

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«ΓΝΩΣΕΙΣ-ΣΤΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΠΟΨΕΙΣ ΓΥΝΑΙΚΩΝ
ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΗΡV»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ

ΧΑΤΖΗ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: Δρ. ΖΩΗ ΡΟΥΠΑ

ΛΑΡΙΣΑ 2012

*Στους γονείς μου
με ευγνωμοσύνη*

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Τα τελευταία χρόνια τόσο μεταξύ των επαγγελματιών υγείας όσο και μεταξύ του ευρύτερου κοινού, επικρατεί η γνώση ότι η μόλυνση της γεννητικής περιοχής από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων είναι η γενεσιουργός αιτία της εμφάνισης διαφόρων παθολογικών εκδηλώσεων στους ιστούς της περιοχής. Οι εκδηλώσεις αυτές, διακρινόμενες σε υποκλινικές ή κλινικές, αφορά αλλοιώσεις του επιθηλίου ή του δέρματος καλοήθους φύσεως, γνωστές ως κονδυλώματα, εμφανιζόμενες και στον άνδρα και στη γυναίκα, καθώς επίσης και σε αλλοιώσεις του επιθηλίου με κακήθες δυναμικό, αναφερόμενες ως προκαρκινικές βλάβες ή καρκίνος. Οι προκαρκινικές βλάβες αφορούν κατά κύριο λόγο τον τράχηλο της μήτρας, αλλά και τον πρωκτό, το αιδοίο, το πέος και το στοματοφάρυγγα. Οι διαφορές αυτές στις εκδηλώσεις της HPV-λοίμωξης οφείλονται κυρίως στο διαφορετικό στέλεχος του ιού, το οποίο είναι κάθε φορά υπεύθυνο για την εκάστοτε εκδήλωση.^{1,2,3,4}

Τα επιδημιολογικά στοιχεία από όλες τις χώρες του κόσμου, δείχνουν ότι η HPV λοίμωξη αποτελεί μια σοβαρή απειλή για την υγεία τόσο των νεαρών κοριτσιών όσο και των μεγαλύτερων γυναικών. Ο HPV ιός έχει την ιδιαιτερότητα να είναι ο μοναδικός αιτιολογικός παράγοντας για την πρόκληση μιας συχνής μορφής καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο δεύτερος σε συχνότητα στην πιο παραγωγική ηλικία της γυναίκας μεταξύ 15-44 ετών.^{1,5,6}

Ο ιός HPV προκαλεί μεγάλο αριθμό σοβαρών νοσημάτων σε γυναίκες και άνδρες. Εκτιμάται ότι τουλάχιστον 80% των σεξουαλικών ενεργών ατόμων θα προσβληθούν από τον ιό κάποια στιγμή της ζωής τους. Συνήθως η πρώτη επαφή με τον ιό συμβαίνει νωρίς στην εφηβική ή τη νεαρή ενήλικη ζωή, συνεπώς οι έφηβοι και οι νεαροί ενήλικες είναι οι πιο ευαίσθητες ηλικιακές ομάδες. Χαρακτηριστικά το άτομο που έχει προσβληθεί μπορεί να παραμείνει ασυμπτωματικό για πολλά χρόνια μεταδίδοντας τον ιό στους συντρόφους του, χωρίς να το γνωρίζει^{2,3}.

Για το λόγο αυτό η επιστήμη και η έρευνα κινήθηκε με σκοπό την παρασκευή εμβολίου που θα μπορούσε να προλάβει τη λοίμωξη πριν εγκατασταθεί στον οργανισμό. Ο μοναδικός τρόπος να προληφθεί η λοίμωξη από τον ιό HPV είναι ο εμβολιασμός έναντι του ιού. Χρειάζονται εμβόλια κατά του ιού ανθρωπίνων θηλωμάτων για να μειώσουν το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης που απαιτείται σήμερα για την πρόληψη του καρκίνου. Το ετήσιο κόστος φροντίδας υγείας για τη θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου και των γεννητικών κονδυλωμάτων στην Αμερική εκτιμάται περισσότερο από τρία δισεκατομμύρια δολάρια το χρόνο.^{7,8}

Όλα αυτά ήταν το έναυσμα για την εκπόνηση της παρούσης μελέτης στους επαγγελματίες υγείας, οι οποίοι με τη συνεισφορά τους στην ενημέρωση του κοινού με στόχο την πρόθυμη συμβολή του τόσο στην πρωτογενή πρόληψη, καθώς η χορήγηση του προφυλακτικού εμβολίου τα επόμενα χρόνια διαφαίνεται ρεαλιστική, όσο και στην δευτερογενή πρόληψη λαμβάνοντας μέρος σε νέες εξετάσεις πληθυσμιακού ελέγχου.

Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση των γνώσεων των επαγγελματιών υγείας για την πρόληψη του HPV, για τη συχνότητα εμφάνισής του, τις επιπλοκές του, τη συχνότητα που υποβάλλονται σε Pap test, στον έλεγχο ετοιμότητας και την προοπτική να δεχθούν την εφαρμογή του εμβολίου.

Για την παρούσα μελέτη, η βιβλιογραφική αναζήτηση έγινε από τις βάσεις δεδομένων Pubmed, Medline, Scopus και από επιστημονικά βιβλία και περιοδικά της βιβλιοθήκης του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Χρησιμοποιήθηκε δείγμα ευκολίας 150 γυναικών επαγγελματιών υγείας, από τρία νοσοκομεία της χώρας, κατά το χρονικό διάστημα Μάρτιο-Ιούνιο 2012, με τη μέθοδο της συνέντευξης και με ερωτηματολόγιο από το πρόγραμμα «Λυσιστράτη». Η επεξεργασία των δεδομένων έγινε με το πρόγραμμα SPSS17. Η μελέτη έδειξε, ότι οι επαγγελματίες υγείας υπολείπονται σε γνώσεις για την πρόληψη σύμφωνα με τα νέα δεδομένα, ενώ το ποσοστό αποδοχής του εμβολιασμού κυμαίνεται σε ικανοποιητικό επίπεδο.

Αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κ. Θεόδωρο Αγοραστό, που παραχώρησε το ερωτηματολόγιο από το πρόγραμμα «Λυσιστράτη».

Να ευχαριστήσω επίσης, την επιβλέπουσα Καθηγήτρια κ. Ζωή Ρούπα, για την πολύτιμη καθοδήγησή της και για την αμέριστη συμπαράστασή της, σε όλο το χρονικό διάστημα της εκπόνησης της μελέτης.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω όλους τους επαγγελματίες υγείας που συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο και βοήθησαν στην υλοποίηση αυτής της έρευνας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η λοίμωξη του γεννητικού συστήματος από τους ιούς των ανθρωπίνων θηλωμάτων, γνωστοί διεθνώς ως HPV είναι ένα από τα πιο κοινά σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα που μολύνουν την πρωκτογεννητική περιοχή.

Σκοπός, της παρούσας μελέτης είναι να αξιολογήσει τις γνώσεις, στάσεις και απόψεις γυναικών-επαγγελματιών υγείας τριών νοσηλευτικών μονάδων, σχετικά με τις δυνατότητες πρόληψης από τον ιό HPV και κατ'επέκταση της πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Το δείγμα αποτέλεσαν 150 γυναίκες επαγγελματίες υγείας, εργαζόμενες, ηλικίας 20-60 ετών, από Μάρτιο-Ιούνιο του 2012, σε 3 νοσοκομεία της χώρας. Ως εργαλείο χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο του ερευνητικού προγράμματος «Λυσιστράτη». Περιλαμβάνει δημογραφικές παραμέτρους, ερωτήσεις κλειστού τύπου σχετικές με το τεστ Παπανικολάου και αν υποβάλλονται τακτικά σε αυτό, τι γνωρίζουν για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, τον ιό HPV και το αντίστοιχο εμβόλιο, καθώς και τη δεκτικότητα των γυναικών στον εμβολιασμό. Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων θα γίνει με το πρόγραμμα Statistical Package for the Social Sciences (SPSS,17.0).

Η πλειοψηφία των γυναικών ανέφερε ότι επισκεπτόταν το γυναικολόγο τουλάχιστον μία φορά το χρόνο, με στατιστικά σημαντική διαφορά ανάλογα με την ηλικία, 40-44 ετών να πραγματοποιούν τακτικότερα επίσκεψη στο γυναικολόγο, ενώ οι γυναίκες 20-24 ετών σε ποσοστό 40% μία φορά μόνο έχουν εξεταστεί. Η πλειονότητα πραγματοποιούσε τακτικά τεστ Παπανικολάου. Ως προς την ενημέρωση για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, το εμβόλιο για τον ιό HPV και το τεστ Παπανικολάου, οι γιατροί αποτελούν την κυριότερη πηγή ενημέρωσης.

Η πλειοψηφία των γυναικών γνώριζε ότι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ιάσιμος ενώ το 15% το αγνοούσε. Το 5,3% δεν είχε κάνει ποτέ τεστ Παπανικολάου, και το 5,5% ήταν παθολογικό. Το 84,7 των γυναικών γνώριζαν ότι η αιτιολογία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας συνδέεται με ιό και με σεξουαλική δραστηριότητα. Το 81% γνώριζε ότι η βάση της πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου είναι το τεστ Παπανικολάου. Οι περισσότερες εκτιμούν ότι στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας αποδίδεται πάνω από 50 θάνατοι ημερησίως στην Ευρώπη. Ποσοστό 20% των γυναικών γνώριζαν την ύπαρξη του HPV-test, ενώ το 82% δεν είχε πραγματοποιήσει ποτέ σχετικό έλεγχο. Σε ποσοστό 78% το κόστος είναι ανασταλτικός παράγοντας για την πραγματοποίηση του εμβολίου. Η ανεπαρκής ενημέρωση προβάλλεται

ως βασική αιτία άρνησης του προσωπικού εμβολίου, ενώ ο φόβος των παρενεργειών, για το παιδί. Η πλειοψηφία των γυναικών είναι δεκτική στον εμβολιασμό, ενώ ο γυναικολόγος συγκεντρώνει την εμπιστοσύνη της πλειοψηφίας για την διενέργειά του και ακολουθεί ο παιδίατρος. Η πλειοψηφία θα επέλεγε το εμβόλιο ακόμη και αν δεν καλυπτόταν από τα ασφαλιστικά ταμεία και πιστεύει ότι η συσχέτιση σεξουαλικών σχέσεων και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας πρέπει να αποτελεί αντικείμενο ενημέρωσης αγοριών και κοριτσιών στο σχολείο.

Η έρευνα έδειξε ότι οι γνώσεις των επαγγελματιών υγείας σε θέματα της πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας υπολείπονται σχετικά με τα νέα δεδομένα.

Λέξεις κλειδιά: ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV), καρκίνος τραχήλου μήτρας, εμβόλιο, πρόληψη, επαγγελματίες υγείας.

SUMMARY

The infection of the genital tract of the human papilloma virus, known internationally as HPV is one of the most common sexually transmitted diseases that infect the ano-genital area.

The purpose of this study is to evaluate the knowledge, attitudes and opinions of female health professionals three hospitals, about the possibilities of prevention of HPV and by extension of the primary and secondary prevention of cancer of the cervix.

The sample consisted of 150 female health professionals, workers, aged 20-60 years, from March-June 2012, 3 hospitals in the country. As a tool used in the questionnaire of the research program "Lysistrati." Includes demographic parameters, closed questions related to the Pap smear if regularly subjected to, what they know about cancer of the cervix, HPV and the corresponding vaccine, and the receptivity of women to vaccination. The statistical analysis will be done with the program Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, 17.0).

The majority of women reported visiting a gynecologist at least once a year, with a statistically significant difference according to age, 40-44 years of age to perform regularly visit the gynecologist, while women aged 20-24

to 40% only once have examined. The majority held regular Pap tests. As for the information about cancer of the cervix, the vaccine for HPV and Pap tests, doctors are the main source of information.

The majority of women knew that cancer of the cervix is curable while 15% did not know. 4.6% had ever done Pap smear, and 5.5% were abnormal. 84.7 The women knew that the etiology of cancer of the cervix associated with HIV and sexual activity. 81% knew that the basis for prevention of cervical cancer is the Pap test. Most consider that cancer of the cervix is assigned over 50 deaths daily in Europe. 20% of women were aware of the existence of HPV-test, while The 82% had ever made such an inspection. 78% cost is a deterrent to make the vaccine. Insufficient information is highlighted as a key reason for refusal of staff vaccine, while fear of side effects for the child. The majority of women are receptive to vaccination, while the gynecologist gathers the confidence of the majority to carry it and follow the pediatrician. The majority would choose the vaccine even if not covered by insurance funds, and believes that the correlation of sexual relations and cancer of the cervix should be subject to informing boys and girls in school.

The study showed that the knowledge of health professionals on issues of prevention of cancer of the cervix lag compared with the new data.

Keywords: human papilloma virus (HPV), cervical cancer, vaccine, prevention and health professionals.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

- Πρόλογος

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....1

Ανθρώπινοι θηλωματοϊοί (HPV)

1.Εισαγωγικά στοιχεία.....	2
2.Εννοιολογική προσέγγιση του ιού HPV.....	4
3.Ιστορική αναδρομή.....	6
4.Επιδημιολογία στοιχεία.....	7
5.Το γονιδίωμα των HPV.....	9
6. Είσοδος του ιού ξενιστή.....	10
7.Τα στάδια της μόλυνσης.....	11
8.Προδιαθεσικοί παράγοντες για τη λοίμωξη από τον HPV	12
9.Η εξέλιξη προς το διηθητικό καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας.....	13
10. Παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.....	14
10.1.Κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο και κίνδυνος για καρκίνο τραχήλου μήτρας.....	14
10.2.Ορμονικοί και ανοσολογικοί παράγοντες για καρκίνο τραχήλου Μήτρας.....	14

10.3. Αριθμός τοκετών.....	15
----------------------------	----

10.4. Κάπνισμα και κίνδυνος για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.....	15
--	----

Πρόληψη

11. Κυτταρολογικές μέθοδοι ανεύρεσης των HPV.....	17
---	----

12. Εμβόλια κατά των HPV.....	19
-------------------------------	----

12.1. Διδύνανο ανασυνδυασμένο εμβόλιο.....	21
--	----

12.2. Τετραδύναμο ανασυνδυασμένο εμβόλιο.....	22
---	----

12.3. Η αναμενόμενη επίδραση των νέων εμβολίων.....	25
---	----

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	28
-----------------------------	-----------

13.Σκοπός της μελέτης.....	29
----------------------------	----

14.Υλικό-Μέθοδος.....	29
-----------------------	----

15.Στατιστική ανάλυση.....	30
----------------------------	----

16.Αποτελέσματα.....	30
----------------------	----

17.Συζήτηση.....	49
------------------	----

18.Συμπεράσματα.....	53
----------------------	----

19.Εισηγήσεις	54
---------------------	----

20.Βιβλιογραφία.....	55
----------------------	----

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.Εισαγωγικά στοιχεία

Οι ιοί των ανθρωπίνων θηλωμάτων είναι DNA-ιοί, γνωστοί διεθνώς ως HPV. Η μόλυνση των γεννητικών οργάνων από τους HPV είναι πολύ συχνή στις ηλικίες 18-30 ετών. Υπάρχουν περισσότεροι από 40 τύποι του HPV που μπορούν να μολύνουν τις γεννητικές περιοχές των ανδρών και γυναικών.¹ Όταν οι λοιμώξεις είναι κλινικά συμπτωματικές, οι βλάβες είναι μόλις ορατές βλατίδες ή οζίδια ή συρρέουσες μάζες που εμφανίζονται στην πρωκτογεννητική περιοχή ή στο βλεννογόνο του στόματος ή στο δέρμα και προκαλούνται από μόλυνση με ένα βλεννογόνο τύπο του HPV. Μόλις 1%-2% των ατόμων που έχουν μολυνθεί από τον HPV εμφανίζουν επισκοπικά ανιχνεύσιμες κλινικές βλάβες. Κονδυλώματα εμφανίζονται μέσα σε λίγες εβδομάδες ή μήνες μετά τη σεξουαλική επαφή με ένα μολυσμένο σύντροφο ακόμα και αν δεν έχει συμπτώματα των γεννητικών κονδυλωμάτων.^{2,3}

