβάνει τους παράγοντες κινδύνου και τέλος ένα 8% που ζητά περισσότερη ενημέρωση γύρω από τον έλεγχο Παπανικολάου.

#### 4.5.4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκαν η γνώση, στάση και αντίληψη της εξέτασης κατά Παπανικολάου και η γνώση των αιτιολογικών παραγόντων για την ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στην περιοχή του νομού Πρεβέζης.

Η εξέταση κατά Παπανικολάου αποτελεί την πιο παραδεκτή και επιτυχή μέθοδο προληπτικού ελέγχου του καρκίνου της μήτρας. Μέσα από την υλοποίηση των προγραμμάτων πληθυσμιακού ελέγχου, δίνεται η δυνατότητα για πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση του συγκεκριμένου καρκίνου. Επειδή στη χώρα μας, δεν εφαρμόζεται εθνικό πρόγραμμα πληθυσμιακού ελέγχου, τα στοιχεία που υπάρχουν γι' αυτό το θέμα είναι ελλιπή.

Η Ελλάδα είναι μια από τις χώρες στις οποίες εφαρμόστηκε, ήδη από το 1955, η εξέταση κατά Παπανικολάου. Και όμως μετά από 50 χρόνια, δεν γνωρίζουμε την αποτελεσματικότητα της, λόγω έλλειψης στοιχείων. Εκείνο που είναι γνωστό είναι ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των γυναικών με διηθητικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας δεν είχαν κάνει ποτέ στην ζωή τους την εξέταση, γεγονός που αποδεικνύει την αποτυχία του οργανωτικού πλαισίου με το οποίο εφαρμόζεται η πρόληψη στην χώρα μας. Στην ουσία, η πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στην Ελλάδα έχει ευκαιριακό χαρακτήρα δεδομένου ότι οι γυναίκες προσέρχονται για εξέταση αυθόρμητα.

Η χρήση του test Pap έστω για μια φορά στη ζωή των γυναικών ήταν σχετικά υψηλή (54%), αλλά δυστυχώς υπάρχει και ένα σημαντικό ποσοστό γυναικών (19%) που δεν υπόκεινται σε έλεγχο.

Στην παρούσα μελέτη ενώ το 87% των γυναικών δηλώνει πως γνωρίζει σχετικά με τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV), όμως παρατηρώντας πως οι πηγές ενημέρωσης τους σχετικά με τον καρκίνο δεν περιλαμβάνουν πουθενά την ενημέρωση από το γυναικολόγο, θα μπορούσαμε να χαρακτηρίσουμε αμφιβόλου περιεχομένου τα όσα δηλώνουν πως γνωρίζουν σχετικά με τη νόσο. Παράλληλα ενώ το 54% των γυναικών δήλωσε πως έχει κάνει έστω και μία φορά τον έλεγχο Παπανικολάου στη ζωή του, ένα 57% αυτών αποφεύγει την επανάληψη της εξέτασης μην έχοντας συνειδητοποιήσει τη σοβαρότητα της νόσου και τη σημασία της πρόληψης.

Όλες οι γυναίκες, ανεξαρτήτου ηλικίας, ζητούν περισσότερη ενημέρωση σχετικά με το test Pap και τους τρόπους πρόληψης καθώς και τους παράγοντες κινδύνου της νόσου δείχνοντας πόσο σημαντική είναι η εφαρμογή ενός προγράμματος ενημέρωσης των γυναικών για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας στην Ελλάδα. Επίσης ζητούν ενημέρωση σχετικά με τη στήριξη των νοσούντων από καρκίνο στον τράχηλο της μήτρας γυναικών κάτι που δεν έχει προληφθεί από το κράτος αλλά εφαρμόζεται μόνο μέσω εθελοντικών ομάδων με κύρια εκπρόσωπό τους την όμιλο εθελοντών κατά του καρκίνου «Αγκαλιάζω» (<http://www.oekk.gr/>).

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας εξαρτάται πολύ από τον τρόπο ζωής των γυναικών και όσο πιο νωρίς ενημερωθεί μια γυναίκα για αυτόν τόσο καλύτερα θα μπορέσει να προφυλαχτεί.

#### 4.5.5. ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Η παρούσα μελέτη επιβεβαιώνει άλλες μελέτες που έχουν γίνει στην Ελλάδα και το εξωτερικό που ενώ διαπιστώνουν ότι είναι αρκετά υψηλό το ποσοστό των γυναικών που έχουν κάνει την εξέταση στις ανεπτυγμένες χώρες, εντούτοις η γνώση τους εμφανίζεται να είναι περιορισμένη σε ότι έχει να κάνει με την εξέταση κατά Παπανικολάου και τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Η πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στην Ελλάδα έχει ευκαιριακό χαρακτήρα δεδομένου ότι οι γυναίκες προσέρχονται για έλεγχο αυθόρμητα όμως η συζήτηση για την εφαρμογή ενός οργανωμένου προληπτικού προγράμματος δεν είναι αντικείμενο της παρούσης μελέτης. Η ιεράρχηση των προτεραιοτήτων σε θέματα υγείας είναι πάρα πολύ σημαντική. Σύμφωνα με τα παραπάνω, θα πρέπει να μεριμνήσει η πολιτεία για την ορθή ενημέρωση και καθοδήγηση του κοινού. Πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στην προαγωγή της δημόσιας υγείας, με τη συστηματική επιμόρφωση του προσωπικού και διαφώτιση του κοινού για ανάπτυξη υγιών στάσεων και συμπεριφορών γύρω από το θέμα που πραγματεύεται η μελέτη. Θα πρέπει επιπλέον να δοθεί ιδιαίτερο βάρος για την πλήρη ενημέρωση και κάλυψη από το πρόγραμμα πρόληψης όλων των κοινωνικό-οικονομικών στρωμάτων του πληθυσμού.

Αναγνωρίζοντας τον καίριο ρόλο της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας, τόσο για την πρόληψη όσο και για την παροχή περίθαλψης, να πραγματοποιηθεί η ανάπτυξη των υπηρεσιών πρωτοβάθμιας φροντίδας, τόσο στις αστικές όσο και στις αγροτικές περιοχές με την ενίσχυσή τους, με προσωπικό και εξοπλισμό.

Πρέπει να δοθεί αυξημένη σημασία στα θέματα πρωτογενούς πρόληψης (προφύλαξης) και δευτερογενούς πρόληψης (διάγνωσης στα αρχικά στάδια) του καρκίνου. Για το σκοπό αυτό πρέπει να γίνονται διάφορες εκστρατείες διαφώτισης σε σχολεία, κοινότητες και συλλόγους με στόχο την ευαισθητοποίηση του κοινού γύρω από το θέμα του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, της εξέτασης κατά Παπανικολάου όπως επίσης και για το εμβόλιο κατά του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Οι παρεμβάσεις που γίνονται στον υγιή πληθυσμό, είτε αυτές είναι διαφωτιστικές, είτε διαγνωστικές, είτε θεραπευτικές, απαιτούν υπεύθυνο σχεδιασμό, διασφάλιση της ποιότητας και επιστημονική ανάλυση και ανακοίνωση των αποτελεσμάτων τους (θετικών και αρνητικών).

Δεδομένου ότι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι εξαιρετικά συχνός σε γυναίκες που δεν έχουν κάνει την εξέταση είναι απαραίτητο να ερευνηθούν τρόποι προσέγγισης των γυναικών αυτών.

Προτείνονται τα ακόλουθα για περαιτέρω έρευνα:

- Η διεξαγωγή μιας έρευνας μεγάλης κλίμακας η οποία να επικεντρώνεται αποκλειστικά στην γνώση θεμάτων σχετικά με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και τον προληπτικό του έλεγχο, αφού προηγηθεί μία περίοδος εξοικείωσης των γυναικών με ενημέρωση του κοινού για ανάπτυξη υγιών στάσεων και συμπεριφορών γύρω από το θέμα.
- Η αναζήτηση των βέλτιστων μέτρων για την καλύτερη και αποτελεσματική ενημέρωση των γυναικών για το θέμα.
- Η εστίαση του ενδιαφέροντος στις γυναίκες χαμηλού μορφωτικού επιπέδου, οι οποίες φάνηκε από την επεξεργασία ότι είναι οι λιγότερο ενημερωμένες για το θέμα.

Είναι γνωστό ότι η πρόληψη είναι η καλύτερη μέθοδος θεραπείας σε συνδυασμό με τη σωστή ενημέρωση σε θέματα υγείας. Αυτή είναι και η πρόταση που αποτελεί το πιο σημαντικό σημείο στο οποίο θα πρέπει να δοθεί βάρος στον επανασχεδιασμό των υπηρεσιών υγείας.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας παγκοσμίως είναι ο δεύτερος συχνότερος καρκίνος στις γυναίκες. Περίπου 500.000 νέες περιπτώσεις διαγιγνώσκονται ετησίως και υπολογίζεται ότι 230.000 θάνατοι κάθε χρόνο οφείλονται στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Το 80% των περιπτώσεων συμβαίνουν στις λιγότερο αναπτυσσόμενες χώρες. Η αιτία για αυτό μπορεί να βρίσκεται στις κοινωνικό-οικονομικές συνθήκες που επικρατούν σε αυτές τις χώρες, όπου η δυνατότητα οικογενειακού προγραμματισμού, η μαιευτική και γυναικολογική δημόσια υγεία είναι μηδαμινή και τα προληπτικά προγράμματα για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας ουσιαστικά δεν υπάρχουν. Στις περισσότερες χώρες της Βόρειας Αμερικής και της Δυτικής Ευρώπης, η επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας έχει μειωθεί σημαντικά παρόλο που τα τελευταία χρόνια μειώνεται με μικρότερο ποσοστό. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι διαφορές ανάμεσα στις αναπτυσσόμενες χώρες και τις ανεπτυγμένες είναι αρκετά μεγάλες.