Από τις γυναίκες που μολύνθηκαν ένα ποσοστό θα εμφανίσει αργότερα προκαρκινικές αλλοιώσεις, που έχουν δυναμική μετεξέλιξη σε καρκίνο. Το συχνότερο όργανο στόχος είναι ο τράχηλος της μήτρας. Θεωρείται βέβαιο ότι οι ογκογόνοι τύποι των HPV αποτελούν αιτιολογικό παράγοντα για καρκινογένεση στον τράχηλο της μήτρας.⁴

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι νόσος που χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη κακοήθων καρκινικών κυττάρων στους ιστούς του τραχήλου της μήτρας. Ο καρκίνος του τραχήλου αναπτύσσεται συνήθως μετά από μακρύ χρονικό διάστημα εξέλιξης ιστολογικών μεταβολών στα κύτταρα του τραχήλου οι οποίες είναι γνωστές ως δυσπλασία. Στο σύνολό τους οδηγούν στην εμφάνιση μη φυσιολογικών κυττάρων στους ιστούς του τραχήλου. Προοδευτικά, τα καρκινικά κύτταρα αρχίζουν να αυξάνονται και να εξαπλώνονται σε μεγαλύτερο βάθος διήθησης μέσα στον τράχηλο και στις περιβάλλουσες ανατομικές δομές. Οι συχνότερες μορφές καρκίνου τραχήλου μήτρας είναι ο επιθηλιακός καρκίνος που αναπτύσσεται στο έξω μέρος του τραχήλου και το αδενοκαρκίνωμα που εμφανίζεται στο εσωτερικό μέρος του τραχηλικού καναλιού.⁵⁻⁸

Οι κακοήθεις όγκοι του πρωκτικού σωλήνα αντιστοιχούν στο 1,5% του συνόλου κακοήθων όγκων του πεπτικού σωλήνα. Αφορούν όγκους που ξεκινάνε από το δέρμα του πρωκτού γι' αυτό δεν περιγράφονται με τους

όγκους του υπόλοιπου πεπτικού σωλήνα που ξεκινούν στον βλεννογόνο του εντέρου και χαρακτηρίζονται ως αδενοκαρκινώματα.^{6,9}

Οι πιο πολύ καρκίνοι του πέους είναι του τύπου των πλακωδών κυττάρων που εξελίσσονται σε όγκους με κρούστα, συνήθως στην κεφαλή του πέους. Είναι συνηθισμένος σε άνδρες χαμηλών κοινωνικοοικονομικών ομάδων και σπάνιος στους άνδρες <25ετών. Η συχνότητα στους μαύρους είναι διπλάσια από ότι στους λευκούς.^{6,10}

Ο καρκίνος του αιδοίου αποτελεί το 5% επί συνόλου των διηθητικών καρκίνων του γυναικείου γεννητικού συστήματος. Πρόκειται για καρκίνο του επιθηλίου, που συνδέεται με τον ιό HPV. Ο αριθμός των γυναικών με προκαρκινικές αλλοιώσεις στο αιδοίο υπερτετραπλασιάστηκε μέσα στις τελευταίες δεκαετίες, με μεγαλύτερη αύξηση των κρουσμάτων στις γυναίκες των 40 ετών. Αν και οι προκαρκινικές αλλοιώσεις στο αιδοίο αυξάνονται, ο καρκίνος του αιδοίου παραμένει σπάνιος σε σύγκριση με τον καρκίνο του τραχήλου.^{6,11}

Επιδημιολογικά δεδομένα της δεκαετίας 2000-2010, καταδεικνύουν το σημαντικό ρόλο των ιών HPV και ιδιαίτερα των τύπων 16 και 18, στην εμφάνιση του καρκίνου του στόματος, ιδιαίτερα στις ηλικιακές ομάδες κάτω των 40 ετών. Η αυξημένη συσχέτιση αποδίδεται στη διασπορά και μετάδοση κυρίως του HPV 16 με στοματογεννητική επαφή σε σεξουαλικούς συντρόφους.¹²⁻¹⁵

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι στην πλειοψηφία των περιπτώσεων το ανοσολογικό σύστημα δεν επιτρέπει στον ιό να αναπτύξει φλεγμονή. Παραμένει η μόλυνση σε λανθάνουσα μορφή, για κάποιο χρονικό διάστημα. Στην περίπτωση αυτή δεν υπάρχει ενεργός πολλαπλασιασμός των ιικών σωματιδίων. Απλώς το ιικό DNA αναδιπλασιάζεται παράλληλα με τις κυτταρικές διαιρέσεις. Επομένως ο αριθμός των ιικών DNA παραμένει σταθερός και ανιχνεύεται μόνο με ιδιαίτερα ευαίσθητες μεθόδους.^{16,17}

Στην περίπτωση που δε λειτουργήσει σωστά το ανοσιακό σύστημα, η μόλυνση θα εξελιχθεί σε φλεγμονή παραγωγικού τύπου. Στην παραγωγική φλεγμονή είναι εφικτή η αναπαραγωγή του πλήρους ιικού σωματιδίου. Αν η μόλυνση έχει προκληθεί από ογκογόνους HPV και δεν λειτουργήσουν οι ογκοκατασταλτικοί μηχανισμοί του οργανισμού, έχουμε τη φλεγμονή μη παραγωγικού τύπου με εμφάνιση προκαρκινικών αλλοιώσεων.¹⁸⁻²⁰

Η καταστολή της μόλυνσης από τους HPV, βασίζεται κατά κύριο λόγο στην κυτταρική ανοσία. Αναπτύσσεται με βραδύ ρυθμό κάποιου βαθμού χυμική ανοσία, η οποία εξουδετερώνει τα σωματίδια του ιού και εμποδίζει τις επαναμολύνσεις και τις υποτροπές. Το αντιγονικό ερέθισμα για την ανάπτυξη χυμικής ανοσίας το δίνουν οι πρωτεΐνες της κάψας του ιικού σωματιδίου.²¹

Με βάση αυτών παρασκευάστηκαν εμβόλια που περιέχουν ανασυνδιασμένες πρωτεΐνες της κάψας των HPV. Τα εμβόλια αυτά έχουν προφυλακτικό ρόλο, αφού βελτιώνουν τα επίπεδα χυμικής ανοσίας του οργανισμού. Σύμφωνα με τα μέχρι στιγμής επιστημονικά δεδομένα, μπορούν να χορηγηθούν από την ηλικία των 9-26 ετών. Στη χώρα μας, συνιστάται το εμβόλιο με Υπουργική Απόφαση από το 2007, σε κορίτσια ηλικίας 12-15 ετών. Κυκλοφορούν δύο εμβόλια το διδύναμο και το τετραδύναμο. Και τα δύο περιέχουν τα ογκογόνα στελέχη 16 και 18. Το τετραδύναμο περιέχει επιπλέον δύο ακόμα τύπους ιών (6 και 11), που προστατεύουν από τη δράση των κονδυλωμάτων.²²

2. Εννοιολογική προσέγγιση του ιού HPV

Οι θηλωματοϊοί ανήκουν στην οικογένεια των Παπόβα ιών. Είναι μικροί, μη ελυτροφόροι ιοί, με διάμετρο 55nm. Περιέχουν δίκλωνο DNA σε κυκλική διάταξη, μήκους 8kb και μοριακό βάρος περίπου 5.2×10^6 daltons. Η πρωτεϊνική τους κάψα έχει εικοσαεδρική συμμετρία και αποτελείται από 72 καψομερίδια. Το γενετικό τους υλικό εξωτερικά περιβάλλεται από ιστόνες κυτταρικής προέλευσης και συναρμολογείται σε νουκλεοσώματα που του δίνουν τη μορφή μικρού χρωμοσώματος, χαρακτηριστικό για την οικογένειά τους.²³

Παρουσιάζουν μεγάλη ειδικότητα ως προς τον ξενιστή και πολλαπλασιάζονται στα επιθηλιακά κύτταρα του δέρματος και των βλεννογόνων. Προκαλούν λοιμώξεις παροδικές, ορισμένες φορές ασυμπτωματικές ή και χρόνιες, ενώ μπορούν να υπάρχουν στο κύτταρο-ξενιστή υπό τη μορφή επισώματος ή και ενσωματωμένοι στο γονιδίωμά του. Έχουν την ικανότητα να προκαλούν καλοήθεις νεοπλασίες στο δέρμα, όπως θηλώματα, μυρμηγκιές, ακροχορδόνες, κονδυλώματα, καθώς επίσης προκαρκινικές και καρκινικές βλάβες στους ιστούς που μολύνουν. Ενοχοποιούνται για κακοήθειες στο δέρμα και στους βλεννογόνους της πρωκτογεννητικής περιοχής, του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και του πεπτικού.^{11,13,24}

Η παραγωγική μόλυνση κυττάρων από θηλωματοϊούς, χωρίζεται σε πρώιμα και όψιμα στάδια. Τα στάδια αυτά σχετίζονται με τον βαθμό διαφοροποίησης του επιθηλίου.²³

Μέχρι σήμερα έχουν απομονωθεί πάνω από 100 γονότυπους των HPV, 40 από τους οποίους προκαλούν μόλυνση στην πρωκτογεννητική περιοχή²⁵. Οι HPV, διακρίνονται σε υψηλού κινδύνου και χαμηλού κινδύνου με βάση την εμπλοκή τους στην καρκινογένεση.⁶ Οι υψηλού κινδύνου τύποι είναι οι 16,18,26,31,33,34,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68,73,82 και

μπορούν να προκαλέσουν καρκίνο. Οι τύποι 16 και 18 είναι υπεύθυνοι για το 70% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας.^{4,6} Οι γονότυποι χαμηλού κινδύνου είναι 2,6,7,8,11,40,42,43,44,54,55,57,61,70,72,81 και προκαλούν καρκίνο εξαιρετικά σπάνια, μπορούν όμως να προκαλέσουν χαμηλού βαθμού αλλοιώσεις στα κύτταρα του τραχήλου της μήτρας που δεν διαφέρουν από αυτές που προκαλούνται από τους γονότυπους. Μεταξύ των γονοτύπων χαμηλού κινδύνου, οι τύποι 6 και 11 ενοχοποιούνται για το 90% των κονδυλωμάτων της πρωκτογεννητικής περιοχής. (Άλλες βλάβες που προκαλούνται από τους γονότυπους χαμηλού κινδύνου είναι τα γιγαντιαία κονδυλώματα και η αναπνευστική θηλωμάτωση.^{26,27}

Η μετάδοση του ιού επιτελείται κατά κύριο λόγο, όχι όμως αποκλειστικά, με τη σεξουαλική επαφή.²⁸ Ο ιός προσβάλλει τα επιθήλια ή το δέρμα της γεννητικής περιοχής μετά από μικροτραυματισμούς των ιστών αυτών που επισυμβαίνουν συνήθως κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής.^{29,30} Η σωστή και συνεπής χρήση προφυλακτικών μπορεί να μειώσει τη μετάδοση του ιού HPV μεταξύ σεξουαλικών συντρόφων. Τα προφυλακτικά δεν προστατεύουν πλήρως από τον ιό επειδή οι περιοχές γύρω από τα γεννητικά όργανα δεν καλύπτονται, εκθέτοντας αυτές τις περιοχές στο δέρμα του μολυσμένου ατόμου.^{31,32}

Ανίχνευση του ιού έχει πιστοποιηθεί και στο δημιουργούμενο καπνό κατά την καταστροφή των HPV- αλλοιώσεων, καθώς και σε εσώρουχα και άλλα αντικείμενα. Δεν έχει αποδειχθεί ότι ο ιός μπορεί να μεταδοθεί μέσω αντικειμένων.^{33,34}

Η μετάδοση του ιού μέσω στοματικής σεξουαλικής επαφής είναι δυνατή, αν και η πιθανότητα είναι μικρή. Το ποσοστό ανίχνευσης του ιού σε υγιή βλεννογόνο του στόματος ποικίλει από 0%-20%.^{13,25}

Η κάθετη μετάδοση του ιού κατά τον τοκετό από την έγκυο μητέρα με HPV- μόλυνση του γεννητικού σωλήνα στο νεογνό, είναι δυνατή. Η μετάδοση αυτή αφορά κατά κανόνα στα χαμηλού κινδύνου στελέχη του ιού και στις μητέρες με εκδήλωση κονδυλωματωδών αλλοιώσεων και όχι στις μητέρες με προκαρκινικές αλλοιώσεις του τραχηλικού επιθηλίου. Θεωρείται ότι ο κίνδυνος μετάδοσης του ιού στο παιδί και εμφάνισης στη συνέχεια της νεογνικής/βρεφικής λαρυγγικής θηλωμάτωσης είναι πάρα πολύ μικρός και δεν υπερβαίνει το 1/4000 σε μητέρες, οι οποίες εμφανίζουν κλινικά μεμονωμένα κονδυλώματα κατά το χρόνο του τοκετού ή κατά το προηγούμενο εξάμηνο.²⁶

3. Ιστορική αναδρομή

Τα οξυτενή κονδυλώματα είναι γνωστά από την αρχαία Ελλάδα και τη Ρώμη. Ο όρος κονδύλωμα χρησιμοποιήθηκε για να περιγράψει τις αποκραμβοειδείς εκβλαστήσεις που εντοπίζονται στην περιοχή των γεννητικών οργάνων και που μοιάζουν με όζους φυτών που προκαλούνται από τον ιό HPV, καθώς και αλλοιώσεις που προκαλούνται από την σύφιλη (condyloma latum: πλατύ κονδύλωμα ή συφιλιδική πλάκα).

Οι αρχαίοι Έλληνες και Ρωμαίοι είχαν συσχετίσει τα κονδυλώματα με τη σεξουαλική σχέση και μάλιστα είχαν παρατηρήσει μια αυξημένη συχνότητα εμφάνισής τους σε ομοφυλόφιλους άνδρες. Η συσχέτιση της σύφιλης με τα πλατέα κονδυλώματα κατά το 16^ο αιώνα οδήγησε στο λανθασμένο συσχετισμό των οξυτενών κονδυλωμάτων με τη σύφιλη και τη γονόρροια, άποψη που επικράτησε μέχρι τα τέλη του 19^{ου} αιώνα. Ο Κέλσιος (1^{ος} αιώνας μ.Χ), περιέγραψε με ακρίβεια κονδυλώματα πέους σχετίζοντας απόλυτα την πάθηση με τη συνουσία.

Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα παρατηρήθηκε η ομοιότητα μεταξύ των ακροχορδώνων του δέρματος και των γεννητικών κονδυλωμάτων ώστε αμφισβητήθηκε η αφοροδίσια φύση τους. Στα τέλη της δεκαετίας του '40 σε κρατούμενους εθελοντές, έγινε ένεση εκχυλισμάτων από οξυτενή κονδυλώματα με αποτέλεσμα ανάπτυξη ακροχορδώνων στα σημεία της ένεσης, εκτός των γεννητικών οργάνων, γεγονός που επιβεβαίωσε την μεταδοτικότητά τους. Η αφοροδίσια φύση των κονδυλωμάτων επιβεβαιώθηκε όταν μετά την επιστροφή των στρατιωτών από τον πόλεμο της Κορέας σημειώθηκε ραγδαία αύξηση εμφάνισης κονδυλωμάτων του αιδοίου στις συζύγους των στρατιωτών, καθώς και αύξησή τους στους άνδρες.