Στην Ευρώπη, υπολογίστηκε πως 34,300 γυναίκες διαγνώστηκαν με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας στις 27 χώρες μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης το έτος 2004 και προέκυψαν περίπου 16,300 θάνατοι εξαιτίας της νόσου. Τα υψηλότερα ποσοστά περιστατικών παρατηρήθηκαν σε κάποιες Ανατολικές και Κεντρικές χώρες της Ευρώπης. Διαφέροντας από πολλούς άλλους καρκίνους, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας προσβάλλει γυναίκες που βρίσκονται στη γόνιμη ηλικία: οι περισσότερες περιπτώσεις εμφανίζονται σε ηλικίες μεταξύ 35 και 50 ετών. Δεδομένου ότι η σχετική 5 ετής επιβίωση των ασθενών με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είναι περίπου 60%, η νόσος μπορεί να θεωρηθεί ως μία σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας για τις γυναίκες.

Με βάση τις σημερινές γνώσεις, τα πλακώδη καρκινώματα και τα αδενοκαρκινώματα του τραχήλου της μήτρας προκαλούνται από συγκεκριμένες μορφές του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV). Τρεις βαθμοί CIN (διακριτικό όρο που ενσωματώνει όλους τους βαθμούς δυσπλασίας συμπεριλαμβανομένου του καρκινώματος *in situ*.) αναγνωρίζονται πλέον: ο CIN1 ανταποκρίνεται στην ήπια δυσπλασία, ο CIN2 ανταποκρίνεται στην μέτρια δυσπλασία και ο CIN3 ανταποκρίνεται στην σοβαρή δυσπλασία και το καρκίνωμα *in situ*. Προοπτικές μελέτες υπέδειξαν ότι ο κίνδυνος της εξέλιξης του CIN σε διηθητικό καρκίνο

αυξάνεται με τον βαθμό της CIN αλλοίωσης. Έτσι η πιθανότητα της εξέλιξης είναι μεγαλύτερη σε γυναίκες με CIN3 και μικρότερη σε γυναίκες με CIN1.

Οι αιτίες που προκαλούν τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (KTM), όπως και σε πολλούς άλλους καρκίνους δεν είναι απόλυτα γνωστές. Όμως υπάρχουν ορισμένοι συσχετισμοί και ορισμένοι παράγοντες κινδύνου που φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση του καρκίνου αυτού και οι σημαντικότεροι από αυτούς είναι: Μόλυνση από ιούς, σεξουαλική δραστηριότητα, ηλικία, κάπνισμα, Τεστ Παπανικολάου, λοίμωξη από χλαμύδια και κακή διατροφή.

Το 1/4 μόνο των περιπτώσεων καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας μπορεί να διαγνωστεί έγκαιρα αλλά είναι δυνατό να διαγνωστούν προκαρκινικές αλλαγές στα κύτταρα του τραχήλου (δυσπλασίες) πολύ πριν αυτές προχωρήσουν και γίνουν καρκίνος. Ο καρκίνος του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας είναι δυνατό να ανιχνευθεί με τη φυσική εξέταση και επιβεβαιώνεται με εργαστηριακές, απεικονιστικές και ειδικές διαγνωστικές εξετάσεις όπως είναι το τεστ Παπανικολάου, η λήψη κολπικών εκκρίσεων, η κολποσκόπηση, η κωνοειδής βιοψία, η ανίχνευση και τυποποίηση του HPV-DNA.

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος του πληθυσμού είναι προεξάρχουσας σημασίας, διότι συμβάλλει στην πρόωμη ανίχνευση του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας. Τα διάφορα προγράμματα του ελέγχου αυτού, λαμβάνοντας υπόψη τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές διασφάλισης ποιότητας, συνίστανται στην εφαρμογή εμβολιασμού, στην έναρξη σεξουαλικής ζωής μετά την εφηβική ηλικία, στην αποφυγή πολλών ερωτικών συντρόφων, στην επιλογή συντρόφου που δεν είχε καθόλου ή μόνο λίγους άλλους σεξουαλικούς συντρόφους, στη χρήση προφυλακτικού για όλες τις μορφές σεξ, που προστατεύει μόνο έως ένα βαθμό, στη διενέργεια του τεστ Παπανικολάου ταυτόχρονα με τη γυναικολογική εξέταση, στην αποφυγή του καπνίσματος δεδομένου ότι το κάπνισμα διπλασιάζει τον κίνδυνο προσβολής από τον καρκίνο αυτό και στην άμεση ιατρική εξέταση εάν η γυναίκα παρουσιάζει σημεία ή συμπτώματα που σχετίζονται με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας όπως κολπική αιμορραγία μετά από το σεξ ή μεταξύ των περιόδων ή στην εμμηνόπαυση, απώλεια κολπικών υγρών που μυρίζουν άσχημα ή που μοιάζουν με αίμα, πόνος στην κοιλιά ή πόνος κατά τη διάρκεια του σεξ, στη συνουσία.

Η θεραπεία του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας περιλαμβάνει τη θεραπευτική αντιμετώπιση με εγχείριση όπου η χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας μπορεί να αφορά την αφαίρεση της μήτρας, τους λεμφαδένες της περιοχής και μικρό μέρος του κόλπου καθώς και τραχηλεκτομή όπου κρίνεται απαραίτητο. Σε περιπτώσεις σοβαρής μορφής της νόσου κρίνεται απαραίτητη η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία. Οι διάφορες θεραπείες για την αντιμετώπιση του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας μπορεί να έχουν επιπτώσεις στη σεξουαλική ζωή της ασθενούς.

Μετά το τέλος της θεραπείας είναι απαραίτητη η παρακολούθηση των ασθενών για μεγάλο χρονικό διάστημα. Τονίζεται, ιδιαίτερα, ότι η όποια θεραπευτική αντιμετώπιση δεν τις απαλλάσσει από τους HPV και επομένως, η πιθανότητα υποτροπής των αλλοιώσεων υπάρχει. Οι ασθενείς με ιστορικό καρκίνου, είναι αναγκαίο να ελέγχονται σε ολόκληρο το κατώτερο γεννητικό σύστημα. Μετά τη θεραπεία η παρακολούθηση γίνεται ανά εξάμηνο κατά τα δύο πρώτα χρόνια. Στο διάστημα αυτό έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερη συχνότητα υποτροπών. Μετά τα δύο χρόνια και εφόσον δεν υπάρχει πρόβλημα, η παρακολούθηση γίνεται ανά έτος. Τονίζεται, όμως, στις ασθενείς, ότι πρέπει να τηρούν τα χρονοδιαγράμματα. Ο τρόπος και η συχνότητα παρακολούθησης των καρκινοπαθών καθορίζονται από την αναμενόμενη εξέλιξη της νόσου και τη δυνατότητα αντιμετώπισης των υποτροπών.

Αναφορικά με το κόστος των διαγνωστικών προσεγγίσεων του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας από την παρούσα μελέτη προκύπτουν στοιχεία σχετικά με το κόστος των διαφόρων μεθόδων πρόγνωσης. Συγκεκριμένα, το κόστος της εξέτασης Παπανικολάου με συμβατικό τρόπο είναι μικρότερο από την εξέταση για λήψη επιχρισμάτων με τη χρήση υγρής κυτταρολογίας.

Βασικό ρόλο στην έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας παίζει ο μαζικός προσυμπτωματικός έλεγχος (screening test). Η πραγματοποίηση προληπτικού προσυμπτωματικού ελέγχου με εκτέλεση κυτταρολογικής εξέτασης μειώνει το ποσοστό θνησιμότητας από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και αυξάνει τη δυνατότητα για συντηρητική θεραπεία, λόγω αυξημένης ανίχνευσης κονδυλωμάτων μικρότερου μεγέθους σε πιο πρώιμα στάδια. Η αποτελεσματικότητα του screening στην έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι ευρέως αποδεκτή, καθώς μία κυτταρολογική εξέταση (Pap Test) στις γυναίκες 25

ετών και άνω ελαττώνει τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας κατά 80%. Με το οργανωμένο και βασιζόμενο στον πληθυσμό screening με την συμβατική κυτταρολογία, μπορεί να προληφθεί περισσότερο από το 80% των καρκίνων στον τράχηλο της μήτρας και οι θάνατοι που προκαλούνται από τον καρκίνο αυτό.