Στα τέλη της δεκαετίας του '60 αναγνωρίστηκαν τμήματα με τη βοήθεια των ηλεκτρονικών μικροσκοπίων τόσο σε ακροχόνδωνες του δέρματος, όσο και στα οξυτενή κονδυλώματα. Τελικά ο ιός που ενοχοποιήθηκε και για τους δύο αυτούς τύπους αλλοιώσεων ήταν ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων.

Μία από τις πρώιμες μελέτες στην γυναικολογική ογκολογία ήταν η μελέτη που δημοσίευσε ο Stern-Rigoni το 1842. Παρατήρησε ότι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας παρουσιαζόταν σε παντρεμένες γυναίκες ενώ ήταν απών σε μη σεξουαλικά ενεργείς γυναίκες, όπως οι καθολικές μοναχές. Άλλες μελέτες παρατήρησαν ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης του καρκίνου ήταν ευθέως ανάλογος με τον αριθμό των σεξουαλικών συντρόφων των γυναικών.

Με την ανάπτυξη της κυτταρολογίας στην Αμερική και της κολποσκοπησης στην Γερμανία, έγινε γνωστό ότι ο καρκίνος του τραχήλου είναι η τελική εξέλιξη μιας σειράς κυτταρολογικών και κολποσκοπικών αλλαγών. Αυτές αρχίζουν από απλές κυτταρικές αλλοιώσεις και καταλήγουν σε διάφορους βαθμούς δυσπλασίας, κυτταρική ατυπία και τέλος καρκίνωμα.

Το 1976 οι Meisels, ανακάλυψαν τον ιό του ανθρώπινου θηλώματος στους πυρήνες κοιλοκυττάρων και διαπλαστικών κυττάρων από τον τράχηλο. Οι παρατηρήσεις αργότερα επιβεβαιώθηκαν από πλήθος ερευνητών και ο zur Hausen κατέληξε ότι ο ιός του Ανθρώπινου Θηλώματος ήταν ο αιτιολογικός παράγοντας για τον καρκίνο του τραχήλου. Με τη χρήση ηλεκτρονικών μικροσκοπίων και την ανάλυση αντισωμάτων ενάντια στο καψίδιο του ιού, πολλοί ερευνητές μπόρεσαν να ανιχνεύσουν τον ιό HPV σε δείγματα τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας. Ο Walboomers, επανεξετάζοντας ιστολογικά δείγματα από ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες από προηγούμενες μελέτες, με τεχνικές ανίχνευσης DNA, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το 99% των καρκίνων του τραχήλου περιέχουν τον ιό του Ανθρώπινου Θηλώματος. Αυτές οι παρατηρήσεις οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι ο ιός του Ανθρώπινου Θηλώματος είναι η κύρια γενεσιουργός αιτία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.³⁵

4. Επιδημιολογικά στοιχεία

Με βάση τα στοιχεία του Centre of Disease Control (CDC) των ΗΠΑ, περίπου 6,2 εκατομμύρια άτομα μολύνονται με HPV στις Ηνωμένες Πολιτείες κάθε έτος. Περίπου το 50% των σεξουαλικά ενεργών ενηλίκων στις ΗΠΑ, έχουν κονδυλώματα γεννητικών οργάνων. Το 15% του ενήλικου αμερικάνικου πληθυσμού (20 εκατομμύρια άνθρωποι) είναι θετικοί για HPV DNA στην πρωκτογεννητική περιοχή.¹¹

Στις ΗΠΑ, μελέτη σε δείγμα 1.921 γυναικών, έδειξε ότι, ο επιπολασμός της HPV-λοίμωξης ήταν 26,8%, με μεγαλύτερο ποσοστό 44,8% στις ηλικίες 20-24 ετών.³⁶

Η συχνότητα της HPV λοίμωξης είναι πολύ υψηλή και στις χώρες της Ευρώπης. Υπολογίζεται ότι 9 στις 10 γυναίκες έρχονται σε επαφή με τον ιό HPV στη διάρκεια της ζωής τους.³⁷

Όσον αφορά την Ελλάδα εθνικές μελέτες δείχνουν ότι το 50%-70% των Ελληνίδων γυναικών που προσέρχονται στα νοσοκομεία της χώρας για έλεγχο με τεστ Παπανικολάου, είναι θετικές στον ιό HPV, ενώ ο ιός εντοπίζεται στο 75% των παθολογικών τραχηλικών δειγμάτων των

γυναικών που υποβάλλονται σε εξέταση κατά Παπανικολάου. Στην Ελλάδα οι πιο συχνοί καρκινικοί τύποι του ιού είναι οι 16,18 και οι πιο συχνοί καλοήθεις είναι οι 6 και 11.³⁸

Σε Ογκολογικό Νοσοκομείο των Αθηνών που έγινε μελέτη με συμμετοχή 1.636 γυναικών, ηλικίας 18-48 ετών, βρέθηκε ότι ο επιπολασμός της HPV-λοίμωξης ήταν, 75,4% σε γυναίκες με παθολογικά κυτταρολογικά ευρήματα και 24,6% σε γυναίκες χωρίς παθολογικά κυτταρολογικά ευρήματα.³⁹ Τα αποτελέσματα μελέτης, σε δείγμα 1.296 γυναικών, που προσήλθαν στα εξωτερικά ιατρεία έξι γυναικολογικών κλινικών στη Β. Ελλάδα, έδειξαν ότι ο επιπολασμός του HPV ήταν 2,5%.⁴⁰

Σύμφωνα με αποτελέσματα πολυκεντρικής μελέτης 11 χωρών, (Νιγηρία, Ινδία, Βιετνάμ, Ταϊλάνδη, Κορέα, Κολομβία, Αργεντινή, Χιλή, Ολλανδία, Ιταλία και Ισπανία), ο επιπολασμός της HPV- λοίμωξης, ήταν μεγαλύτερος στη Νιγηρία (25,6%) και μικρότερος στην Ισπανία (1,4%).⁴¹

Υπάρχουν περίπου 40 τύποι του ιού HPV που μπορούν να μολύνουν τις γεννητικές περιοχές ανδρών και γυναικών. Οι περισσότεροι τύποι του ιού HPV δεν προκαλούν συμπτώματα και φεύγουν από μόνοι τους. Κάποια είδη μπορούν να προκαλέσουν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας στις γυναίκες και άλλες λιγότερο συνηθισμένες μορφές καρκίνου, όπως ο καρκίνος του πρωκτού, του πέους, του κόλπου, του αιδοίου και του στοματοφάρυγγα.⁴²

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, είναι ο τρίτος σε συχνότητα εμφάνισης καρκίνος στις γυναίκες και η τέταρτη σε σειρά αιτία θανάτου από γυναικολογικό καρκίνο στον κόσμο. Η επίπτωσή του διαφέρει σημαντικά από χώρα σε χώρα. Εκτιμάται ότι επηρεάζει περίπου 500.000 γυναίκες κάθε χρόνο, από τις οποίες 80% ζουν στις αναπτυσσόμενες χώρες.⁴³ Κάθε χρόνο, περίπου 12.000 γυναίκες διαγιγνώσκονται με καρκίνο του τραχήλου και 4.000 πεθαίνουν από αυτή την ασθένεια στις ΗΠΑ. Παγκοσμίως οι θάνατοι από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είναι 270.000.⁴⁴ Το ποσοστό είναι μεγαλύτερο στις περιοχές όπου ο έλεγχος με Pap-test και η θεραπεία δεν είναι άμεσα διαθέσιμα. Τα υψηλότερα ποσοστά καρκίνου παρατηρούνται σε περιοχές της Κεντρικής Αφρικής και της Κεντρικής και Νότιας Αμερικής, όπου η επίπτωση ξεπερνά τις 45 περιπτώσεις / 100.000 γυναίκες κάθε χρόνο. Για παράδειγμα, κάθε χρόνο πεθαίνουν από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας 890 γυναίκες στη Μ. Βρετανία, 1.100 στην Γαλλία, 8.286 στην Βραζιλία, 25.560 στην Κίνα.⁴⁵

Η πιο συχνή μορφή διηθητικού τραχηλικού καρκινώματος είναι τα πλακώδη καρκινώματα, τα οποία αφορούν στο 75%-90% των περιπτώσεων, ενώ το 15%-20% αφορά σε αδενοκαρκινώματα, η συχνότητα των οποίων αυξάνει σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Άλλοι λιγότερο συχνοί τύποι είναι τα αδenoπλακώδη καρκινώματα, τα

νευροενδοκρινικά, το ελαχίστης αποκλίσεως αδενοκαρκίνωμα και το καρκίνωμα μεσονεφρικών πόρων.⁴⁶

Η επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ποικίλλει σημαντικά στην Ευρωπαϊκή Ένωση με υψηλό ποσοστό εμφάνισης σε γυναίκες ηλικίας 30-40 ετών. Ιδιαίτερα ανησυχητικά στοιχεία εμφανίζουν υψηλό ποσοστό προκαρκινικών αλλοιώσεων τραχήλου, αιδοίου, κόλπου σε νεαρές γυναίκες ηλικίας 19-27 ετών.⁴⁷

Σε μελέτη που έγινε στις χώρες της Βαλτικής και της Νοτιοανατολικής Ευρώπης, προέκυψε αύξηση της συχνότητας του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στη Λιθουανία, Βουλγαρία, Ρουμανία και αύξηση της θνησιμότητας στη Λετονία, τη Λιθουανία, τη Βουλγαρία και Ρουμανία. Στην Εσθονία τα ποσοστά ήταν σταθερά. Τα αποτελέσματα έδειξαν αύξηση της έκθεσης σε επαφή με τον HPV και απουσία αποτελεσματικών προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου.^{48,49}

Στην Ινδία ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι η κύρια αιτία θανάτου μεταξύ των γυναικών. Κάθε χρόνο πεθαίνουν 74.118 γυναίκες. Η HPV λοίμωξη με τους υψηλού κινδύνου γονότυπους 16 και 18 είναι ο αιτιολογικός παράγοντας του καρκίνου του τραχήλου.⁵⁰

Μελέτες έδειξαν ότι η ογκογόνος επίδραση του ιού αφορά και άλλους βλενογόννους. Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων προδιαθέτει θετικά στην εμφάνιση καρκινώματος και ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του αιδοίου, του πρωκτού, του πέους και του κόλπου.⁵¹

5. Το γονιδίωμα των HPV

Χαρτογράφηση του γονιδιώματος του ιού HPV: Ε γονίδια της πρώιμης περιοχής, L γονίδια της όψιμης περιοχής, URR μη κωδικοποιούσα περιοχή. Το γονιδίωμα των HPV αποτελείται από τρεις περιοχές. Την πρώιμη περιοχή που συμβολίζεται με Ε, την όψιμη L και μία μη κωδικοποιούσα περιοχή –URR ή NCR ή LCR.

Η πρώιμη είναι η μεγαλύτερη περιοχή καθώς καλύπτει το 45% του HPV γονιδιώματος. Η όψιμη περιοχή καλύπτει το 40% του ιικού γονιδιώματος.

Οι HPV ανήκουν στην οικογένεια των DNA ιών. Το γονιδίωμα τους κωδικοποιεί 8 πρωτεΐνες: 2 δομικές πρωτεΐνες, τις L1 και L2, που σχηματίζουν το καψίδιο των ιών και μερικές μη-δομικές πρωτεΐνες, που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον κύκλο ζωής των ιών. Σ' αυτές ανήκουν οι πρωτεΐνες E1 και E2 που είναι υπεύθυνες για τον

αναδιπλασιασμό του ιικού DNA και η πρωτεΐνη E4, που φαίνεται πως βοηθά τους ιούς να απελευθερώνεται από τα κύτταρα που μολύνουν.

Τα γονίδια E6 και E7 των γονότυπων υψηλού κινδύνου κωδικοποιούν πρωτεΐνες που είναι ικανές να καθιστούν τα επιθηλιακά κύτταρα άφθαρτα, γι' αυτό πιστεύεται πως παίζουν καίριο ρόλο στην έναρξη της διαδικασίας της ογκογένεσης. Οι πρωτεΐνες αυτές παρεμβαίνουν στη φυσιολογική λειτουργία των ογκοκατασταλτικών γονιδίων, τροποποιώντας τον καθορισμένο γονιδιακό τους ρόλο.⁵²

6. Η είσοδος του ιού στον ξενιστή

Η μετάδοση του ιού μπορεί να λάβει χώρα κατά διάφορους τρόπους, αλλά πάντοτε είναι απαραίτητη η ύπαρξη μικροεκδορών ή η λύση της επιφάνειας του δέρματος. Οποιοδήποτε μικροτραύμα ή διάβρωση των επιφανειακών στιβάδων του επιθηλίου είναι ικανά να καταστήσουν τη βασική στιβάδα ευάλωτη στους HPV, με αποτέλεσμα να προκαλείται μόλυνση. Η βασική στιβάδα αποτελεί την κύρια θέση εγκατάστασης της λοίμωξης. Τα μολυσμένα επιθηλιακά κύτταρα διαιρούνται στη βασική στιβάδα, ενώ άλλα μετακινούνται προς τις ανώτερες στιβάδες και διαφοροποιούνται σε μορφολογικές αλλοιώσεις στο επιθήλιο, συμπεριλαμβανομένης της θηλωμάτωσης, της παρακεράτωσης και της κοίλοκυτάρωσης.³⁰

Συνεπώς, μέσω των εκδορών, ο ιός εισέρχεται στα βασικά κύτταρα, όπου γίνεται η σύνδεσή του στο κατάλληλους υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας. Από τις μέχρι στιγμής έρευνες πιθανοί υποδοχείς θεωρούνται σύμπλοκα της οικογένειας της α_6 ιντεγκρίνης και της ηπαρίνης. Ο ιός μπορεί να παραμείνει μέσα στο κύτταρο-ξενιστή ως επίσωμα, δηλαδή ως ελεύθερος εξωχρωμοσωμικός σχηματισμός, μπορεί όμως και να ενσωματωθεί στο γονιδίωμα του ξενιστή. Η διαδικασία της ενσωμάτωσης θεωρείται σημαντικό βήμα στην καρκινογένεση αφού είναι υπεύθυνη για τις αλλαγές στην έκφραση τόσο του ιού, όσο και του ίδιου του κυττάρου-ξενιστή.²⁵

Ο αναδιπλασιασμός του ιού είναι άρρηκτα συνδεδεμένος με το πρόγραμμα διαφοροποίησης των επιθηλιακών κυττάρων. Τα ιικά σωματίδια παράγονται μόνο στα πλήρως διαφοροποιημένα κύτταρα και τελικά αποβάλλονται. Επιδρώντας μόνο στα βασικά κύτταρα και εκτελώντας τον ιικό πολλαπλασιασμό μόνο σε πλήρως διαφοροποιημένα κύτταρα, οι HPVς αποφεύγουν το ανοσολογικό σύστημα του ξενιστή.⁵⁴

Οι HPV λοιμώξεις είναι συνήθως παροδικές και στις περισσότερες γυναίκες λύνονται σε διάστημα λιγότερο από 2 χρόνια.⁵ Η επίμονη παρουσία τους συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου.⁵⁴

Πολλά άτομα μολύνονται από τον ιό χωρίς να νοσούν, όπως και από τα άτομα που μολύνονται και εμφανίζουν ελαφρές κυτταρικές αλλοιώσεις ελάχιστα είναι αυτά που κινδυνεύουν να νοσήσουν από ενδοεπιθηλιακό ή διηθητικό καρκίνο.⁵⁴ Κατά συνέπεια, φαίνεται ότι υπάρχουν και άλλοι «εξωγενείς» παράγοντες που σχετίζονται με τον κίνδυνο καρκινογένεσης στον τράχηλο της μήτρας. Παράγοντες που μειώνουν την αποτελεσματικότητα της ανοσιακής απάντησης του οργανισμού στην ιογενή προσβολή, όπως η συγγενής ή επίκτητη ανοσοανεπάρκεια, σοβαρές αυτοάνοσες νόσοι, η λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, το κάπνισμα, η πλημμελής διατροφή, κ.ά., φαίνεται ότι αυξάνουν τον κίνδυνο καρκινογένεσης στον τράχηλο της μήτρας, ενώ παράλληλα διάφοροι κληρονομούμενοι γενετικοί παράγοντες, όπως ιδιαίτεροι HLA-γενότυποι και ορισμένοι πολυμορφισμοί σε καθοριστικά γονίδια διερευνώνται ως προς την αυξημένη εμφάνισή τους σε άτομα που εμφανίζουν νεοπλασματικές αλλοιώσεις στον τράχηλο της μήτρας.³⁸

Είναι πιθανό σε κάποια φάση, η μόλυνση να εξελιχθεί προς υποκλινική φλεγμονή, για να κατασταλεί στη συνέχεια από το ανοσιακό σύστημα και να μεταπέσει σε λανθάνουσα.²³

7. Τα στάδια της μόλυνσης

1) Φάση επώασης (Incubation phase): Μετά την είσοδο του ιού στα κύτταρα του επιθηλίου μέσω της κυτταρικής μεμβράνης, το γονιδίωμα του HPV μεταφέρεται στον πυρήνα τους, χωρίς όμως να ενσωματώνεται στα χρωμοσώματά του (επισωματικό). Η φάση αυτή διαρκεί από 6 εβδομάδες έως 8 μήνες, χαρακτηρίζεται από εξάπλωση της μόλυνσης σε μεγάλες επιφάνειες του επιθηλίου του κατώτερου γεννητικού συστήματος, που έχει ως συνέπεια μία αρχικά σταθερή φλεγμονή του επιθηλίου.