Για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, το screening ενδείκνυται τουλάχιστον για γυναίκες ηλικίας μεταξύ 35 και 64 ετών και για κάθε τρία με πέντε χρόνια, αλλά όχι για γυναίκες μικρότερες των 25 ετών ή μεγαλύτερες των 65 ετών. Ωστόσο, υπάρχουν προβληματισμοί για τον αν θα πρέπει να μειωθεί το όριο έναρξης του screening στην ηλικία των 16 ετών σε παγκόσμιο επίπεδο.

Παρόλα τα προνομιακά αποτελέσματα του screening, προκαλεί και δυσμενείς επιπτώσεις. Τα μειονεκτήματα του screening για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας περιλαμβάνουν το άγχος που προκαλείται από μία θετική διάγνωση προκαρκινικών αλλοιώσεων, από τα επαναλαμβανόμενα screenings εξαιτίας ήπιων μη κανονικών αποτελεσμάτων του ελέγχου, ανωφελείς κολποσκοπήσεις και από άλλες επιπρόσθετες εξετάσεις στις γυναίκες που δεν έχουν προκαρκινικές αλλοιώσεις, χορήγηση υπερβολικής θεραπείας, άμεσες επιπλοκές της θεραπείας, μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της θεραπείας γενικά, λανθασμένες διαβεβαιώσεις που σχετίζονται με false-negative αποτελέσματα του ελέγχου screening ή της κολποσκόπησης και ευκαιριακό κόστος για το σύστημα υγείας. Το screening σε χρονικό διάστημα ένα χρόνου δεν αυξάνει την αποδοτικότητα πολύ σε σύγκριση με τον έλεγχο από 3 έως 5 χρόνια. Η χαμηλή ακρίβεια του ελέγχου screening οδηγεί σε υψηλά ποσοστά false positives και η χαμηλή ακρίβεια του διαγνωστικού ελέγχου οδηγεί σε μη απαραίτητη θεραπεία

Οι κυριότερες τεχνολογίες screening περιλαμβάνουν τη συμβατική κυτταρολογία, τη υγρή κυτταρολογία, την κυτταρολογία που βασίζεται σε αυτοματισμό και τον έλεγχο HPV DNA. Καθώς ο απόλυτος σκοπός του screening για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είναι να μειώσει τη θνησιμότητα της νόσου, το αποτέλεσμα του ελέγχου ρουτίνας είναι αρχικά συσχετισμένο με την παρατηρούμενη θνησιμότητα από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας στον πληθυσμό στόχο με την παρουσία του screening σε σύγκριση με την παρατηρούμενη ή αναμενόμενη θνησιμότητα κατά την απουσία screening. Οι νέες τεχνολογίες στον έλεγχο screening τείνουν να είναι όλο και πιο ακριβές, ενώ δεν είναι εξακριβωμένο εάν το συμβατικό



screening που είναι βασισμένο στην συμβατική κυτταρολογία μειονεκτεί έναντι των νέων τεχνολογιών.

Στην Ελλάδα, έρευνα του Ινστιτούτου Κοινωνικής και Προληπτικής Ιατρικής αποδεικνύει τις συνέπειες όχι μόνο της έλλειψη ενός οργανωμένου συστήματος προσυμπτωματικών ελέγχων αλλά και της ελλιπούς ενημέρωσης του κοινού σχετικά με τη σπουδαιότητα και τα οφέλη του προσυμπτωματικού ελέγχου. Η διεξαγωγή των προσυμπτωματικών ελέγχων βρίσκεται σε ανησυχητικά χαμηλά επίπεδα στην Ελλάδα και η ενημέρωση των Ελλήνων, σχετικά με τα οφέλη της, σε αρκετές περιπτώσεις ανύπαρκτη.

Ο έλεγχος screening θα παραμείνει σημαντικός στον έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας μελλοντικά: παρόλο που τα πρόσφατα εμβόλια για τα στελέχη 16/18 του ιού HPV μπορεί να αποδειχτούν αποδοτικά ενάντια στους τραχηλικούς καρκίνους και πιθανότατα να συμπεριληφθούν σε οργανωμένα προγράμματα πληθυσμιακού εμβολιασμού, δεν σημαίνει πως όλες οι γυναίκες οι οποίες βρίσκονται σε κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας θα εμβολιαστούν. Επίσης ενδέχεται να εμφανιστούν και νέοι τύποι καρκίνων που οφείλονται στον ιό HPV. Επιπρόσθετα, ένα από τα σημαντικότερα θέματα των επόμενων ετών θα είναι εάν και πως θα μπορούσε να συνδυαστεί το screening με τον εμβολιασμό στα προγράμματα πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Θα πρέπει να δοθεί έμφαση στην ποιότητα των παρεχόμενων υπηρεσιών screening για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας καθώς υπάρχουν εμφανείς αδυναμίες που θα μπορούσαν να εξαλειφθούν ώστε να γίνει το screening πιο αποδοτικό.

Δεδομένου ότι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι μία χρόνια, συστηματική νόσος, για την πλήρη κατανόηση της χρήσης των πόρων πρέπει να ληφθούν υπόψη οι θεραπευτικές επιλογές κατά την πρώτη διάγνωση, όπως επίσης και ο τρόπος χειρισμού της υποτροπιάζουσας ή μεταστατικής νόσου, καθώς και της καταληκτικής φροντίδας. Το κόστος που σχετίζεται με τη θεραπεία της νόσου έχει αντίκτυπο τόσο στα οικονομικά των συστημάτων υγείας όσο και σε ατομικό επίπεδο.

Δυστυχώς, σε αντίθεση με τον καρκίνο του μαστού στις γυναίκες, όσον αφορά τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας οι μελέτες σχετικά με τον αντίκτυπο της νόσου

στο κόστος των συστημάτων υγείας είναι περιορισμένες. Οι υπηρεσίες πρόληψης του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας περιλαμβάνουν έξω-νοσοκομειακή λήψη τραχηλικών επιχρισμάτων καθώς και παρακολούθηση και θεραπεία των προκαρκινικών αλλοιώσεων.

Το κόστος θεραπείας του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας περιλαμβάνει νοσηλείες και έξω-νοσοκομειακή περίθαλψη, έξω-νοσοκομειακές επισκέψεις των ασθενών, χειρουργεία, ακτινοθεραπείες, εργαστηριακές εξετάσεις, ραδιολογικές εξετάσεις, φάρμακα και υπηρεσίες φροντίδας στο σπίτι. Το κόστος φροντίδας για αυτούς που διαγνώστηκαν με τοπικό και περιφερειακό καρκίνο είναι ελαφρώς περισσότερο από το κόστος φροντίδας εκτός από το αρχικό και το τελικό στάδιο.

Όσον αφορά την ενημέρωση του γυναικείου πληθυσμού της χώρας μας σχετικά με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, η έλλειψη γνώσεων σχετικά με τη νόσο είναι φανερή. Η πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στην Ελλάδα έχει ευκαιριακό χαρακτήρα δεδομένου ότι οι γυναίκες προσέρχονται για έλεγχο αυθόρμητα όμως η συζήτηση για την εφαρμογή ενός οργανωμένου προληπτικού προγράμματος δεν είναι αντικείμενο της παρούσης μελέτης. Πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στην προαγωγή της δημόσιας υγείας, με τη συστηματική επιμόρφωση του προσωπικού και διαφώτιση του κοινού για ανάπτυξη υγιών στάσεων και συμπεριφορών γύρω από το θέμα που πραγματεύεται η μελέτη. Θα πρέπει επιπλέον να δοθεί ιδιαίτερο βάρος για την πλήρη ενημέρωση και κάλυψη από το πρόγραμμα πρόληψης όλων των κοινωνικό-οικονομικών στρωμάτων του πληθυσμού.

Είναι γνωστό ότι η πρόληψη είναι η καλύτερη μέθοδος θεραπείας σε συνδυασμό με τη σωστή ενημέρωση σε θέματα υγείας. Αυτή είναι και η πρόταση που αποτελεί το πιο σημαντικό σημείο στο οποίο θα πρέπει να δοθεί βάρος στον επανασχεδιασμό των υπηρεσιών υγείας.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

### Ερωτηματολόγιο

1. Ηλικία
  - Κάτω από 35
  - Πάνω από 35
2. Τόπος κατοικίας
  - Πόλη
  - Χωριό
3. Σας παρακαλώ επιλέξτε την κατηγορία στην οποία ανήχετε:
  - Είμαι φοιτήτρια
  - Εργάζομαι πρωινές ώρες
  - Εργάζομαι απογευματινές ώρες
  - Δεν έχω συγκεκριμένο ωράριο
  - Ασχολούμαι με τις δουλειές του σπιτιού
  - Είμαι άνεργη
4. Γνωρίζετε για τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων HPV;
  - Ναι
  - Όχι
5. Είχατε θετικό ιστορικό καρκίνου του τραχήλου της μήτρας;
  - Ναι
  - Όχι
6. Ποιον τρόπο ενημέρωσης χρησιμοποιείτε; (Μπορείτε να επιλέξετε περισσότερες από μία απαντήσεις)
  - Τηλεόραση
  - Ραδιόφωνο
  - Περιοδικά

- Εφημερίδες
- Internet
- Άλλο\_\_\_\_\_

7. Έχετε παιδιά;

- Ναι
- Όχι

8. Πόσο συχνά κάνετε τεστ Παπανικολάου;

- Κάθε 6 μήνες
- Κάθε χρόνο
- Κάθε 2 χρόνια
- Δεν κάνω

9. Εξηγείστε τους λόγους που τυχόν θα σας απέτρεπαν από την εξέταση του τραχήλου σας (τεστ Παπανικολάου):

- Φόβος/Δισταγμός για το αποτέλεσμα
- Αμέλεια/Αναβλητικότητα
- Νεαρό ηλικίας
- Ντρέπομαι
- Δεν έχω χρόνο
- Δεν είχα κανένα σύμπτωμα
- Δεν έχω ενημέρωση
- Έχω πιο σοβαρά προβλήματα
- Δεν έχω εύκολη πρόσβαση
- Κανένας λόγος
- Άλλο\_\_\_\_\_

10. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας θεραπεύεται;

- Όχι
- Ναι, σε μικρό ποσοστό

- Ναι, σε μεγάλο ποσοστό
- Δεν ξέρω

11. Θα με ενδιέφερε να ενημερωθώ για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, για τα παρακάτω: (μπορείτε να επιλέξετε παραπάνω από μία απαντήσεις)

- Τρόπους πρόληψης
- Τεστ Παπανικολάου
- Τους παράγοντες κινδύνου
- Στήριξη δικών μου ανθρώπων που νοσούν
- Άλλο \_\_\_\_\_

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

### ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Αγοραστός Θ, Βαβίλης Δ, Μπόντης Ι, Σύγχρονες εξελίξεις στην πρόληψη του Γυναικολογικού καρκίνου. 2006. Θεσσαλονίκη. Εκδόσεις University studio press.
- Αγοραστός Θ, Μπόντης Ι, Πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση του γυναικολογικού καρκίνου. 2001. Θεσσαλονίκη. Εκδόσεις University studio press.
- Αγοραστός Θ, Παπανικολάου Ε: Ιοί ανθρωπίνων κονδυλωμάτων (HPV's). Ι. Στοιχεία μοριακής βιολογίας του ιικού γονιδιώματος και των μεθόδων ανίχνευσής του (Υβριδοποίηση DNA, PCR). Ελλην Μαιευτ Γυναικολ, 3 (3, 4), 167-174, 1990.
- Αντσακλής Α, Μαιευτική και Γυναικολογία. 2008. Αθήνα. Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιανού.
- Ασημακόπουλος Ε, Μανταλενάκης Σ, Υπερηχογραφία στη Μαιευτική και Γυναικολογία. 2002. Θεσσαλονίκη. University studio press.
- Γεωργιόπουλος Α, Μαιευτική και Γυναικολογική Νοσηλευτική. 1999. Αθήνα. Εκδόσεις Έλλην.
- Ελληνική Αντικαρκινική Εταιρεία
- ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΤΩΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΩΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΩΝ. , Εφαρμογή της σύστασης του Συμβουλίου, της 2ας Δεκεμβρίου 2003, σχετικά με τον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου (2003/878/ΕΚ), Βρυξέλλες, 22.12.2008
- Ευθυμίου, Η. (2005) Μοντέλο Οικονομοτεχνικής Αξιολόγησης Προγραμμάτων Ηλεκτρονικής Εξ' αποστάσεως Εκπαίδευσης: Η επιμόρφωση των Εκπαιδευτικών ως Πεδίο Εφαρμογής. Διδακτορική Διατριβή, Πανεπιστήμιο Αιγαίου.
- Καπράλου Π, Ευστρατιάδου Μ, «Προηγούμενες κυτταρολογικές εξετάσεις σε 390 γυναίκες που παρουσίασαν διηθητικό καρκίνο της μήτρας», Αρχ. Ελλ. Ιατρικ., 7 (1990), 33-34.
- ΚΟΙΝΩΝΙΑ & ΥΓΕΙΑ VI, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, 2007. Αθήνα.
- Κρέτσας Γ, Σύγχρονη Γυναικολογία και Μαιευτική, 1998. Αθήνα. Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης.
- Οικονομοπούλου, ΧΒ. & Πρεζεράκος, Π. (2002) Τα οικονομικά της υγείας στην αντιμετώπιση του καρκίνου: Βασικές έννοιες και τρέχουσα προβληματική. Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2002; 1(1):64-72.

Όμιλος εθελοντών κατά του καρκίνου «Αγκαλιάζω»

Παπαθανασίου Κ, Πρακτικός οδηγός για κολποσκόπηση. 1998. Θεσσαλονίκη. University studio press.

Παπαδήμας Α, Τι πρέπει να γνωρίζεις για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 1999.

Πόντης Ι.Ν. (εκδ) Καρκινογένεση στο γυναικείο γεννητικό σύστημα, University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 1997, σελ. 139-162.

Ρούπα Ζ, Οικογενειακός προγραμματισμός και αντισύλληψη. 2006. Αθήνα. Εκδόσεις Έλλην.

Σπινθούρη, ΜΚ. (2003) Ανάλυση κόστους - οφέλους με τη μέθοδο «Πρόθεση πληρωμής» της προληπτικής φαρμακευτικής αντιμετρικής αγωγής σε καρκινοπαθείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία. Διδακτορική Διατριβή, Πανεπιστήμιο Αθηνών.

Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης, Γενική Γραμματεία Δημόσιας Υγείας, ΕΘΝΙΚΟ ΣΧΕΔΙΟ ΔΡΑΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ 2011-2015.

Φωτίου Σ, Γυναικολογική Ογκολογία. 2009. Αθήνα. Εκδόσεις Πασχαλίδης.

## ΞΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Agorastos T, Bontis J, Lambropoulos AF, Constantinidis TC, Nasioutziki M, Tagou C, Katsougiannopoulos V: Epidemiology of human papillomavirus infection in Greek asymptomatic women. *Eur J Cancer Prev*, 4, 159-167, 1995.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Cervical Cytology Screening. Number 45, August 2003. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;83(2):237-47.
- Anttila, A., Pukkala, E., Söderman, B., Kallio, M., Nieminen, P. and Hakama, M. Effect of organised screening on cervical cancer incidence and mortality in Finland, 1963-1995: recent increase in cervical cancer incidence. *Int J Cancer* 1999; 83(1): 59-65.
- Anttila, A., Ronco, G., Clifford, G., Bray, F., Hakama, M., Arbyn, M. and Weiderpass, E. Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. *Br J Cancer* 2004; 91(5): 935-941.
- Anttila, A., Ronco, G., Lynge, E., Fender, M., Arbyn, M., Baldauf, J.-J., Patnick, J., McCoogan, E., Hakama, M. and Miller, A. B. Epidemiological guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. In: *European guidelines for quality assurance on cervical cancer screening*.
- Arbyn, M., Anttila, A., Jordan, J., Ronco, G., Schenck, U., Segnan, N. and Wiener, H., Eds. Luxembourg, European Commission 2008.
- Arbyn, M., Sasieni, P., Meijer, C. J., Clavel, C., Koliopoulos, G. and Dillner, J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S78-89.
- Arbyn, M., Anttila, A., Jordan, J., Ronco, G., Schenck, U., Segnan, N., Wiener, H. G., Herbert, A., Daniel, J. and von Karsa, L., Eds. *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening*. Luxembourg, European Commission 2008a.
- Arbyn, M., Bergeron, C., Klinkhamer, P., Martin-Hirsch, P., Siebers, A. G. and Bulten, J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008b; 111(1): 167-177.
- Arbyn, M., Sankaranarayanan, R., Muwonge, R., Keita, N., Dolo, A., Mbalawa, C. G., Nouhou, H., Sakande, B., Wesley, R., Somanathan, T., Sharma, A., Shastri, S. and Basu, P. Pooled analysis of the accuracy of five cervical cancer screening tests assessed in eleven studies in Africa and India. *Int J Cancer* 2008c; 123(1): 153-160.