2) Φάση ενεργούς έκφρασης (Active expression phase): Η περαιτέρω εξέλιξη της μόλυνσης παρατηρείται κυρίως σε άτομα ευαίσθητα από ανοσολογική άποψη. Στην περίπτωση αυτή ο ιός εισέρχεται στα κύτταρα της βασικής στοιβάδας, επιφέροντας υπερπλασία της στοιβάδας αυτής. Τα κύτταρα της βασικής στοιβάδας, διαφοροποιημένα και ωριμάζοντας, ανέρχονται προς τις επιφανειακές στοιβάδες, μεταφέροντας τη μόλυνση και στις υπόλοιπες στοιβάδες του επιθηλίου, όπου

παρουσιάζεται κοιλοκυτταρική ατυπία ή άλλα χαρακτηριστικά σημάδια της φλεγμονής ενώ παράλληλα δημιουργείται υπερπλασία του επιθηλίου και των αγγείων του στρώματος, με συνέπεια την εμφάνιση κλινικών ή υποκλινικών αλλοιώσεων. Εάν είναι πιο έκδηλες οι μεταβολές στο επιθήλιο, τότε εμφανίζονται υποκλινικές αλλοιώσεις γνωστές ως λεκάζουσες αλλοιώσεις, οι οποίες αναγνωρίζονται μετά την εμβροχή με διάλυμα οξικού οξέος 5%.

3) Φάση εξισορρόπησης (Host containment phase):

Περίπου ένα εξάμηνο μετά την προσβολή από τον ιό, ο οργανισμός αντιδρά ανοσολογικά αντιρροπώντας τη δραστηριότητα του HPV, με αποτέλεσμα να μην εμφανίζονται νέες αλλοιώσεις ή να επιβραδυνθεί, έστω, ο ρυθμός εμφάνισής τους. Η ανοσολογική απάντηση του οργανισμού έχει αποτέλεσμα την αυτόματη υποχώρηση κονδυλωμάτων στο 20% περίπου των περιπτώσεων. Επειδή οι γνώσεις μας για τη δράση του ανοσολογικού μηχανισμού υπολείπονται, η θεραπευτική επέμβαση στην οποία μπορούμε να προβούμε περιορίζεται σε επανειλημμένες καταστροφές ή χειρουργικές αφαιρέσεις των αλλοιώσεων, μέχρι να ενεργοποιηθεί το αμυντικό σύστημα του οργανισμού και να αντιδράσει στη δραστηριότητα του ιού.

4) Απώτερη φάση (Late phase): ορίζεται χρονικά περίπου εννέα_μήνες μετά την εμφάνιση της πρώτης αλλοίωσης. Οι ασθενείς χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, άλλες από αυτές παραμένουν σε διαρκή ύφεση και θεωρείται ότι θεραπεύτηκαν αν και το DNA του ιού είναι δυνατό να ανιχνεύεται στους ιστούς τους επί χρόνια και άλλες υποτροπιάζουν ή συνεχίζουν να βρίσκονται στη φάση της ενεργούς έκφρασης και συνιστούν την ομάδα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση νεοπλασιών.²³

8. Προδιαθεσικοί παράγοντες για τη λοίμωξη από τον HPV

Η λοίμωξη από τον HPV βρέθηκε ότι, σχετίζεται με διάφορους παράγοντες που έχουν να κάνουν με τη σεξουαλική συμπεριφορά του ατόμου και τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα.² Σημασία έχουν η ηλικία έναρξης της σεξουαλικής δραστηριότητας, ο αριθμός των συντρόφων, το κάπνισμα, η κατάχρηση του αλκοόλ, η κακή διατροφή, η πλημμελής σωματική υγιεινή, η λήψη αντισυλληπτικών, ιστορικό άλλων σεξουαλικών μεταδιδόμενων νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένων του ιού HIV και του ιού του απλού έρπητα.^{55,56} Μελέτη σε τυχαίο δείγμα γυναικών στο νομό Αττικής με ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία τραχήλου CIN 3, το 70,3%

των ασθενών ανέφεραν προηγούμενο ιστορικό με έρπητα γεννητικών οργάνων (HSV-2).⁵⁷

9. Η εξέλιξη προς το διηθητικό καρκίνωμα

Η επίμονη λοίμωξη του τραχήλου της μήτρας από ογκογόνο HPV τύπο, κυρίως από τους HPV16 και HPV18, αποτελεί τον πιο σπουδαίο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση υψηλού βαθμού δυσπλασίας, η οποία θεωρείται προκαρκινική βλάβη.⁵ Η λοίμωξη από τους HPV τύπους υψηλού κινδύνου, ιδίως τον HPV16, μπορεί να οδηγήσει στην πρόκληση καλοήθους κονδυλωματώδους βλάβης, δυσπλασίας χαμηλού βαθμού, μερικές φορές όμως σε πρώιμη υψηλού βαθμού δυσπλασία. Ο μέσος όρος των ετών που απαιτούνται για να φτάσει μια βλάβη να εξελιχτεί σε δυσπλασία υψηλού βαθμού είναι τα 7-10 έτη από τη λοίμωξη. Το *in situ* καρκίνωμα είναι το αποτέλεσμα της συνδυασμένης επίδρασης της έκφρασης των γονιδίων E6 και E7 του ιού αφενός, και της ενσωμάτωσης του ιικού DNA στο DNA του ξενιστή αφετέρου.⁵⁸ Οι καρκινογόνοι ιοί, όπως ονομάζονται προκαλούν με την ενσωμάτωσή τους στο DNA του ξενιστή μια καταιγίδα μοριακών διαταραχών, που τελικά καταλήγουν στη νεοπλασματική εκτροπή του κυττάρου. Πρόκειται για μια αναχαίτηση της δράσης των ογκοκατασταλτικών γονιδίων p53 και Rb, η οποία οδηγεί σε μείωση του φυσιολογικού κυτταρικού θανάτου, σε ακύρωση της διακοπής του κυτταρικού κύκλου και τέλος σε μη ελεγχόμενο κυτταρικό πολλαπλασιασμό.⁵⁴

Οι προ-διηθητικές αλλοιώσεις του πλακώδους επιθηλίου που αναπτύσσονται ως αποτέλεσμα της HPV προσβολής ονομάζονται δυσπλασίες ή ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες (cervical intraepithelial neoplasia- CIN) και διακρίνονται μορφολογικά σε τρεις βαθμούς (CIN 1,2 και 3), ανάλογα με το πάχος του επιθηλίου που καταλαμβάνεται από άωρα κύτταρα. Το διηθητικό καρκίνωμα συνιστά το τελευταίο στάδιο στη διαδικασία εξαλλαγής και υποδηλώνει πως έχει συμβεί ρήξη του φραγμού της βασικής μεμβράνης του επιθηλίου.⁵⁹

Ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος με το δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67 και με το αντίσωμα p16 συμβάλλει σημαντικά στην ορθότερη παθολογοανατομική διάγνωση, αλλά και στη διαπίστωση μίας μόλυνσης με υψηλής επικινδυνότητας ιό. Επιπλέον η ανοσοϊστοχημική μελέτη της

έκφρασης της L1 καψιδικής πρωτεΐνης του HPV ιού φαίνεται ότι δίνει σημαντικές πληροφορίες αναφορικά με την πιθανότητα ή όχι εξέλιξης των περιπτώσεων ελαφράς δυσπλασίας-CIN1.^{60,61}

Εκείνο που είναι σημαντικό να επισημανθεί είναι ότι η μόλυνση από τους υψηλού κινδύνου HPV δε σημαίνει απαραίτητα και ανάπτυξη διηθητικού καρκινώματος. Ακόμα και μετά από μια τέτοια λοίμωξη μπορεί να ακολουθήσει αυτόματη υποστροφή των βλαβών σε διάστημα 1-2 ετών, χωρίς την εμφάνιση μακροπρόθεσμων επιπτώσεων. Για τις περιπτώσεις εκείνες που εξελίσσονται, η πρώτη μικροσκοπική αναγνώριση σοβαρής δυσπλασίας-CIN3, μπορεί να απαιτήσει διάστημα πέντε έως δέκα χρόνια. Φαίνεται ότι το αντίστοιχο διάστημα χρειάζεται και η μετάπτωση σε διηθητικό καρκίνωμα.⁶² Διαφαίνεται, κατ' αυτό τον τρόπο, ότι για την ογκογένεση διαδραματίζουν ρόλο και άλλοι παράγοντες, από τους οποίους μέχρι σήμερα έχει επιβεβαιωθεί μόνο το κάπνισμα.⁵⁶

10. Παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας

Η ηλικία της πρώτης σεξουαλικής επαφής, ο συνολικός αριθμός συντρόφων, το χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, ο αριθμός παιδιών, η πρώιμη ηλικία της γυναίκας κατά τον πρώτο τοκετό, η χρήση αντισυλληπτικών και το θετικό οικογενειακό ιστορικό, αυξάνουν τον κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου.³⁸ Χαμηλότερος κίνδυνος καταγράφηκε για τις συντρόφους ανδρών που έχουν υποστεί περιτομή.⁶³

10.1. Κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο και κίνδυνος για καρκίνο τραχήλου της μήτρας

Οι γυναίκες που ζουν στις πιο φτωχές περιοχές έχουν τριπλάσιο κίνδυνο σε σχέση με αυτές που ζουν σε λιγότερο φτωχές.^{64,65} Ο ίδιος κίνδυνος παρατηρείται και με την κοινωνική ομάδα που ανήκουν οι γυναίκες, με αυξημένη επίπτωση σε αυτές χαμηλού κοινωνικού επιπέδου που ασκούν κυρίως χειρονακτικές εργασίες.

10.2. Ορμονικοί και ανοσολογικοί παράγοντες για καρκίνο τραχήλου μήτρας

Η σχέση μεταξύ αντισυλληπτικών δισκίων και του καρκίνου της μήτρας επιπλέκεται από τις διαφορές στη σεξουαλική συμπεριφορά.^{60,66} Μετα-

ανάλυση έδειξε διπλάσιο κίνδυνο για καρκίνο τραχήλου από πλακώδες αλλά και από αδενοκαρκίνωμα, σε γυναίκες που έκαναν χρήση αντισυλληπτικών για δέκα και παραπάνω χρόνια.⁶⁰ Ο κίνδυνος ήταν μικρότερος όταν το χρονικό διάστημα χρήσης ήταν μικρότερο.⁶⁷ Ο κίνδυνος αυτός είναι ανατρέψιμος και επανέρχεται στα επίπεδα των μη χρηστών μετά από δέκα χρόνια.⁶⁸

Στη σχέση της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης με τον καρκίνο στο τράχηλο, δεν φαίνεται μέχρι στιγμής να υπάρχουν ξεκάθαρα συμπεράσματα.⁶⁹

10.3. Αριθμός τοκετών

Ο αριθμός τοκετών φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου από πλακώδες επιθήλιο, αλλά όχι από αδενικό. Η πρώιμη ηλικία της γυναίκας στο διάστημα του πρώτου τοκετού δείχνει να αποτελεί παράγοντα κινδύνου και για τους δύο ιστολογικούς τύπους.⁷⁰

Η μελέτη του ογκοκατασταλτικού γονιδίου Fragile Histidine triad putative tumour suppressor gene, μεταξύ υγιών γυναικών και άλλων με προδιηθητική και διηθητική νόσο, βρέθηκε ότι οι γυναίκες με δύο ή περισσότερα παιδιά ή καπνίστριες εμφάνιζαν μεγαλύτερο κίνδυνο για κακοήθεια σε μικρότερη ηλικία όταν ήταν ετεροζυγώτες στο C και T του γονιδίου.⁷¹

10.4.Κάπνισμα και κίνδυνος για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας

Ο ακριβής ρόλος του καπνίσματος παραμένει αινιγματικός, εάν πραγματικά υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και της επίπτωσης της λοίμωξης ή της επιμονής της λοίμωξης από τον HPV, ο μηχανισμός της θα πρέπει να σχετίζεται με την τοπική καταστολή της ανοσίας.^{72,73} Άλλοι έχουν προτείνει μηχανισμούς που έχουν σχέση κυρίως με το πλασματικό δυναμικό του HPV και όχι με τη δράση του σε ανοσολογικό επίπεδο.⁷⁴ Ως αποτέλεσμα της δυνατότητας του ιού να ξεφεύγει από το ανοσολογικό σύστημα του οργανισμού, να είναι και οι δύο αυτοί μηχανισμοί σημαντικοί στην καρκινογένεση στον τράχηλο της μήτρας. Μελέτες έδειξαν ότι η ιδιότητα που έχει ο HPV να αποφεύγει την αναγνώρισή του από το ανοσολογικό σύστημα μπορεί να αναστείλει την δράση διαφόρων τμημάτων του συστήματος αυτού, γεγονός που μπορεί να ενεργοποιήσει την μεσολαβούμενη από την Th2, ανοσολογική απάντηση.⁷⁵

Μια τέτοια αλλαγή στην ανοσολογική απάντηση μπορεί τελικά να βοηθήσει στην παραμονή του ιού και όχι στην εξάλειψή του από τον οργανισμό, στοιχεία που ενισχύουν την άποψη αυτή είναι η αύξηση της συγκέντρωσης της ιντερλευκίνης-10 στο πλάσμα του αίματος και μείωση των επιπέδων IFN- γ που παρατηρούνται σε θετικές HPV γυναίκες με ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία στον τράχηλο. Αντίστοιχη επίδραση στις ίδιες κυτοκίνες έχει περιγραφεί σε μελέτες ως αποτέλεσμα επίδρασης παραγόντων του καπνίσματος παράλληλα με μία αξιοσημείωτη αναστολή της δράσης του TNF- α . Επίσης μελέτες εμπλέκουν τον παράγοντα TNF- α στη νεοπλασματική εξαλλαγή στον τράχηλο. Από παρατηρήσεις εξάγεται το συμπέρασμα ότι ο TNF- α και IFN- γ δρουν συνεργικά για την καταστροφή στον τράχηλο των καρκινικών κυττάρων ME-180 με τη διαδικασία της απόπτωσης ή νέκρωσης.

Είναι γνωστό ότι κάποια παράγωγα του καπνού έχουν την ιδιότητα να μεταβάλλουν την έκφραση των κυτοκινών, με το ίδιο τρόπο που μπορεί να κάνει και ο HPV, μπορεί να υποθέσουμε ότι το κάπνισμα ενισχύει την ικανότητα του HPV να αποφεύγει το ανοσολογικό σύστημα και αυξάνει τις πιθανότητες για νεοπλασματική εξαλλαγή μέσω διαταραχής της ισορροπίας των Th1 και Th2 κυτοκινών. Η ικανότητα του HPV να μεταβάλλει τα επίπεδα των κυτοκινών και η ταυτόχρονη έκφραση των HPV E6 και E7 πρωτεϊνών, οι οποίες ενεργοποιούν τη διαδικασία της ογκογένεσης και είναι πιθανό να συσχετίζονται με το υπάρχον ιικό φορτίο.⁷⁶

Μελέτη έδειξε αυξημένο κίνδυνο για τους καπνιστές με λοίμωξη από τον HPV, σε σύγκριση με αυτούς χωρίς λοίμωξη. Επιπλέον υπήρξε θετική συσχέτιση με την ένταση του καπνίσματος και τον καρκίνο του τραχήλου γυναικών με επίμονη λοίμωξη.^{74,77}

ΠΡΟΛΗΨΗ

11. Κυτταρολογικές Μέθοδοι

Η μόλυνση από τους HPV είναι περιοχική και αφορά όλο το κατώτερο γεννητικό σύστημα και την περιπρωκτική χώρα. Οι υποκλινικές και οι κλινικές εκδηλώσεις είναι εστιακές. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος καρκινογένεσης αφορά τον τράχηλο της μήτρας, σε γυναίκες που έχουν μολυνθεί από ογκογόνους HPV.

Επομένως, πρωταρχικής σημασίας είναι ο έλεγχος ρουτίνας του γυναικείου πληθυσμού για ανίχνευση προκαρκινικών αλλοιώσεων στον τράχηλο της μήτρας. Το ζητούμενο δεν είναι να βρούμε τα άτομα που έχουν μολυνθεί αλλά να βρούμε ποια άτομα έχουν κυτταρολογικές αλλοιώσεις.

Ο έλεγχος αυτός έχει δύο σκέλη. Το πρώτο σκέλος αφορά στη βελτίωση του ελέγχου ρουτίνας του ασυμπτωματικού πληθυσμού για να μειωθούν τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα Pap test. Το δεύτερο σκέλος αφορά τον ορθό τρόπο περαιτέρω διαγνωστικής προσπέλασης, σε όσες γυναίκες ετέθη ένδειξη για έλεγχο.⁷⁸

Το τεστ Παπανικολάου συνεχίζει μέχρι σήμερα να είναι σε ευρεία κλίμακα η πλέον δόκιμη μέθοδος αναγνώρισης των προκαρκινικών αλλοιώσεων ή και πρώιμων καρκινικών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας. Με την εφαρμογή του στα πλαίσια μαζικού πληθυσμιακού ελέγχου (screening), τουλάχιστον στις χώρες του δυτικού κόσμου, παρατηρήθηκε μία σημαντική μείωση στην επίπτωση και τη θνησιμότητα από καρκίνο τραχήλου μήτρας.⁷⁹

Ο συνδυασμός της κυτταρολογίας με την τεχνική PCR (αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης), είναι η πλέον ευαίσθητη μέθοδος ανίχνευσης των HPV, δεδομένου ότι βασίζεται στην ενίσχυση του αριθμού των αντιγράφων του υπάρχοντος ιικού DNA με εκκινητές κατά χιλιάδες φορές, με αποτέλεσμα την εύκολη ανίχνευσή του.⁸⁰ Η τεχνική PCR εφαρμόζεται άριστα σε κύτταρα που λαμβάνονται από περιοχή πρώτα γύρω από τη μεταβατική ζώνη, ευρύτερα από τον εξωτράχηλο και ενδοτράχηλο καθώς και σε τραχηλικές βιοψίες φρέσκου ιστού ή μονιμοποιημένου σε παραφίνη.⁸¹

Η μέθοδος αυτή επιτρέπει την ενζυματική σύνθεση εκατομμυρίων αντιγράφων ενός τμήματος DNA. Αυτή η μέθοδος είναι εξαιρετικά ευαίσθητη και θεωρείται η κύρια μέθοδος ανεύρεσης του HPV.⁸²

Η ανίχνευση του HPV-DNA σε κυτταρικό υλικό από τον τράχηλο της μήτρας σε ασυμπτωματικές μελέτες αποδείχθηκε εφάμιλλη, από πλευράς ευαισθησίας, με την κυτταρολογική εξέταση για την ανίχνευση ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων υψηλού βαθμού. Παράλληλα η εφαρμογή του λεγόμενου HPV-test με εξειδικευμένες μεθόδους μοριακής βιολογίας σε περιπτώσεις χαμηλού βαθμού αλλοιώσεων επιτρέπει την αναγνώριση του μεγαλύτερου μέρους των ασθενών με υψηλού βαθμού βλάβες με ευαισθησία μεγαλύτερη από την κυτταρολογική εξέταση.⁸³

Το HPV-test, η ανίχνευση του DNA των λεγόμενων ογκογόνων ή υψηλού κινδύνου στελεχών του ιού σε κυτταρικό υλικό από τον τράχηλο της μήτρας, είναι μια σχετικά απλή και όχι χρονοβόρα αντικειμενική εξέταση, που δεν προϋποθέτει ιδιαίτερη εξειδίκευση του προσωπικού που θα την εφαρμόσει. Τα πολύ ικανοποιητικά ποσοστά ευαισθησίας και ειδικότητας που αναφέρονται σε αρκετές σχετικές μελέτες, τα παραπάνω χαρακτηριστικά του HPV-test αποτελούν κύρια επιχειρήματα και των υποστηρικτών της εφαρμογής αυτής της μεθόδου πριν από την κολποσκόπηση.^{84,85}

Η κολποσκόπηση αποτελεί από πλευράς διαγνωστικής προσέγγισης μια μη επεμβατική εξέταση, η εφαρμογή της οποίας έχει καθοριστική σημασία για την περαιτέρω αντιμετώπιση της κάθε γυναίκας που υποβάλλεται σ' αυτή. Η εισαγωγή της κολποσκόπησης και μάλιστα ως μεθόδου screening, προηγήθηκε χρονικά αυτής της κυτταρολογικής εξέτασης και είχε ως στόχο την έγκαιρη αναγνώριση των προδιηθητικών ή και αρχόμενων διηθητικών νεοπλασματικών αλλοιώσεων στον τράχηλο της μήτρας με βάση τα λεπτομερώς περιγραφόμενα μη φυσιολογικά ευρήματα του υπό μεγέθυνση παρατηρούμενου τραχηλικού επιθηλίου. Η μέθοδος εγκαταλείφθηκε μετά τη δεκαετία του '40 για μη επιστημονικούς λόγους και επαναχρησιμοποιήθηκε μετά από 20 περίπου χρόνια, αρχικά στις αγγλόφωνες χώρες και κατόπιν ευρύτατα.⁴⁶

Θεωρείται αναγκαίο να τονίσουμε ότι, η προσφορά της κολποσκόπησης ως εξεταστικής μεθόδου ρουτίνας στο πλαίσιο του ευκαιριακού ή εθελοντικού ελέγχου της κάθε γυναίκας που προσέρχεται προς εξέταση, είναι σε θέση ορισμένες περιπτώσεις, να ανιχνεύσει ασθενείς με ενδοεπιθηλιακή ή σπανίως και βαρύτερη βλάβη, η οποία δεν αναγνωρίστηκε μόνο με την κυτταρολογική εξέταση. Η κυτταρολογική εξέταση έχει χαμηλότερη ευαισθησία από την κολποσκόπηση. Η κολποσκόπηση έχει αρκετά χαμηλή ειδικότητα. Ο ενδοτράχηλος ελέγχεται

καλύτερα με την κυτταρολογική εξέταση, ενώ ο εξωτράχηλος με την κολποσκόπηση.⁶²

Γενικά η σωστή συνδυασμένη εφαρμογή της κυτταρολογικής και κολποσκοπικής εξέτασης, ιδιαίτερα στο πλαίσιο του ευκαιριακού ή εθελοντικού ελέγχου της κάθε μεμονωμένης γυναίκας είναι σε θέση να ανιχνεύσει έγκαιρα, με πολύ ευαισθησία και ειδικότητα, τις προδιηθητικές και πρώιμες διηθητικές αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας.⁸⁴

Από τα τέλη της δεκαετίας του '70 η αναγνώριση του καθοριστικού ρόλου του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) στη διαδικασία καρκινογένεσης στον τράχηλο της μήτρας άλλαξε το πρίσμα έρευνας ως προς την παθογένεση της κακοήθους εξαλλαγής του οργάνου αυτού και σε συνδυασμό με τη σύγχρονη εξέλιξη της γενετικής και μοριακής βιολογίας η σημερινή γνώση ως προς τη μοριακή αλληλεπίδραση μεταξύ ογκοπρωτεϊνών γονιδίων του κυττάρου-ξενιστού δίνει πλέον την κύρια χροιά τόσο στο ερευνητικό όσο και στο κλινικό μέρος προσέγγισης της νόσου. Θεωρείται δεδομένο ότι η ύπαρξη μόλυνσης από τον HPV είναι το απαραίτητο πρώτο βήμα, χωρίς όμως αυτό να επαρκεί, για την έναρξη της διαδικασίας καρκινογένεσης.³⁸

Ο πρωτοβάθμιος πληθυσμιακός έλεγχος, κυρίως με το test-Pap οδήγησε στη δραματική μείωση των θανάτων από τη νόσο, μέσω της έγκαιρης διάγνωσης των αλλοιώσεων του τραχήλου, κυρίως σε προδιηθητικό στάδιο. Γι' αυτό και από το 1985, το CA τραχήλου, χαρακτηρίζεται από την παγκόσμια οργάνωση υγείας (ΠΟΥ) ως δείκτης πρωτοβάθμιας υγειονομικής φροντίδας. Η επάρκεια των προγραμμάτων πληθυσμιακού ελέγχου διαφέρει σε πολύ μεγάλο βαθμό από χώρα σε χώρα.⁸⁵

12. Εμβόλια κατά των HPV

Η αναγνώριση των HPV ως τη σημαντικότερη αιτία πρόκλησης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, οδήγησε στην ανάπτυξη προφυλακτικών εμβολίων για τις λοιμώξεις από τους ιούς αυτούς και κατ' επέκταση τον περιορισμό νέων περιστατικών. Δύο προφυλακτικά εμβόλια κατά των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) έχουν αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικά κατά του ιού (HPV) και του καρκίνου του τραχήλου.⁸⁶ Και τα δύο προστατεύουν από τους τύπους του HPV 16 και 18. Στόχος του εμβολιασμού είναι η μείωση των περιστατικών με υψηλόβαθμη προκαρκινική αλλοίωση (δυσπλασία), παρότι στο στάδιο αυτό η δυνατότητα ίασης φτάνει το 100%.⁴⁶ Το ιδιαίτερο γεγονός στην περίπτωση

του εμβολίου εναντίον του ιού HPV, είναι το ότι αυτό θα αποτελέσει το πρώτο εμβόλιο εναντίον μιας κακοήθους νόσου.

Με τα εμβόλια έναντι του HPV, αναπτύσσεται μια πρωτογενής αιτιολογική αντιμετώπιση των προκαρκινικών βλαβών και κατ'επέκταση των καρκίνων του τραχήλου, προσφέροντας μια εντελώς διαφορετική προσέγγισή της έναντι της νόσου.⁸⁶ Το βασικό πληθυσμιακό πλεονέκτημα του εμβολιασμού είναι ότι, στις υποανάπτυκτες και στις αναπτυσσόμενες χώρες, που δεν έχουν προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου, προσφέρει μια σχετικά απλούστερη, φθηνότερη και αποτελεσματική μέθοδο πρόληψης του Ca τραχήλου, ενώ στις αναπτυγμένες δρα σαν μια πρώτη γραμμή άμυνας-πρόληψης ελαττώνοντας τα παθολογικά περιστατικά, άσχετα αν αυτά θα διαγνωστούν με τα προγράμματα test-Pap που δρουν πλέον ως δεύτερη γραμμή άμυνας.^{43,87,88,89}

Δύο εμβόλια έχουν παρασκευαστεί μέχρι σήμερα, το ένα τετραδύναμο και το άλλο διδύναμο.^{90,91} Τα δύο εμβόλια αποτελούνται από πρωτεΐνες μη μολυσματικές.⁹² Και τα δυο περιέχουν την ιική πρωτεΐνη L1, η οποία αποτελεί τη βασική δομική πρωτεΐνη του καψιδίου των ιών και φέρει τους κύριους ανοσολογικούς επιτόπους τους. Η πρωτεΐνη αυτή, όταν εκφράζεται σε κύτταρα, έχει την εγγενή ιδιότητα να αυτο-συναθροίζεται σε μόρια μιμούμενα το καψίδιο του ιού, τα οποία, όταν ενωθούν, μπορούν να προκαλέσουν αντίδραση τόσο της χυμικής ανοσίας με δημιουργία αντισωμάτων εναντίον των πρωτεϊνών του καψιδίου του ιού, όσο και της κυτταρικής ανοσίας του οργανισμού με δημιουργία T-κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων.^{93,94}

Τα προφυλακτικά εμβόλια έχουν ως πληθυσμό- στόχο άτομα τα οποία δεν έχουν έρθει σε επαφή μέχρι στιγμής με τον ιό.^{95,96}

Τα μέχρι στιγμής υπάρχοντα εμβόλια εναντίον του HPV δεν προφυλάσσουν από όλους τους ογκογόνους υποτύπους του ιού. Για αυτή την πρώτη γενιά εμβολίων, κατέστη αναγκαία η εστία στους τύπους του ιού που συχνότερα ανιχνεύονται στις καρκινικές βλάβες, δηλαδή τους τύπους υψηλού κινδύνου 16 και 18, που αναλογούν στο 73% όλων των περιπτώσεων του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στην Ευρώπη⁹⁷ και είναι υπεύθυνες για το μεγαλύτερο ποσοστό καρκίνων από τον ιό HPV στον πρωκτό, αιδοίο, πέους, στόμα και λάρυγγα.^{98,99} Το ένα εμβόλιο είναι τετραδύναμο και περιλαμβάνει εκτός από τους τύπους 16 και 18, και τους τύπους 6 και 11, οι οποίοι ευθύνονται για το 90% των κονδυλωμάτων της πρωκτογεννητικής περιοχής,¹⁰⁰ ενώ το διδύναμο προστατεύει μόνο από τους τύπους 16 και 18. Τα αδρανοποιητικά αντισώματα τα οποία δημιουργούνται μετά τον εμβολιασμό με L1 VLP, είναι ειδικά εναντίον του κάθε τύπου του ιού και δε δρουν έναντι άλλων τύπων.

Για την αξιολόγηση του εμβολίου χρησιμοποιήθηκαν, ως σημεία αναφοράς η εμφάνιση CIN-2/3 και αδενοκαρκινώματος in situ, καθώς θα ήταν ηθικώς μη αποδεκτό να αξιολογηθεί η εμφάνιση η μη διηθητικού καρκίνου.¹⁰¹

Τα μέχρι σήμερα επιστημονικά στοιχεία δείχνουν υψηλή (>90%) προστασία των εμβολίων έναντι υψηλόβαθμων προκαρκινικών βλαβών του τραχήλου στα πέντε χρόνια, ενώ παρέχουν ισχυρή ένδειξη ότι η διάρκεια προστασίας των εμβολίων θα είναι ακόμα μεγαλύτερη.^{102,103}

12.1. Διδύναμο ανασυνδυασμένο εμβόλιο κατά των τύπων HPV 16 και 18 [CERVARIX].