- Arbyn M., HPV trials, *Cytopathology*, Special Issue: Programme and Abstracts of the 46<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the BSCC, Volume 18, Issue Supplement s1, page 3, September 2007. *Int J Cancer*. 2009 Feb 1;124(3):516-20.
- Arbyn M, Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, Bosch FX, Cuzick J, Dillner J, Heideman DA, Snijders PJ., Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. Department of Pathology, VU University Medical Center, 1007 MB Amsterdam, The Netherlands.
- Bailie RS, Selvey CE, Bourne D, Bradshaw D: Trends in cervical cancer mortality in South Africa. *Int J Epidemiol* 1996, 25:488-493.
- Baker, D. and Middleton, E. Cervical screening and health inequality in England in the 1990s. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57(6): 417-423.
- Baker MS, Kessler LG, Smucker RC. Site-specific treatment costs for cancer: An analysis of the Medicare continuous history sample file. In: Sheffler RM, Andrews NC, eds. *Cancer Care and Costs* 1989. Ann Arbor, MI: Health Administration Press, 1989:127-38.
- Baker MS, Kessler LG, Urban N, Smucker RC. Estimating the treatment costs of breast and lung cancer. *Med Care* 1991;29:40-9.
- Brown ML. The national economic burden of cancer: An update. *J Natl Can Inst* 1990;82:1811-4.
- Baseman JG et al. *J Clin Virol* 2005; 32 Suppl 1; S16-24; 2. Ho GY et al. *N Engl J Med* 1998; 338: 423-8; 3.
- Bekkers R L M, Bulten J, Wiersma-van Tilburg A, Mravunac M, Schijf C P T., Coexisting high-grade glandular and squamous cervical lesions and human papillomavirus infections. *Br J Cancer*. 2003 September 1; 89(5): 886-890.
- Bell, S., Porter, M., Kitchener, H., Fraser, C., Fisher, P. and Mann, E. Psychological response to cervical screening. *Prev Med* 1995; 24(6): 610-616.
- Berkhof J, de Bruijne MC, Zielinski GD, Bulkman NW, Rozendaal L, Snijders PJ, et al. Evaluation of cervical screening strategies with adjunct high-risk human papillomavirus testing for women with borderline or mild dyskaryosis. *Int J Cancer* 2006;118(7):1759-68.
- Bergeron, C., Masseroli, M., Ghezi, A., Lemarie, A., Mango, L. and Koss, L. G. Quality control of cervical cytology in high-risk women. PAPNET system compared with manual rescreening. *Acta Cytol* 2000; 44(2): 151-157.
- Boyle P. & Ferlay J. , Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Annals of Oncology* 16: 481-488, 2005

- Bowie B. , Master R. , Cervical Cancer - What You Need to Know about This Type of Cancer. Creative Expressions E-learning LLC. [www.custom-hypnosis.com/cancer](http://www.custom-hypnosis.com/cancer)
- Bramley JC, Wallace LA, Ahmed S: Universal hepatitis B vaccination of UK adolescents: a feasibility and acceptability study. *Commun Dis Public Health* 2002, 5:318 – 320.
- Bray F, Loos AH, McCarron P, Weiderpass E, Arbyn M, Moller H, Hakama M, Parkin DM: Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, 14:677-686.
- Brown RE, Breugelmans JG, Theodoratou D, Benard S: Costs of detection and treatment of cervical cancer, cervical dysplasia and genital warts in the UK. *Curr Med Res Opin* 2006, 22(4):663-670.
- Cancer Research UK: Cervical cancer survival statistics. 2004 .
- Canfell K, Barnabas R, Patnick J, Beral V: The predicted effect of changes in cervical screening practice in the UK: results from a modelling study. *Br J Cancer* 2004, 91(3):530-536.
- Chirikos, TN. (2001) Economic Impact of the Growing Population of Breast Cancer Survivors. *Cancer Control* 2001; 8(2): 177-183.
- Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S: Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003, 89(1):101-105.
- Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Munoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, Anh PT, Ferreccio C, Hieu NT, Matos E, Molano M, Rajkumar R, Ronco G, de Sanjose S, Shin HR, Sukvirach S, Thomas JO, Tunsakul S, Meijer CJ, Franceschi S: Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005, 366(9490):991-998.
- Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM: Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, 14(5):1157-1164.
- Coleman D, Day N, Douglas G, Farmery E, Lynge E, Philip J, Segnan N: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. *Eur J Cancer* 1993, 29A(Suppl 4):S1-38.

- Colgan, T. J., McLachlin, C. M., Cotterchio, M., Howlett, R., Seidenfeld, A. M. and Mai, V. M. Results of the implementation of liquid-based cytology-SurePath in the Ontario screening program. *Cancer* 2004; 102(6): 362-367.
- Cox JT, Lorincz AT, Schiffman MH et al: HPV testing by hybrid capture is useful in triaging women with a cytologic diagnosis of ASCUS. *Am J Obstet Gynecol*, 172, 946, 1995.
- Curtis L, Netten A: Unit costs of health and social care 2005. Edited by: PSSRU . University of Kent (United Kingdom) ; 2005.
- Cuzick, J., Sasieni, P., Davies, P., Adams, J., Normand, C., Frater, A., van Ballegooijen, M. and van den Akker, E. A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme. *Health Technol Assess* 1999; 3(14): i-iv, 1-196.
- Carter PM, Coburn TC, Luszczak M. Cost-effectiveness of cervical cytologic examination during pregnancy. *J Am Board Fam Pract* 1993;6:537-45.
- Chesebro MJ, Everett WD. A cost-benefit analysis of colposcopy for cervical squamous intraepithelial lesions found on Papanicolaou smear. *Arch Fam Med* 1996;5:576-81.
- Cutler DM, McClellan M, Newhouse JP, Remler D. Are medical prices declining? Working paper 5750, National Bureau of Economic Research, 1996.
- Davey, E., Barratt, A., Irwig, L., Chan, S. F., Macaskill, P., Mannes, P. and Saville, A. M. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet* 2006; 367(9505): 122-132.
- Davies, P., Arbyn, M., Dillner, J., Kitchener, H. C., Meijer, C. J., Ronco, G. and Hakama, M. A report on the current status of European research on the use of human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006; 118(4): 791-796.
- de Roda Husman, A. M., Walboomers, J. M., van den Brule, A. J., Meijer, C. J. and Snijders, P. J. The use of general primers GP5 and GP6 elongated at their 3' ends with adjacent highly conserved sequences improves human papillomavirus detection by PCR. *J Gen Virol* 1995; 76 ( Pt 4): 1057-1062.
- de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H., Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004 Jun 20;324(1):17-27.
- Dillner J., Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 2008; 337 doi: 10.1136/bmj.a1754

- Doornewaard, H., van der Schouw, Y. T., van der Graaf, Y., Bos, A. B., Habbema, J. D. and van den Tweel, J. G. The diagnostic value of computer-assisted primary cervical smear screening: a longitudinal cohort study. *Mod Pathol* 1999a; 12(11): 995-1000.
- Doornewaard, H., van der Schouw, Y. T., van der Graaf, Y., Bos, A. B. and van den Tweel, J. G. Observer variation in cytologic grading for cervical dysplasia of Papanicolaou smears with the PAPNET testing system. *Cancer* 1999b; 87(4): 178-183.
- Dowie, R., Stoykova, B., Crawford, D., Desai, M., Mather, J., Morgan, K. and Shirt, M. Liquid-based cytology can improve efficiency of cervical smear readers: evidence from timing surveys in two NHS cytology laboratories. *Cytopathology* 2006; 17(2): 65-72.
- Doyle, B., O'Farrell, C., Mahoney, E., Turner, L., Magee, D. and Gibbons, D. Liquid-based cytology improves productivity in cervical cytology screening. *Cytopathology* 2006; 17(2): 60-64.
- Drummond, M. (1997) Presentation and use of economic evaluation results. Paper presented at the Second Plenary Workshop, EU HARMET Project, Athens, 9-11 January 1997.
- Drummond, MF. O' Brien, BJ. Stoddart, GL. & Torrance, GW. (1997) *Methods of economic evaluations of health care programs*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Oxford University Press Inc.
- Duggan, M. A. Papnet-assisted, primary screening of cervico-vaginal smears. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21(1): 35-42.
- Eddy DM. Screening for cervical cancer. *Ann Intern Med* 1990;113:214-26.
- Fahs MC, Mandelblatt J, Schechter C, Muller C. Cost effectiveness of cervical cancer screening for the elderly. *Ann Intern Med* 1992;117:520-7.
- Frey CM, McMillen MM, Cowan CD, Horm JW, Kessler LG. Representations of the surveillance, epidemiology and end results program data: Recent trends in cancer mortality rates. *J Nat Can Inst* 1992;84:872-7.
- Furber SE, Donaldson C. The cost of cervical cancer screening provided by a women's health nurse. *Aust J Pub Health* 1992;16:226-31.
- Ferenczy A: Viral testing for genital human papillomavirus infections: recent progress and clinical potentials. *Int J Gynecol Cancer*, 5, 321, 1996.