Το διδύναμο προφυλακτικό εμβόλιο έχει μέχρι σήμερα εγκριθεί μόνο στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Τα αποτελέσματα από κλινικές μελέτες φάσης III σε 18.556 γυναίκες ηλικίας 15-25 ετών έδειξαν 90,4% αποτελεσματικότητα στην προφύλαξη από CIN-2 που σχετίζεται με λοίμωξη από τους τύπους 16 και 18 που περιλαμβάνονται στο εμβόλιο. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 15 μήνες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του εμβολίου ήταν συγκρίσιμες με αυτές της ομάδας ελέγχου. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πόνος στο σημείο της έγχυσης, ερυθρότητα η οίδημα. Οι συστηματικές επιπλοκές που παρατηρήθηκαν ήταν ήπιες και αφορούσαν κεφαλαλγίες, εύκολη κόπωση, γαστρεντερικά ενοχλήματα και πυρετό. Σοβαρές παρενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή του εμβολιασμού σημειώθηκαν στο 0,2% των γυναικών που εμβολιάστηκαν.¹⁰⁴

Το μέγιστο όφελος από το διδύναμο εμβόλιο, όπως και από το τετραδύναμο, πρόκειται να αποκομίσουν οι κοπέλες που θα εμβολιαστούν πριν την έναρξη της σεξουαλικής τους ζωής. Το εμβόλιο χορηγείται ενδομυϊκά σε τρεις δόσεις: η δεύτερη ένα μήνα μετά την πρώτη και η τρίτη πέντε μήνες μετά τη δεύτερη.⁹⁶

12.2. Τετραδύναμο ανασυνδυασμένο εμβόλιο κατά των τύπων HPV 6, 11, 16, και 18.

Το τετραδύναμο εμβόλιο έχει εγκριθεί στις Η.Π.Α., Αυστραλία, Καναδά και αρκετές Ευρωπαϊκές χώρες, μεταξύ αυτών και η Ελλάδα.

Η αποτελεσματικότητά του εκτιμήθηκε σε ελεγχόμενες, διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες φάσεως II και III. Οι μελέτες της φάσης III, με το όνομα FUTURE (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease), εκτίμησαν την αποτελεσματικότητα του εμβολίου σε 5.455 (FUTURE I)¹⁰⁵ και 20.583 (FUTURE II) γυναίκες.¹⁰⁶

Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών της φάσης III έδειξαν:

Future I: 100% αποτελεσματικότητα του εμβολίου στην προφύλαξη από κονδυλώματα της πρωκτογεννητικής περιοχής, ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία κόλπου/αιδοίου οποιουδήποτε σταδίου, καθώς και από CIN2/3 και αδενοκαρκίνωμα in situ του τραχήλου της μήτρας οφειλόμενα στους τύπους 6, 11, 16 και 18 που περιλαμβάνονται στο εμβόλιο. Τα αποτελέσματα αυτά αναφέρονται σε γυναίκες που εμβολιάστηκαν πλήρως και δεν εμφάνιζαν κανένα στοιχείο λοίμωξης από τα αντίστοιχα στελέχη των ιών πριν την έναρξη του εμβολιασμού. Η μέση παρακολούθηση των γυναικών ήταν 3 έτη.

Future: 99% αποτελεσματικότητα του εμβολίου στην προφύλαξη από CIN2/3 και αδενοκαρκίνωμα in situ οφειλόμενα στους τύπους 16 και 18 που περιλαμβάνονται στο εμβόλιο. Τα αποτελέσματα αυτά αναφέρονται σε γυναίκες που εμβολιάστηκαν πλήρως και δεν εμφάνιζαν κανένα στοιχείο λοίμωξης από τα αντίστοιχα στελέχη των ιών, πριν την έναρξη του εμβολιασμού. Η μέση παρακολούθηση των γυναικών ήταν 3 έτη.

Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου σε γυναίκες που είχαν ήδη προσβληθεί από κάποιο από τους τύπους των ιών που περιλαμβάνονται στο εμβόλιο, είναι μικρότερη από τα ανωτέρω ποσοστά, γιατί ο εμβολιασμός όμως διαφοροποιεί την πορεία μιας ήδη εγκατεστημένης λοίμωξης.

Σε δοκιμασίες μελέτης της ανοσοαπόκρισης, το 99.8% των κοριτσιών και γυναικών που έλαβαν το εμβόλιο εμφάνισαν τίτλο αντισωμάτων έναντι των στελεχών του εμβολίου σε διάστημα ενός μηνός από την τελευταία δόση. Ο τίτλος ήταν υψηλότερος από τον παρατηρούμενο μετά τη φυσική λοίμωξη.

Ο εμβολιασμός με HPV VLP έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί την δημιουργία υψηλών τίτλων αντι- L1 αντισωμάτων, κατά πολύ υψηλότερων (μέχρι και 40 φορές), των αντίστοιχων που δημιουργούνται μετά από φυσική μόλυνση από τον ιό. Τα επίπεδα αυτά αυξάνονται απότομα με την έναρξη του εμβολιασμού, αυξάνονται επί πλέον ελαφρώς μετά το τέλος της τελευταίας δόσης και κατόπιν ελαττώνονται μέχρι περίπου τον 18^ο μήνα από την έναρξη, παραμένοντας κατόπιν επί μακρόν σε σταθερό ύψος, μέχρι και τον 36^ο-48^ο μήνα.^{107,108} Η διάρκεια της ανοσοεπάρκειας μετά από λήψη του πλήρους σχήματος εμβολιασμού, δεν έχει ακόμα σαφώς προσδιοριστεί.¹⁰⁹

Τα μέχρι σήμερα αποτελέσματα, βασισμένα στις δημοσιευμένες ή και σε εξέλιξη μελέτες, βεβαιώνουν ότι για το διάστημα μέχρι 48 μήνες φαίνεται να υπάρχουν επαρκή επίπεδα των αδρανοποιητικών αντι-L1 αντισωμάτων.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του εμβολίου αφορούν στο σημείο της έγχυσης, ερύθημα, οίδημα, πόνος, κνησμός. Από τις συστηματικές επιπλοκές, οι συχνότερα εμφανιζόμενες είναι ο πυρετός, η κεφαλαλγία και η ναυτία,¹¹⁰ καθώς και αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως κνίδωση.¹¹¹ Οι παρενέργειες αυτές εμφανίστηκαν με την ίδια συχνότητα και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Πέντε από τις συμμετέχουσες που έλαβαν το εμβόλιο εμφάνισαν σοβαρές παρενέργειες, όπως βρογχόσπασμο, γαστρεντερίτιδα, κεφαλαλγία με υπέρταση, άλγος και δυσκολία στη χρήση της άρθρωσης πλησίον του σημείου της έγχυσης, (πιθανά σχετιζόμενη με το σημείο της έγχυσης καθώς και κολπική αιμορραγία).¹¹¹ Από την ομάδα του εικονικού εμβολίου, αναφέρθηκε μια περίπτωση έντονου ρίγους με κεφαλαλγία και πυρετό. Ποσοστό 0,2% των γυναικών τόσο από την ομάδα του εμβολιασμού όσο και από την ομάδα ελέγχου, διέκοψαν τον εμβολιασμό λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Δεν σημειώθηκε κανένας θάνατος.¹¹²

Έχουν καταγραφεί θάνατοι γυναικών που τους είχε χορηγηθεί το εμβόλιο, αλλά δεν έχει αιτιολογηθεί ως παρενέργεια. Εάν οι πληροφορίες ήταν διαθέσιμες, η αιτία θανάτου οφείλεται σε άλλους παράγοντες.^{111,113}

Ένας μικρός αριθμός περιπτώσεων, παρουσίασε σύνδρομο Guillain-Barre, μετά τον εμβολιασμό.¹¹³

Η εφαρμογή ενός προφυλακτικού εμβολίου σε όλα τα νέα κορίτσια, με στόχο την προστασία τους από την HPV-μόλυνση και κατά συνέπεια από τον καρκίνο της μήτρας, είναι ελκυστική. Ο εμβολιασμός εναντίον των HPV-τύπων 16 και 18 σε ηλικία 12 ετών και διατήρηση του ελέγχου ρουτίνας όλων των γυναικών με το τεστ Παπανικολάου, υπολογίστηκε ότι με το συνδυασμό εμβολιασμού στην ηλικία των 12 ετών και διενέργεια ελέγχου με τεστ Παπανικολάου, ανά 3ετία, αρχίζοντας από την ηλικία των 25 ετών,

θα υπήρχε ελάττωση του κινδύνου νόσησης από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας κατά 94%.^{95,114}

Σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες, συνιστάται εμβολιασμός όλων των κοριτσιών ηλικίας 11-12 ετών. Υπολογίστηκε ότι ένας εμβολιασμός νέων κοριτσιών ηλικίας 12 ετών εναντίον των τύπων 16 και 18 του HPV, θα είχε σαν αποτέλεσμα την ελάττωση της επίπτωσης του καρκίνου του τραχήλου κατά 61,8%. Τα μεγαλύτερα κορίτσια και οι γυναίκες μέχρι 26 ετών, μπορούν να εμβολιαστούν, αλλά η αποτελεσματικότητα του εμβολίου διατηρείται μόνο για τους τύπους των ιών από τους οποίους δεν έχει μολυνθεί γυναίκα. Το εμβόλιο χορηγείται ενδομυϊκά στην περιοχή του δελτοειδούς ή στο άνω έξω τεταρτημόριο της οπίσθιας επιφάνειας του γλουτού, σε τρεις χωριστές δόσεις των 0,5ml, σύμφωνα με το εξής σχήμα: 0 μήνες η πρώτη δόση, η δεύτερη δόση 2 μήνες μετά την πρώτη και η τρίτη δόση 6 μήνες μετά την πρώτη.¹⁰⁹

Θα ήταν επιθυμητό να εμβολιαστούν και τα νέα αγόρια για να μη δρουν αργότερα ως φορείς του ιού. Υπολογίστηκε ότι θα ελάττωνε την επίπτωση του τραχηλικού καρκίνου κατά 2.2%, ενώ το κόστος θα αυξανόταν υπέρμετρα. Εξ άλλου από τη συντριπτική πλειοψηφία των μελετών που διενεργήθηκαν μέχρι σήμερα απουσιάζουν τα δεδομένα τα σχετικά με την φυσική εξέλιξη μιας μόλυνσης με τους ογκογόνους τύπους του HPV ενός άνδρα. Μελέτες του εμβολίου στους άνδρες βρίσκονται σε εξέλιξη. Αν το εμβόλιο κριθεί αποτελεσματικό στους άνδρες, τότε θα συνεισφέρει στην προφύλαξή τους από α) κονδυλώματα της πρωκτογεννητικής περιοχής, β) από καρκινώματα του πέους και της στοματοφαρυγγικής κοιλότητας οφειλόμενα στους HPV κυρίως στον τύπο 16.^{14,98,99,100}

Επίσης, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε ομοφυλόφιλους άνδρες, οι οποίοι διατρέχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για κονδυλώματα γεννητικών οργάνων και καρκίνο του πρωκτού που προκαλούνται από τον HPV.¹¹⁵ Μελέτες έχουν δείξει ότι, ο κίνδυνος για καρκίνο του πρωκτού είναι 17 έως 31 φορές υψηλότερος μεταξύ των ομοφυλόφιλων και αμφιφυλόφιλων ανδρών, απ' ότι μεταξύ ετεροφιλόφιλων.¹¹⁶

Σε μια μελέτη του 2005, στο Σαν Φραντζίσκο, διαπιστώθηκε ότι το 95% των HIV-μολυσμένων ήταν ομοφυλόφιλοι άνδρες και είχαν επίσης πρωκτική HPV λοίμωξη, εκ των οποίων 50% είχαν προκαρκινικές βλάβες που προκαλούνται από τον ιό HPV.¹¹⁷

Μαθηματικά μοντέλα, ωστόσο, έχουν δείξει ότι, αν η κάλυψη του εμβολίου είναι υψηλή στις γυναίκες, ο εμβολιασμός των ανδρών παράλληλα με αυτό των γυναικών, θα παρέχει μικρό προσθετικό όφελος στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Αντίθετα, αν η κάλυψη είναι μικρή, ο ταυτόχρονος εμβολιασμός και στα δυο φύλα

αναμένεται αποτελεσματικότερος για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.¹¹⁸

12.3. Η αναμενόμενη επίδραση των νέων εμβολίων

Η ανάπτυξη των νέων εμβολίων κατά του καρκίνου της μήτρας, αποτελεί πολύ σημαντική πρόοδο στον τομέα της προληπτικής ιατρικής. Το Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νόσων (ECDC), έχει εκδώσει κατευθυντήριες οδηγίες για την εισαγωγή των εμβολίων στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης στις 22 Ιανουαρίου 2008, σε ερώτηση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής και μερικών χωρών της ΕΕ.^{90,91}

Σε συνεργασία με ECDC και με μια επιτροπή ανεξάρτητων επιστημόνων, που δημιουργήθηκε για να αναλύσει επιστημονικά στοιχεία για την εισαγωγή των εμβολίων και για να ταξινομήσει τις διαθέσιμες πολιτικές επιλογές στα κράτη μέλη. Η καθοδήγηση των κυριότερων θεμάτων επισημαίνει τα ζητήματα και καθορίζει την επιστημονική βάση για την υποστήριξη των πολιτικών αποφάσεων σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Ένωση.¹¹⁹

Τα καλά οργανωμένα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν τη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου κατά 80-90% των γυναικών που συμμετέχουν για έλεγχο (International Agency 1986). Ευρέως ο εμβολιασμός έχει τη δυνατότητα να μειώσει τους θανάτους από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σε όλο τον κόσμο, αν όλες οι γυναίκες εμβολιάζονταν και αν η προστασία αποδειχθεί μακροπρόθεσμα. Επιπλέον, τα εμβόλια μπορούν να μειώσουν την ανάγκη για ιατρική περίθαλψη, βιοψίες, και επεμβατικές διαδικασίες που συνδέονται με την παρακολούθηση μη φυσιολογικών τεστ Παπανικολάου, συμβάλλοντας έτσι στη μείωση του κόστους υγειονομικής περίθαλψης και τις ανησυχίες που σχετίζονται με μη φυσιολογικά τεστ Παπανικολάου και διαδικασιών παρακολούθησης.⁷⁸ Ο εμβολιασμός εναντίον του HPV θα πρέπει να ενσωματωθεί στις υπάρχουσες στρατηγικές δευτερογενούς πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, δεδομένου ότι δεν παρέχει ανοσιακή κάλυψη εναντίον όλων των τύπων του ιού.