- Ferenczy A, Franco EL: Human Papillomavirus DNA Testing Using Liquid-based Cytology. In: Franco E, Monsonego J (eds) *New Developments in Cervical Cancer Screening and Prevention*, Blackwell Science, Oxford, 1997, pp 348-353.
- Ferenczy A: Optimal Management of Cervical Cancer Precursors: Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions. In: Franco E, Monsonego J (eds) *New Developments in Cervical Cancer Screening and Prevention*, Blackwell Science, Oxford, 1997a, pp 109-115 (a).
- Ferenczy A: Optimal Management of Cervical Cancer Precursors: High Grade Lesions. In: Franco E, Monsonego J (eds) *New Developments in Cervical Cancer Screening and Prevention*, Blackwell Science, Oxford, 1997b, pp 116-121.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM: *GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. In *IARC CancerBase No. 5. version 2.0* IARC Press, Lyon; 2004.
- Fidler, H. K., Boyes, D. A. and Worth, A. J. Cervical cancer detection in British Columbia. A progress report. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1968; 75(4): 392-404.
- Fidler, H. K., Boyes, D. A. and Worth, A. J. Cervical cancer detection in British Columbia. A progress report. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1968; 75(4): 392-404.
- Finnish Cancer Registry. *Cancer in Finland 2004 and 2005*. Cancer Society of Finland Publication No. 72. Helsinki, Cancer Society of Finland 2007.
- Franco E, Monsonego J: *New Developments in Cervical Cancer Screening and Prevention*, Blackwell Science, Oxford, 1995
- Franco E, Monsonego J (eds) *New Developments in Cervical Cancer Screening and Prevention*, Blackwell Science, Oxford, 1997, pp 338-347.
- Future II: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007, 356(19):1915-1927.
- Giorgi Rossi P, Esposito G, Brezzi S, Brachini A, Raggi P, Federici A: Estimate of Pap-test coverage in an area with an organized screening program: Challenges for survey methods. *BMC Health Serv Res* 2006, 6:36.
- Girardi F: Die Kolposkopie: Eine Screeningmethode zur Frueherfassung zervikaler intraepithelialer Neoplasien (CIN). *Speculum*, 2, 11-17, 1994.
- Gitsch G, Kainz Ch: Diagnose und Therapie von zervikalen intraepithelialen Neoplasien. *Speculum*, 2, 11-17, 1996.

- Goldhaber-Fiebert JD, Denny LE, De SM, Wright TC, Kuhn L, Goldie SJ: The costs of reducing loss to follow-up in South African cervical cancer screening. *Cost Eff Resour Alloc* 2005, 3:11.
- Goldie SJ, Kuhn L, Denny L, Pollack A, Wright TC. Policy analysis of cervical cancer screening strategies in low-resource settings: clinical benefits and cost-effectiveness. *JAMA* 2001;285(24):3107–15.
- Goldie SJ. Chapter 15: public health policy and cost-effectiveness analysis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:102–10.
- Goldie SJ, Kim JJ, Wright TC: Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in women aged 30 years or more. *Obstet Gynecol* 2004, 103(4):619-631.
- Goldie SJ, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD, Gordillo-Tobar A, Levin C, Mahe C, Wright TC: Cost-effectiveness of cervical-cancer screening in five developing countries. *N Engl J Med* 2005, 353:2158-2168.
- Gravitt, P. E., Peyton, C. L., Apple, R. J. and Wheeler, C. M. Genotyping of 27 human papillomavirus types by using L1 consensus PCR products by a single-hybridization, reverse line blot detection method. *J Clin Microbiol* 1998; 36(10): 3020-3027.
- Gravitt, P. E., Peyton, C. L., Alessi, T. Q., Wheeler, C. M., Coutlee, F., Hildesheim, A., Schiffman, M. H., Scott, D. R. and Apple, R. J. Improved amplification of genital human papillomaviruses. *J Clin Microbiol* 2000; 38(1): 357-361.
- Greenberg MD, Campion MJ, Rutledge LH: Cervicography as an adjunct to cytologic screening. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 20, 13-29, 1993.
- Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, Beutner K, Coyne MY, Liang H, Langenberg A, Yen TS, Ralston R: Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol* 1995, 33(8):2058-2063.
- Gyrd-Hansen D., The relative economics of screening for colorectal cancer, breast cancer and cervical cancer. *European Journal of Cancer*, Volume 33, Supplement 9, November 1997 , pp. 25-26(2)
- Hakama, M. and Räsänen-Virtanen, U. Effect of a mass screening program on the risk of cervical cancer. *Am J Epidemiol* 1976; 103(5): 512-517.
- Hakama, M. Trends in the incidence of cervical cancer in the Nordic countries. In: *Trends in Cancer Incidence*. Magnus, K., Ed. Washington, Hemisphere Publishing Corporation 1982: 279-292.

- Hakama, M., Miller, A. B. and Day, N. E. Screening for cancer of the uterine cervix. IARC scientific publications No. 76. Lyon, International Agency for Research on Cancer 1986.
- Hakama, M. Screening. In: Oxford Textbook of Public Health: Applications in Public Health. Holland, W. W., Detels, R. and Knox, G., Eds. Oxford, New York, Toronto, Oxford University Press 1991; 3: 91-106.
- Hakama M, Hristova L: Effect of screening in the Nordic cancer control up to the year 2017. *Acta Oncol* 1997, 36:119-128.
- Halford, J. A., Wright, R. G. and Ditchmen, E. J. Prospective study of PAPNET: review of 25,656 Pap smears negative on manual screening and rapid rescreening. *Cytopathology* 1999; 10(5): 317-323.
- Hall S, Lorincz AT, Shah F et al: Human papillomavirus DNA detection in cervical specimens by Hybrid Capture: correlation with cytologic and histologic diagnoses of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Gynecol Oncol*, 62, 353, 1996.
- Harris, JR. et al. (2004) Diseases of the breast. 3<sup>rd</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins.
- International WACC Forum 2010, Breaking the cervical cancer silence, with the help of health professionals. , Monaco, [www.wacc-network.org](http://www.wacc-network.org)
- Hatch KD, Schneider A, Abdel-Nour MW: An evaluation of human papillomavirus testing for intermediate- and high-risk types as triage before colposcopy. *Am J Obstet Gynecol*, 172, 1150, 1995.
- Health Protection Agency: Diagnoses and Rates of Selected STIs Seen at GUM Clinics, United Kingdom: 2000 - 2004. National, Regional and Strategic Health Authority Summary Tables. 2005.
- Hristova, L. and Hakama, M. Effect of screening for cancer in the Nordic countries on deaths, cost and quality of life up to the year 2017. *Acta Oncol* 1997; 36 Suppl 9: 1-60.
- Haddix AC, Teutsch SM, Shaffer PA, Dunet DO. Prevention effectiveness: A guide to decision analysis and economic evaluation. New York: Oxford University Press, 1996.
- Herbst AL. The Bethesda System for cervical/vaginal diagnoses. *Clin Obstet Gynecol* 1992;1:22-7.
- Hodgson TA, Meiners MR. Cost-of-illness methodology: A guide to current practices and procedures. *Milbank Memorial Fund Quart* 1982;60:429-62.

- Ho GYF, Burk RD, Klein S et al: Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst*, 87, 1365, 1995.
- Ideström, M., Milsom, I. and Andersson-Ellström, A. Women's experience of coping with a positive Pap smear: A register-based study of women with two consecutive Pap smears reported as CIN 1. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82(8): 756-761.
- International Agency for Research on Cancer. IARC Handbooks of Cancer Prevention Volume 10: Cervix Cancer Screening. Lyon, IARC Press 2005.
- Irwig, L., Macaskill, P., Farnsworth, A., Wright, R. G., McCool, J., Barratt, A. and Simpson, J. M. A randomized crossover trial of PAPNET for primary cervical screening. *J Clin Epidemiol* 2004; 57(1): 75-81.
- Istituto Nazionale di Statistica [<http://www.istat.it>]
- Jacobs, M. V., de Roda Husman, A. M., van den Brule, A. J., Snijders, P. J., Meijer, C. J. and Walboomers, J. M. Group-specific differentiation between high- and low-risk human papillomavirus genotypes by general primer-mediated PCR and two cocktails of oligonucleotide probes. *J Clin Microbiol* 1995; 33(4): 901-905.
- Jacobs MV, Brule AJC van den, Snijders PJF, Meijer CJLM, Walboomers JMM: A non-radioactive PCR enzyme-immunoassay enables a rapid identification of HPV 16 and 18 in cervical smears after GP5+/6+PCR. *J Med Virol*, 49, 223-229, 1996.
- Katz Lentz Loboger Shenson, *Comprehensive Gynaecology*,. 2007. Mosby.
- Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of alternative triage strategies for atypical squamous cells of undetermined significance. *JAMA* 2002;287(18):2382-90.
- Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing in the United Kingdom, The Netherlands, France, and Italy. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:888-95.
- Kitchener HC, Symonds P: Detection of cervical intraepithelial neoplasia in developing countries. *Lancet* 1999, 353:856-857.
- Kohli M, Ferko N, Martin A, Franco EL, Jenkins D, Gallivan S, Sherlaw-Johnson C, Drummond M: Estimating the long-term impact of a prophylactic human papillomavirus 16/18 vaccine on the burden of cervical cancer in the UK. *Br J Cancer* 2007, 96(1):143-150.
- Kok, M. R. and Boon, M. E. Consequences of neural network technology for cervical screening: increase in diagnostic consistency and positive scores. *Cancer* 1996; 78(1): 112-117.



- Kok, M. R., Boon, M. E., Schreiner-Kok, P. G. and Koss, L. G. Cytological recognition of invasive squamous cancer of the uterine cervix: comparison of conventional light-microscopical screening and neural network-based screening. *Hum Pathol* 2000; 31(1): 23-28.
- Koss, L. G., Sherman, M. E., Cohen, M. B., Anes, A. R., Darragh, T. M., Lemos, L. B., McClellan, B. J., Rosenthal, D. L., Keyhani-Rofagha, S., Schreiber, K. and Valente, P. T. Significant reduction in the rate of false-negative cervical smears with neural network-based technology (PAPNET Testing System). *Hum Pathol* 1997; 28(10): 1196-1203.
- Koliopoulos, G., Arbyn, M., Martin-Hirsch, P., Kyrgiou, M., Prendiville, W. and Paraskevaidis, E. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. *Gynecol Oncol* 2007; 104(1): 232-246.
- Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW et al: A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia Grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med*, 327, 1272-1278, 1992.
- Koopmanschap MA, Lubbe KTN, van Oortmarssen GJ, van Agt HMA, van Ballegooijen M, Habbema JDF. Economic aspects of cervical cancer screening. *Soc Sci Med* 1990;30:1081-7.
- Läärä, E., Day, N. E. and Hakama, M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet* 1987; 1(8544): 1247-1249.
- Lambropoulos AF, Agorastos T, Frangoulides E, Karahaliou R, Bontis J, Dozi-Vassiliades I: Detection of Human Papillomavirus Using the Polymerase Chain Reaction and Typing for HPV 16 and 18 in the Cervical Smears of Greek Women. *J Med Virol*, 43, 228-230, 1994.
- Lorincz AT: Molecular methods for the detection of human papillomavirus infection. In: Lorincz AT, Reid R (eds) *Human Papillomavirus*. WB Saunders, Philadelphia, 1996, p 707.
- Lynge, E., Madsen, M. and Engholm, G. Effect of organized screening on incidence and mortality of cervical cancer in Denmark. *Cancer Res* 1989; 49(8): 2157-2160.
- Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, Shieh-Ngai J, Sherman ME, Kurman RJ, Ransley JE, Pawlick G, Hiatt RA: Utility of HPV Testing and Liquid-Based Cytology in the Triage of Women with Mild Pap Abnormalities. 3rd Intern. Congress on Lower Genital Tract Infections and Neoplasia (Paris 24-27.03. 1997), p 110 (Abstract).

- Malila, N., Oivanen, T., Malmiemi, O. and Hakama, M. Test, episode, and programme sensitivities of screening for colorectal cancer as a public health policy in Finland: experimental design. *Bmj* 2008; 337: a2261.
- Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, Jacobson D, Yi B, Hwang YT, et al. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA* 2002;287(18):2372–81.
- Mandelblatt J, Lawrence W, Yi B, King J. The balance of harms, benefits, and costs of screening for cervical cancer in older women: the case for continued screening. *Arch Intern Med* 2004;164(3):245–7 [discussion 47–48].
- McCrorry DC, Matchar DB, Bastian L: Evaluation of Cervical Cytology. In *Evid Rep Technol Assess Agency for Healthcare Quality and Research*; 1999.
- Meijer CJLM, Rozendaal, van der Linden, Helmehorst JM, Voorhorst, Walboomers JMM: Human Papillomavirus Testing for Primary Cervical Cancer Screening.
- Michelow, P. M., Hlongwane, N. F. and Leiman, G. Simulation of primary cervical cancer screening by the PAPNET system in an unscreened, high-risk community. *Acta Cytol* 1997; 41(1): 88-92.
- Miller, A. B., Lindsay, J. and Hill, G. B. Mortality from cancer of the uterus in Canada and its relationship to screening for cancer of the cervix. *Int J Cancer* 1976; 17(5): 602-612.
- Ministero della Sanit : Linee Guida elaborate dalla Commissione Oncologica Nazionale per il triennio 1994-relative all'azione programmata "prevenzione e Cura delle malattie oncologiche", concernenti l'organizzazione della prevenzione e dell'assistenza in oncologia. *Gazzetta Ufficiale N. 127. 1/6/ 1996* [http://www.guritel.it/free-sum/ARTI/1996/06/01/sommario.html].
- Mitchell, H., Medley, G., Gordon, I. and Giles, G. Cervical cytology reported as negative and risk of adenocarcinoma of the cervix: no strong evidence of benefit. *Br J Cancer* 1995; 71(4): 894-897.
- Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards- Kortum R: Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998, 91(4):626-631
- Montz FJ, Farber FL, Bristow RE, Cornelison T. Impact of increasing Papanicolaou test sensitivity and compliance: a modeled cost and outcomes analysis. *Obstet Gynecol* 2001;97(5 Pt 1):781–8.
- Myers ER, McCrorry DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB: Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol* 2000, 151(12):1158-1171.

- Myers ER, McCrory DC, Subramanian S, McCall N, Nanda K, Datta S, et al. Setting the target for a better cervical screening test: characteristics of a cost-effective test for cervical neoplasia screening. *Obstet Gynecol* 2000;96(5 Pt 1):645–52.
- Nanda, K., McCrory, D. C., Myers, E. R., Bastian, L. A., Hasselblad, V., Hickey, J. D. and Matchar, D. B. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132(10): 810-819.
- Neville AM, Quinn MA. An alternative cost effectiveness analysis of ThinPrep in the Australian setting. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2005;45(4):289–94.
- NHS Cancer Screening Programmes: NHS Cervical Screening Programme. 2005.
- Nieminen, P., Kallio, M. and Hakama, M. The effect of mass screening on incidence and mortality of squamous and adenocarcinoma of cervix uteri. *Obstet Gynecol* 1995; 85(6): 1017-1021.
- Nieminen, P., Kallio, M., Anttila, A. and Hakama, M. Organised vs. spontaneous Pap-smear screening for cervical cancer: A case-control study. *Int J Cancer* 1999; 83(1): 55-58.
- Nomenclature, [[http://www.asplazio.it/asp\\_online/att\\_territoriale/sias\\_new/nomenclature.php](http://www.asplazio.it/asp_online/att_territoriale/sias_new/nomenclature.php)]. 2005
- Noorani, H. Z., Brown, A., Skidmore, B. and Stuart, G. C. E. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening. Ottawa, Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment 2003.
- Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C, Iversen OE, Høye J, Steinwall M, Riis-Johannessen G, Andersson-Ellstrom A, Elfgrén K, von Krogh G, Lehtinen M, Paavonen J, Tamms GM, Giacoletti K, Lupinacci L, Esser MT, Vuocolo SC, Saah AJ, Barr E: Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007, 25(26):4931-4939.
- Paavonen, J., Jenkins, D., Bosch, F. X., Naud, P., Salmeron, J., Wheeler, C. M., Chow, S. N., Apter, D. L., Kitchener, H. C., Castellsagué, X., de Carvalho, N. S., Skinner, S. R., Harper, D. M., Hedrick, J. A., Jaisamrarn, U., Limson, G. A., Dionne, M., Quint, W., Spiessens, B., Peeters, P., Struyf, F., Wieting, S. L., Lehtinen, M. O. and Dubin, G. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369(9580): 2161-2170.

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005, 55:74-108.
- Peters, T., Somerset, M., Baxter, K. and Wilkinson, C. Anxiety among women with mild dyskaryosis: a randomized trial of an educational intervention. *Br J Gen Pract* 1999; 49(442): 348-352.
- Peto, J., Gilham, C., Fletcher, O. and Matthews, F. E. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* 2004; 364(9430): 249-256.
- Philips Z, Whynes DK. Early withdrawal from cervical cancer screening: the question of cost-effectiveness. *Eur J Cancer* 2001;37(14):1775-80.
- PRISMATC Project Management Team. Assessment of automated primary screening on PAPNET of cervical smears in the PRISMATIC trial. *Lancet* 1999; 353(9162): 1381-1385.
- Quinn, M., Babb, P., Jones, J. and Allen, E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999; 318(7188): 904-908.
- Robles SC, White F, Peruga A: Trends in cervical cancer mortality in the Americas. *Bull Pan Am Health Organ* 1996, 30:290-301.
- Rogstad, K. E. The psychological impact of abnormal cytology and colposcopy. *BJOG* 2002; 109(4): 364-368.
- Ronco G, Giubilato P, Naldoni C, Zorzi M, Anghinoni E, Scalisi A, Dalla Palma P, Zanier L, Federici A, Angeloni C, Prandini S, Maglietta R, Mancini E, Pizzuti R, Iossa A, Segnan N, Zappa M: Activity level and process indicators of organised programmes for cervical cancer screening in Italy. *Epidemiol Prev* 2006, 30(1 Suppl 3):27-40.
- Ronco, G., Cuzick, J., Pierotti, P., Cariaggi, M. P., Dalla Palma, P., Naldoni, C., Ghiringhello, B., Giorgi-Rossi, P., Minucci, D., Parisio, F., Pojer, A., Schiboni, M. L., Sintoni, C., Zorzi, M., Segnan, N. and Confortini, M. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial. *BMJ* 2007b; 335(7609): 28.
- Rosenthal, A. N., Panoskaltis, T., Smith, T. and Soutter, W. P. The frequency of significant pathology in women attending a general gynaecological service for postcoital bleeding. *BJOG* 2001; 108(1): 103-106.
- Sankaranarayanan R, Gaffikin L, Jacob M, Sellors J, Robles S: A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2005, 89 Suppl 2:S4-S12.