Χρειάζεται να καταστεί σαφές ότι τα νέα εμβόλια δεν πρέπει να υποκαθιστούν τον έλεγχο των γυναικών με Pap test, καθώς οι τύποι HPV 16/18 που περιλαμβάνονται σε αυτά είναι υπεύθυνα για το 70% και όχι το 100% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας.^{114,118}

Μοντέλα που έχουν δημιουργηθεί με σκοπό να εκτιμηθεί η επίδραση των νέων εμβολίων, δείχνουν ότι ο εμβολιασμός όλων των κοριτσιών ηλικίας 12 ετών, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου τραχήλου μήτρας στη διάρκεια της ζωής τους κατά 20-66%. Τα πλήρη οφέλη του εμβολιασμού θα γίνουν ορατά μετά από 30-50 έτη από τον εμβολιασμό. Ο εμβολιασμός θα μειώσει τον κίνδυνο εύρεσης προκαρκινικών βλαβών στο Pap test. Τα κλινικά οφέλη του εμβολιασμού συγκρινόμενα μόνο με τον έλεγχο test pap, εξαρτώνται από την εφαρμογή και την αποτελεσματικότητα του τελευταίου.¹⁰⁹

Μελέτες προβλέπουν ότι ο εμβολιασμός των νεαρών γυναικών σε συνδυασμό με προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου μπορεί να είναι πιο αποδοτικά.¹⁷ Τα αποτελέσματα αυτά είναι σημαντικά για πολλές χώρες για να ξεκινήσουν προγράμματα εμβολιασμού.¹²⁰ Για παράδειγμα, η Καναδική κυβέρνηση, ενέκρινε 300 εκατομμύρια δολάρια για να αγοράσει το εμβόλιο κατά του HPV, το 2008 μετά από μελέτες ότι το εμβόλιο θα είναι οικονομικά αποτελεσματικό, ιδίως από την ανοσοποίηση των νέων γυναικών.¹²¹ Επίσης το οικονομικό βάρος των καρκίνων στον Καναδά ήταν ήδη 300 εκατομμύρια δολάρια το 2005, οπότε το εμβόλιο θα μπορούσε να μειώσει τις οικονομικές δαπάνες υγείας.⁵⁷

Η πλέον καθοριστική παράμετρος της επιτυχίας ή αποτυχίας του εμβολιασμού εναντίον των ανθρωπίνων θηλωμάτων και κατ' επέκταση εναντίον του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, είναι η αποδοχή ή μη της διαδικασίας αυτής από τα νέα κορίτσια και αγόρια, τους γονείς, τους ιατρούς και τους φορείς υγείας σε κάθε χώρα. Μαθηματικά μοντέλα ανάλυσης προβλέπουν την πιθανή επίδραση του εμβολιασμού, το απαιτούμενο ποσοστό κάλυψης του πληθυσμού από τον εμβολιασμό, την εφαρμογή του εμβολίου στα δύο φύλα, την ανάγκη των αναμνηστικών δόσεων, την κατάλληλη ηλικία έναρξης του ασυμπτωματικού ελέγχου (screening) και τα μεσοδιαστήματα ελέγχου.⁸⁵ Θα είναι τραγικό, μετά από 10-20 έτη, να αξιολογηθεί ότι μόνο ένα μικρό μέρος του παγκόσμιου πληθυσμού έκανε χρήση αυτής της πλέον ουσιαστικής δυνατότητας για την πρόληψη του τραχηλικού καρκίνου, ενώ η πλειονότητα του γυναικείου πληθυσμού θα συνεχίζει να εμφανίζει υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας από τη νόσο αυτή, όπως άλλωστε συμβαίνει και σήμερα 50 χρόνια μετά την έναρξη εφαρμογής του τεστ Παπανικολάου.^{122,123,124}

Αναμφίβολα, η επίδραση των νέων εμβολίων αναμένεται να είναι μεγαλύτερη στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες, όπου οι γυναίκες δεν έχουν καμία πρόσβαση σε ελέγχους και σε επαρκή θεραπεία.¹²⁵⁻¹²⁷ Συχνά οι χώρες αυτές, δε διαθέτουν τεχνική ικανότητα για την εκτέλεση και ερμηνεία της αξιολόγησης των οικονομικών εκτιμήσεων

των εμβολίων.¹²⁸ Ελλείψει αυτών των ικανοτήτων μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένη λήψη αποφάσεων σχετικά με την εισαγωγή των εμβολίων.¹²⁹ Οι υφιστάμενες αξιολογήσεις που σχετίζονται με στρατηγικές πρόληψης επικεντρώνονται κατά κύριο λόγο^{87-89,130,131} ή αποκλειστικά σε υψηλού εισοδήματος χώρες.¹³²⁻¹³⁵ Τα εμβόλια είναι ακριβά στην παρασκευή και στη διανομή, καθώς απαιτούνται 3 ενδομυϊκές ενέσεις για τη χορήγηση και ψυχρές συνθήκες αποθήκευσης. Τον πληθυσμό στόχο του εμβολιασμού αποτελούν κοπέλες προ της εφηβείας, πληθυσμός που δεν είναι εύκολο να συμπεριληφθεί σε ένα πρόγραμμα εμβολιασμού.¹³⁶

Τα νέα εμβόλια κατά του ιού HPV, είναι μια οικονομικά αποδοτική παρέμβαση με τη δυνατότητα να ενισχυθεί η υγεία των εφήβων και η ποιότητα της ενήλικης ζωής τους.¹³⁷

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

13. Σκοπός της μελέτης

Ήταν η αξιολόγηση των γνώσεων-στάσεων και απόψεων, γυναικών επαγγελματιών υγείας σχετικά με τις δυνατότητες πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, το τεστ Παπανικολάου και την ύπαρξη του HPV εμβολίου, με στόχο να διερευνηθεί η δεκτικότητα των επαγγελματιών υγείας σχετικά με ζητήματα εμβολιασμού έναντι του HPV, τόσο των ιδίων , όσο και των παιδιών τους.

14. Υλικό και μέθοδος

Στην έρευνα έλαβαν μέρος 150 ενήλικες γυναίκες-επαγγελματίες υγείας ηλικίας 20-60 ετών. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε σε δείγμα ευκολίας και κατά το χρονικό διάστημα Μάρτιος – Ιούνιος 2012 στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας (συμμετείχαν 35 εργαζόμενες), στο Νοσοκομείο "Έλενα" (35 εργαζόμενες) και στο Νοσοκομείο «Α.Συγγρός» (80 εργαζόμενες). Εργαλείο της έρευνας αποτέλεσε ερωτηματολόγιο το οποίο περιελάμβανε 60 κλειστού τύπου ερωτήσεις και που αναφέρονταν στις γνώσεις των γυναικών σχετικά με την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, το τεστ Παπανικολάου , τον ιό HPV , καθώς και τη στάση τους απέναντι στον εμβολιασμό των ιδίων και των παιδιών τους. Κάθε γυναίκα έδωσε εγγράφως τη συγκατάθεση της για τη συμμετοχή της στην έρευνα και συμπλήρωσε ανώνυμα το ερωτηματολόγιο, παρουσία μελών της ερευνητικής ομάδας. Το ερωτηματολόγιο αυτό έχει χρησιμοποιηθεί σε παλαιότερη έρευνα στον Ελληνικό πληθυσμό, στα πλαίσια του προγράμματος «Λυσιστράτη». Όλα τα ερωτηματολόγια επιστράφηκαν πλήρως συμπληρωμένα ως προς το σκέλος των ερωτήσεων που αφορούσαν τον κύριο κορμό του ερωτηματολογίου, ενώ μερικές ελλείψεις παρατηρήθηκαν στη συμπλήρωση των δημογραφικών στοιχείων και στη συχνότητα διενέργειας του τεστ Παπανικολάου. Αξιολογήθηκε το σύνολο των ερωτηματολογίων (ποσοστό τελικής ανταπόκρισης 100%).

15. Στατιστική Ανάλυση

Α).Κωδικοποίηση: Ελήφθησαν δημογραφικές πληροφορίες και πληροφορίες σχετικές με τον αριθμό των ατόμων στην οικογένεια και το εκπαιδευτικό επίπεδο. Η ακαδημαϊκή μόρφωση προσδιορίστηκε σε πέντε επίπεδα (Γυμνάσιο-Λύκειο-ΑΤΕΙ –ΑΕΙ-Μεταπτυχιακές σπουδές-κλίμακα 1-5 αντίστοιχα) και η οικογενειακή κατάσταση σε τρία (άγαμες, έγγαμες, διαζευγμένες/χήρες/σε διάσταση-κλίμακα 1-3 αντίστοιχα). Δημιουργήθηκαν παράγωγες μεταβλητές, με συμψηφισμό επιμέρους ομάδων, αναλόγως αναγκών.

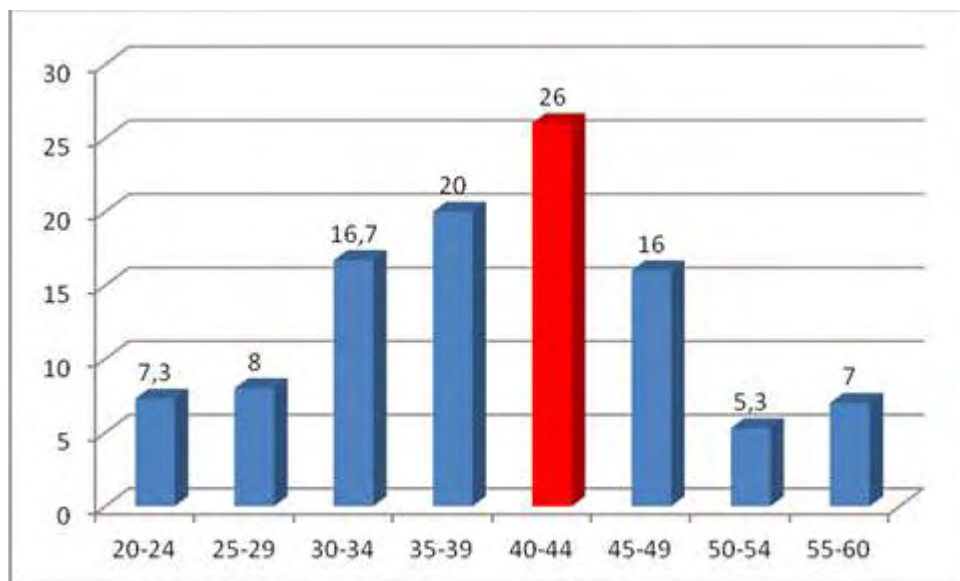
Β).Επεξεργασία: Αρχικά εφαρμόστηκε η περιγραφική στατιστική και κατασκευάστηκαν πίνακες συχνοτήτων και γραφήματα για τα γενικά επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του δείγματος. Οι ποιοτικές μεταβλητές εξετάστηκαν με τη χρήση του χ^2 του Pearson. Το επίπεδο σημαντικότητας ήταν το 0,05. Η στατιστική επεξεργασία έγινε με το πρόγραμμα SPSS for Windows, 17.0 έκδοση.

16. Αποτελέσματα

Αρχικά γίνεται η παρουσίαση δημογραφικών στοιχείων . Ακολουθεί η περιγραφική στατιστική των απαντήσεων στις κυρίες ενότητες του ερωτηματολογίου. Στα αντίστοιχα ζητήματα, παρουσιάζεται αναλυτική στατιστική , πάνω στις συγκρίσεις επιμέρους ομάδων.

Στο πρώτο γράφημα παρουσιάζεται η κατανομή των γυναικών του δείγματος σε ηλικιακές ομάδες. Όπως προκύπτει από το γράφημα, κάτω των 30 ετών ήταν το 15,3 % των γυναικών, 16,7 % μεταξύ 30-34, 20 % μεταξύ 35-39, 26% μεταξύ 40-44 και 28,3% μεταξύ 45-60.

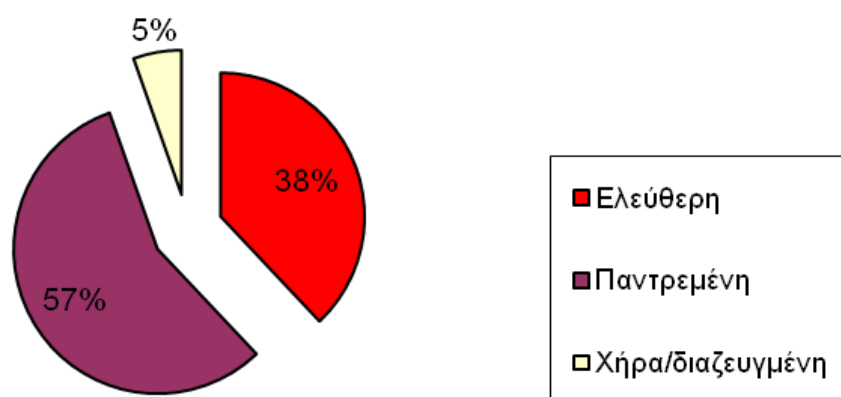
Γράφημα 1.



Έγγαμες ήταν 57%, άγαμες το 37% και χήρες/ διαζευγμένες/ σε διάσταση το 5%.

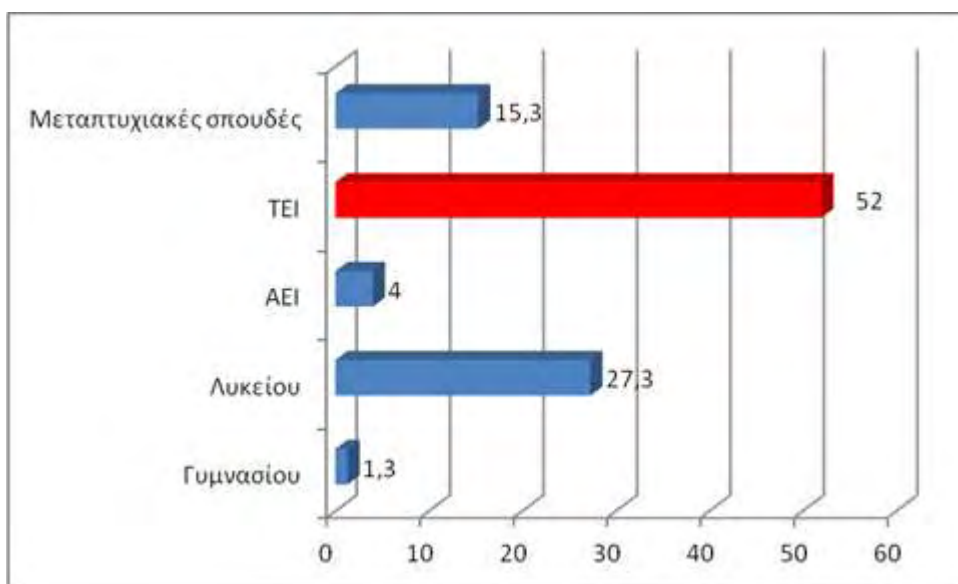
Γράφημα 2. Κατανομή των γυναικών ανάλογα με την οικογενειακή τους κατάσταση.

Οικογενειακή κατάσταση



Γράφημα 3.

Στο επόμενο γράφημα φαίνεται ότι η πλειοψηφία των γυναικών ήταν απόφοιτες Ανώτατων Εκπαιδευτικών Ιδρυμάτων (56%) και απόφοιτες Λυκείου το 27,3 %.



Στους πίνακες 1-5 παρουσιάζονται στοιχεία σχετικά με τον αριθμό τοκετών και τον αριθμό και την ηλικία των παιδιών των γυναικών του δείγματος. 1-2 τοκετούς είχε το 48 % των γυναικών. Η πλειονότητα των αγοριών ήταν ηλικίας μικρότερης των 24 ετών και των κοριτσιών μικρότερης των 14 ετών. Συνεπώς επρόκειτο για εφήβους ή πολύ νέους ενήλικες.

Πίνακας 1. Αριθμός τοκετών

	N	%
0	70	46,7
1	23	15,3
2	49	32,7
3	8	5,3
Σύνολο	150	100,0

Πίνακας 2. Αριθμός αγοριών

	N	%
0	70	46,7
1	36	24,0
2	13	8,7
3	1	,7
Σύνολο	120	80,0
Ελλείπουσες τιμές	30	20,0
Σύνολο	150	100,0

Πίνακας 3. Ηλικία αγοριών

	N	%
0-4	5	3,3
5-9	16	10,7
10-14	10	6,7
15-24	15	10,0
25-34	5	3,3
Σύνολο	51	34,0
Ελλείπουσες τιμές	99	66,0
Σύνολο	150	100,0

Πίνακας 4. Αριθμός κοριτσιών

	N	%
0	63	42,0
1	41	27,3
2	18	12,0
3	2	1,3
Σύνολο	124	82,7
Ελλείπουσες τιμές	26	17,3
Σύνολο	150	100,0

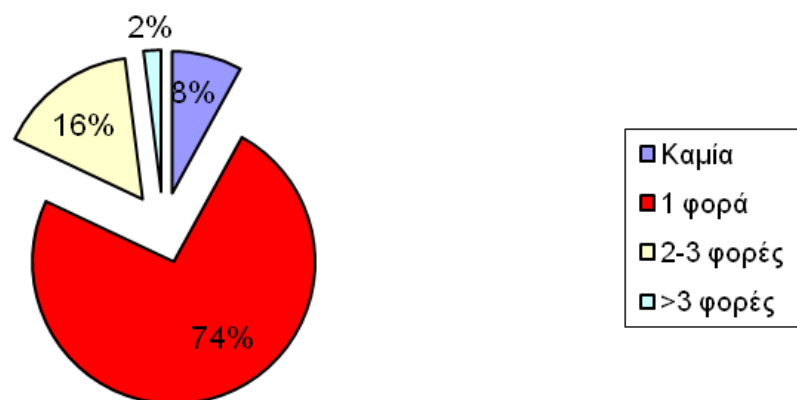
Πίνακας 5. Ηλικία κοριτσιών

	N	%
0-4	6	4,0
5-9	18	12,0
10-14	18	12,0
15-24	19	12,7
25-34	1	,7
Σύνολο	62	41,3
Ελλείπουσες τιμές	88	58,7
Σύνολο	150	100,0

Στο επόμενο γράφημα παρουσιάζεται η συχνότητα επισκέψεων στο γυναικολόγο ανά έτος. Η πλειοψηφία των γυναικών ανέφερε ότι επισκεπτόταν το γυναικολόγο της τουλάχιστον μια φορά το χρόνο.