- Sasieni, P., Cuzick, J. and Farmery, E. Accelerated decline in cervical cancer mortality in England and Wales. *Lancet* 1995; 346(8989): 1566-1567.
- Sato, S., Makino, H., Yajima, A. and Fukao, A. Cervical cancer screening in Japan. A case-control study. *Acta Cytol* 1997; 41(4): 1103-1106
- Segnan N, Ronco G, Ciatto S: Cervical cancer screening in Italy. *Eur J Cancer* 2000, 36:2235-9.
- Sherlaw-Johnson C, Gallivan S, Jenkins D. Evaluating cervical cancer screening programmes for developing countries. *Int J Cancer* 1997;72(2):210-6.
- Sherlaw-Johnson C, Philips Z. An evaluation of liquid-based cytology and human papillomavirus testing within the UK cervical cancer screening programme. *Br J Cancer* 2004;91(1):84-91.
- Soost, H. J., Lange, H. J., Lehmacher, W. and Ruffing-Kullmann, B. The validation of cervical cytology. Sensitivity, specificity and predictive values. *Acta Cytol* 1991; 35(1): 8-14.
- Stjernswärd, J., Stanley, K., Eddy, D., Tsechkovski, M., Sobin, L., Koza, I. and Notaney, K. H. National cancer control programs and setting priorities. *Cancer Detect Prev* 1986; 9(1-2): 113-124.
- Suba EJ, Nguyen CH, Nguyen BD, Raab SS. De novo establishment and cost-effectiveness of Papanicolaou cytology screening services in the Socialist Republic of Vietnam. *Cancer* 2001;91(5):928-39.
- Syrjaenen KJ: Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated HPV. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 65, 45-53, 1996.
- Oestor AG: Natural history of cervical intraepithelial neoplasia - a critical review. *Int J Gynecol Pathol*, 12, 186-192, 1993.
- Mould TAJ, Singer A: Human Papillomavirus Testing for Diagnostic Triage of Minor-grade Cytological Abnormalities: The European Perspective. In: Franco E, Monsonego J (eds) *New Developments in Cervical Cancer Screening and Prevention*, Blackwell Science, Oxford, 1997a, pp 354-359.
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group., Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003 Feb 6;348(6):518-27.
- Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Díaz M, de Sanjose S, Hammouda D, Shah KV, Meijer CJ., Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer*. 2004 Aug 20;111(2):278-85.

- Nucci Marisa , Esther Oliva, Gynecologic Pathology. 2009. Churchill Livingstone Elsevier.
- Pearce, S. Kelly, D. & Stevens, W. (2001) "More than just money" - widening the understanding of the costs involved in cancer care. *Journal of Advanced Nursing* 2001; 33(3):371-379.
- Philip I, Disaia MD, William T, Creasman MD, Clinical Gynecology Oncology. 2007. Mosby
- Quaas J, Heinrich J: HPV and the role of colposcopy for early detection of cervical cancer and further management of cervical lesions. 3rd Intern. Congress on Lower Genital Tract Infections and Neoplasia (Paris 24-27.03. 1997), p 127 (Abstract).
- Remmink A, Walboomers JMM, Helmerhorst ThJM et al: The presence of persistent high risk HPV genotypes in dysplastic cervical lesions is associated with progressive disease: natural history up to 36 months. *Int J Cancer*, 61, 306-311, 1995
- Remmink A, Walboomers JMM, Helmerhorst ThJM et al: The presence of persistent high risk HPV genotypes in dysplastic cervical lesions is associated with progressive disease: natural history up to 36 months. *Int J Cancer*, 61, 306-311, 1995
- Santana DC: Colposcopy in cervical LSIL. 3rd Intern. Congress on Lower Genital Tract Infections and Neoplasia (Paris 24-27.03. 1997), p 124 (Abstract).
- Stoppard M, Το γυναικείο σώμα. 2003. Αθήνα. Εκδόσεις Δομική.
- Testa R: Colposcopy in Menopause. 3rd Intern. Congress on Lower Genital Tract Infections and Neoplasia (Paris 24-27.03.1997), p 124 (Abstract).
- Taplin SH, Barlow W, Mandelson M, Timlin D. Direct costs of cancer treatment. Appendix 4-E-1, Final Report, Contract #NO1-CN-05230. National Cancer Institute, December 31, 1993.
- Tawa K, Forsythe A, Cove JK, Saltz A, Peters HW, Watring WG. A comparison of the Papanicolaou smear and the cervigram: Sensitivity, specificity, and cost analysis. *Obstet Gynecol* 1988: 71- 229-35.
- Vassilakos P, Cassali D, Albe X, Alonso L, Hohener R, Puget E: Efficacy of Monolayer Preparation for Cervical Cytology. Emphasis on Suboptimal Specimens. *Acta Cytol*, 40, 496-500, 1996.

- Waugh N, Smith I, Robertson A, Reid GS, Halkerston R, Grant A. Costs and benefits of cervical screening. I. The costs of the cervical screening programme. *Cytopathology* 1996;7:231-40.
- Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB. Recommendations of the panel on cost-effectiveness in health and medicine. *JAMA* 1996;276:1253-8.
- Wright TC, Xiao WS, Koulos J. Comparison of management algorithms for the evaluation of women with low-grade cytologic abnormalities. *Obstet Gynecol* 1995;85:202-10.
- Wilbur DC, Facik MS, Rutkowski MA, Mulford DK, Atkison KM: Clinical Trials of the CytoRich Specimen-Preparation Device for Cervical Cytology. Preliminary Results. *Acta Cytol*, 41, 24-29, 1997.
- Wright TC, Sun XW, Koulos J: Comparison of management algorithms for the evaluation of women with low-grade cytologic abnormalities. *Obstet Gynecol*, 85, 202, 1995.
- zur Hausen H., Papillomaviruses in the causation of human cancers — a brief historical account. *Virology* 384 (2009) 260–265.
- Trotter CL, Edmunds WJ: Modelling cost effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccination campaign in England and Wales. *Bmj* 2002, 324(7341):809.
- van Ballegooijen, M., van den Akker-van Marle, E., Patnick, J., Lynge, E., Arbyn, M., Anttila, A., Ronco, G., Dik, J. and Habbema, F. Overview of important cervical cancer screening process values in European Union (EU) countries, and tentative predictions of the corresponding effectiveness and cost-effectiveness. *Eur J Cancer* 2000; 36(17): 2177-2188.
- van den Akker-van Marle ME, van Ballegooijen M, van Oortmarssen GJ, Boer R, Habbema JD. Cost-effectiveness of cervical cancer screening: comparison of screening policies. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(3):193–204.
- Viikki, M., Pukkala, E. and Hakama, M. Bleeding symptoms and subsequent risk of gynecological and other cancers. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77(5): 564-569.
- Viikki, M., Pukkala, E. and Hakama, M. Risk of cervical cancer subsequent to a positive screening cytology: follow-up study in Finland. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000a; 79(7): 576-579.
- Viikki, M., Pukkala, E., Nieminen, P. and Hakama, M. Gynaecological infections as risk determinants of subsequent cervical neoplasia. *Acta Oncol* 2000b; 39(1): 71-75.

- Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, Wheeler CM, Koutsky LA, Malm C, Lehtinen M, Skjeldestad FE, Olsson SE, Steinwall M, Brown DR, Kurman RJ, Ronnett BM, Stoler MH, Ferenczy A, Harper DM, Tamms GM, Yu J, Lupinacci L, Railkar R, Taddeo FJ, Jansen KU, Esser MT, Sings HL, Saah AJ, Barr E: Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005, 6(5):271-278.
- Visual inspection with acetic acid for cervical-cancer screening: test qualities in a primary-care setting. University of Zimbabwe/JHPIEGO Cervical Cancer Project. *Lancet* 1999, 353:869-873.
- von Karsa, L., Anttila, A., Ronco, G., Ponti, A., Malila, N., Arbyn, M., Segnan, N., Castillo-Beltran, M., Boniol, M., Ferlay, J., Hery, C., Sauvaget, C., Voti, L. and Autier, P. Cancer Screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. Luxembourg, European Communities 2008.
- Wilbur, D. C., Bonfiglio, T. A., Rutkowski, M. A., Atkison, K. M., Richart, R. M., Lee, J. S. and Patten, S. F., Jr. Sensitivity of the AutoPap 300 QC System for cervical cytologic abnormalities. Biopsy data confirmation. *Acta Cytol* 1996; 40(1): 127-132.
- Wolstenholme JL, Whynes DK: Stage-specific treatment costs for cervical cancer in the United Kingdom. *Eur J Cancer* 1998, 34(12):1889-1893.
- Zappa M, Cecchini S, Ciatto S, Iossa A, Falini P, Mancini M, Paci E: Measurement of the cost of screening for cervical cancer in the district of Florence, Italy. *Tumori* 1998, 84:631-5.



## **ΥΛΙΚΟ ΑΠΟ ΤΟ ΔΙΑΔΙΚΤΥΟ**

International Agency for Research on Cancer 2005, 2007. <http://eu-cancer.iarc.fr/4-cancer-screening.html,en>

World Health Organization (WHO). <http://www.who.int>

<http://www.eurocytology.eu/static/eurocytology/gre/cervical/LP1ContentContE.html>

<http://www.mastologos.gr/articles/uterus-cancer>

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