Γράφημα 6.

Επισκέψεις στο γυναικολόγο ετησίως



Καπνίστριες ήταν 61 γυναίκες (40,7%), με μέσο όρο $1,73 \pm 0,68$ τσιγάρα ημερησίως και μέση διάρκεια τα $3,4 \pm 0,9$ έτη (πίνακας 6).

Πίνακας 6. Καπνιστική συνήθεια των γυναικών του δείγματος

	Κάπνισμα	N	%	MT	TA
	Ναι	61	40,7		
	Όχι	89	59,3		
	Σύνολο	150	100,0		
	Διάρκεια (έτη)	61		3,40	0,91
	Αριθμός τσιγάρων	61		1,73	0,68
*MT : Μέση Τιμή					
**TA: Τυπική Απόκλιση					

Χρήση αντισύλληψης είχαν κάνει 58 γυναίκες, με μέση διάρκεια τα $1,59 \pm 0,69$ έτη (πίνακας 7).

Πίνακας 7. Χρήση αντισύλληψης

	Πήρατε ποτέ αντισυλληπτικό χάπι	N	%	MT	TA
	Ναι	58	38,7		
	Όχι	92	61,3		
	Σύνολο	150	100,0		
	Διάρκεια αντισύλληψης (έτη)	58		1,59	0,69
*MT : Μέση Τιμή					
**TA: Τυπική Απόκλιση					

Ωστόσο, όσον αφορά τα ποσοστά πραγματοποίησης του Pap test, παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές, όπως προκύπτει από τον

παρακάτω πίνακα, ανάλογα με την ηλικία, με τις γυναίκες ηλικίας 40-44 ετών να πραγματοποιούν τακτικότερα την εξέταση, ενώ οι γυναίκες 20-24 σε ποσοστό 40% μια φορά μόνο έχουν εξεταστεί (πίνακας 8).

Πίνακας 8. Συχνότητα διενέργειας Pap test και συσχέτισή του με δημογραφικά χαρακτηριστικά.

	Μια φορά			2-3 φορές			Τακτικά (κάθε χρόνο πάνω από 5 χρόνια)	
	Αριθμός (n=20)	%		Αριθμός (n=26)	%		Αριθμός (n=97)	%
Ηλικία (έτη)								
20-24	4/20	20%		2/26	8%		3/97	3%
25-29	0/20	0%		7/26	27%		4/97	4%
30-34	1/20	5%		3/26	12%		21/97	22%
35-39	8/20	40%		5/26	19%		16/97	16%
40-44	1/20	5%		3/26	22%		32/97	33%
45-49	4/20	20%		5/26	19%		15/97	15%
≥50	2/20	10%		1/26	4%		6/97	6%
P	0,001							
Εκπαίδευση (έτη)								
<6	1/20	5%		1/26	4%		0/97	0%
7-9	6/20	30%		9/26	34%		26/97	27%
10-12	8/20	40%		13/26	50%		57/97	59%
>12	5/20	25%		3/26	12%		14/97	14%
P	0,270							
Οικογενειακή κατάσταση								
Άγαμος	9/20	45%		10/26	38%		32/97	33%
Έγγαμος	10/20	50%		14/85	54%		60/97	62%
Διαζευγμένη/χήρα	1/20	5%		2/12	17%		5/97	5%
X² test, P test	0,831							

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά την πραγματοποίηση Pap test τουλάχιστον μια φορά στη διάρκεια της ζωής και τη συσχέτισή του με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά.

Πίνακας 9. Πραγματοποίηση Pap test τουλάχιστον μια φορά στη διάρκεια της ζωής και συσχέτισή του με την οικογενειακή κατάσταση.

		Έχετε κάνει εσείς τεστ Παπανικολάου		Σύνολο
		Ναι	Όχι	
Οικογενειακή κατάσταση	Ελεύθερος-η	50	6	56
	Παντρεμένος-η	83	2	85
	Διαζευγμένος-η	8	0	8
χ^2 test	Σύνολο	141	8	149
$p>0,05$				

Πίνακας 10. Πραγματοποίηση Pap test τουλάχιστον μια φορά στη διάρκεια της ζωής και συσχέτισή του εκπαιδευτικό επίπεδο.

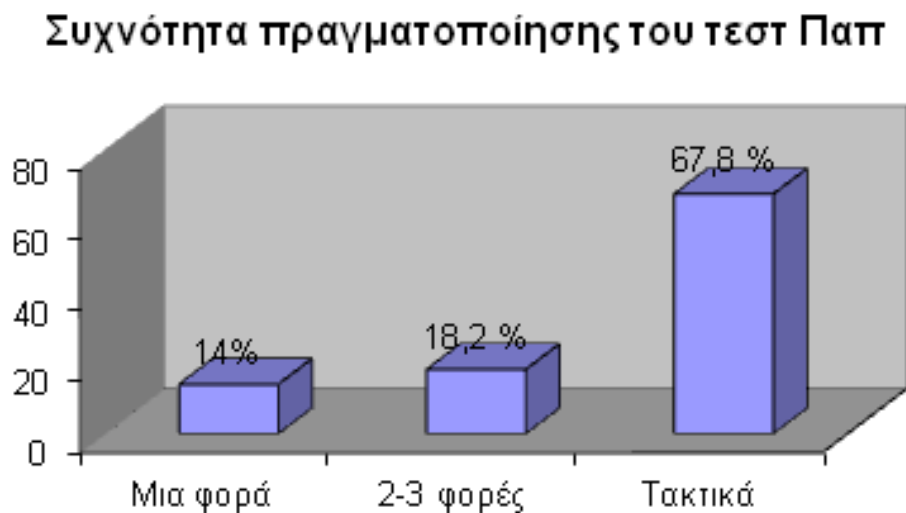
		Έχετε κάνει εσείς τεστ Παπανικολάου		Σύνολο
		Ναι	Όχι	
Μόρφωση	Γυμνασίου	2	0	2
	Λυκείου	40	1	41
	ΑΕΙ	6	0	6
	ΤΕΙ	72	6	78
	Μεταπτυχιακών σπουδών	18	1	19
	Διδακτορικών σπουδών	3	0	3
χ^2 test	Σύνολο	141	8	149
$p>0,05$				

Πίνακας 11. Πραγματοποίηση Pap test τουλάχιστον μια φορά στη διάρκεια της ζωής και συσχέτισή του με ηλικία.

		Έχετε κάνει εσείς τεστ Παπανικολάου		Σύνολο
		Ναι	Όχι	
Ηλικία	20-24	9	2	11
	25-29	11	1	12
	30-34	24	0	24
	35-39	28	2	30
	40-44	36	3	39
	45-49	24	0	24
	50-54	8	0	8
	55-60	1	0	1
X ² test p>0,05		141	8	149

Η πλειονότητα των γυναικών πραγματοποιούσε τακτικά τεστ Παπανικολάου.

Γράφημα 7. Συχνότητα πραγματοποίησης Pap test.



Όπως φαίνεται και από τη συγκριτική παρουσίαση των αποτελεσμάτων πάνω στις πηγές ενημέρωσης, οι γιατροί αποτελούν την κυριότερη πηγή ενημέρωσης και στις τρεις περιπτώσεις και έπεται το διαδίκτυο και η οικογένεια(όσον αφορά το Pap test).

Πίνακας 12. Συγκριτική παρουσίαση των πηγών ενημέρωσης.

Πηγές ενημέρωσης	Για Τεστ Παπανικολάου	Για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας	Για εμβόλιο HPV
Οικογένεια	10,0	4,0	1,3
Φίλοι-γνωστοί	4,7	4,7	3,3
Γιατρός	56,0	56,7	58,7
Τηλεόραση	1,3	0,7	1,3
Τύπος	2,0	4,7	4,0
Διαδίκτυο	5,3	12,0	13,3
Άλλο	20,7	17,2	18,1
Σύνολο	100,0	100,0	100,0

Σε σύνολο 8 γυναικών που δεν είχαν κάνει το Pap test, η αμέλεια και η απουσία συμπτωμάτων προβλήθηκαν ως οι σοβαρότεροι λόγοι. (Πίνακας 13)

Πίνακας 13.Αιτιολογία μη πραγματοποίησης της εξέτασης.

Αιτιολογία	N	%
Αμέλεια	3	37,5
Απουσία συμπτωμάτων	3	37,5
Φόβος	1	12,5
Αιδημοσύνη	1	12,5
Σύνολο	8	100,0

Αν και η μεγάλη πλειοψηφία γνώριζε ότι ο καρκίνος του τραχήλου είναι ιάσιμος, σε μικρότερο ή μεγαλύτερο βαθμό, 15 % των γυναικών το αγνοούσε. Παθολογικό Pap test είχε το 5,5% των γυναικών.

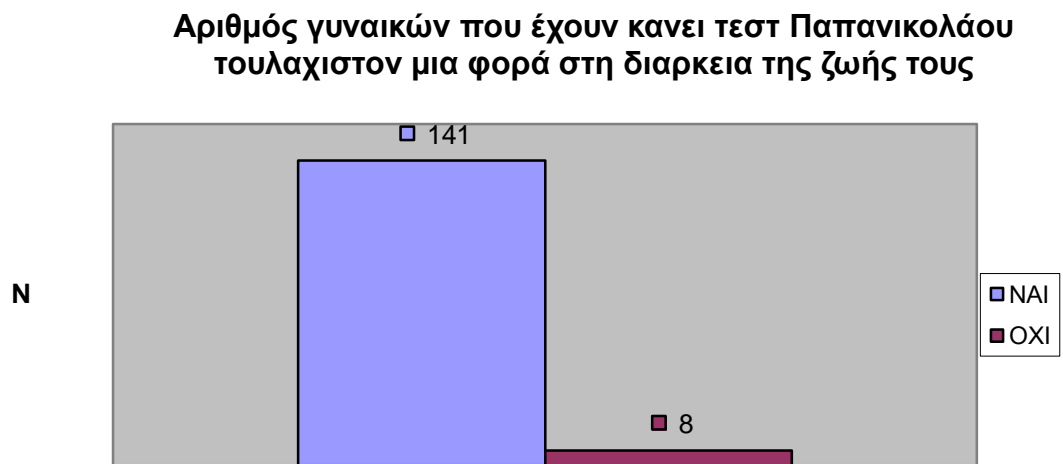
Γράφημα 8. Ιασιμότητα του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ιάσιμος



Οκτώ γυναίκες (5,3%) δεν είχαν πραγματοποιήσει ποτέ την εξέταση και στο 5,5% η εξέταση ήταν παθολογική:

Γράφημα 9.



Γράφημα 10.



Όσον αφορά στην αιτιολογία του καρκίνου του τραχήλου 84,7% των γυναικών γνώριζαν ότι συνδέεται με ιό και με σεξουαλική δραστηριότητα.

Πίνακας 14. Γνώση της αιτιολογίας του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Αιτιολογία	N	%
Σεξουαλική δραστηριότητα	30	20,0
Μόλυνση από μικρόβια	4	2,7
Μόλυνση από ιό	97	64,7
Υγιεινή	1	0,7
Λοιμώξεις γενικά	16	6,4
Δεν ξέρω	2	31,2
Σύνολο	150	100,0

Αναφορικά με την πρόληψη η πλειοψηφία των γυναικών (περίπου 81 %) γνωρίζει ότι η βάση της πρόληψης είναι το τεστ Παπανικολάου (πίνακας 15).

Πίνακας 15. Τρόποι πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Τρόποι πρόληψης	N	%
Τεστ Παπανικολάου	122	81,3
Με συντηρητικές σεξουαλικές σχέσεις	10	6,6
Συχνές γυναικολογικές εξετάσεις	15	10,0
Άλλο	3	2,1
Σύνολο	150	100,0

Οι γυναίκες που συμμετείχαν στην έρευνα πιστεύουν στην πλειοψηφία τους ότι τουλάχιστον 50% των Ελληνίδων κάνει τακτικά το Pap test, ενώ οι περισσότερες εκτιμούν ότι στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας αποδίδονται πάνω από 50 θάνατοι ημερησίως στην Ευρώπη (πίνακες 16 και 17).

Πίνακας 16. Εκτιμώμενο ποσοστό Ελληνίδων

Ποσοστό %	N	%
80	22	14,7
50	54	36,0
30	55	36,7
20	13	8,7
10	6	4,0
Σύνολο	150	100,0

Πίνακας 17. Εκτιμώμενος αριθμός θανάτων /ημέρα –λόγω του καρκίνου της τραχήλου-στην Ευρώπη

Εκτιμώμενος αριθμός θανάτων /ημέρα	N	%
1	9	6,0
10	26	17,3
50	38	25,3
100	32	21,3
300	26	17,3
>300	19	12,7
	150	100,0

Στις περισσότερες γυναίκες έχει εδραιωθεί η πεποίθηση ότι η νόσος είναι συχνή.

Πίνακας 18. Άποψη για τη συχνότητα του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας

Η νόσος είναι :	N	%
Πολύ συχνή	25	16,7
Συχνή	118	78,7
Σπάνια	7	4,7
Σύνολο	150	100

Ποσοστό 20% των γυναικών δε γνώριζε την ύπαρξη του HPV test, ενώ 83% δεν είχε πραγματοποιήσει σχετικό έλεγχο.

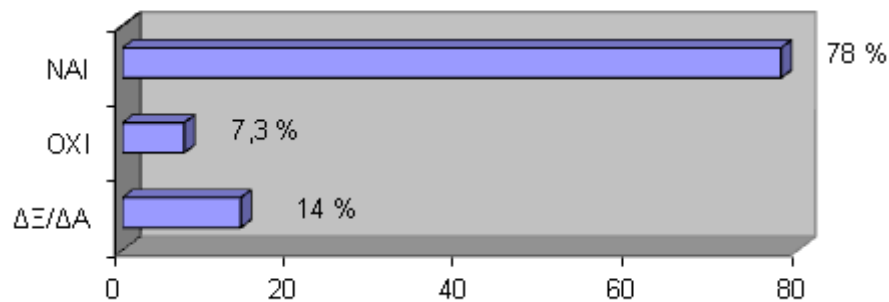
Πίνακας 19. Γνώσεις σχετικά με τον HPV

	N	%
Γνώση του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV)		
ΝΑΙ	147	98,0
ΟΧΙ	3	2,0
Σύνολο	150	100,0
Γνώση του HPV -test		
ΝΑΙ	120	80,0
ΟΧΙ	30	20,0
Σύνολο	150	100,0
Πραγματοποίηση του HPV τεστ		
ΝΑΙ	26	17,3
ΟΧΙ	124	82,7
Σύνολο	150	100,0

Το κόστος θεωρείται σημαντικός ανασταλτικός παράγοντας για την πραγματοποίηση του εμβολίου έναντι του HPV από το 78% των γυναικών.

Γράφημα 11.

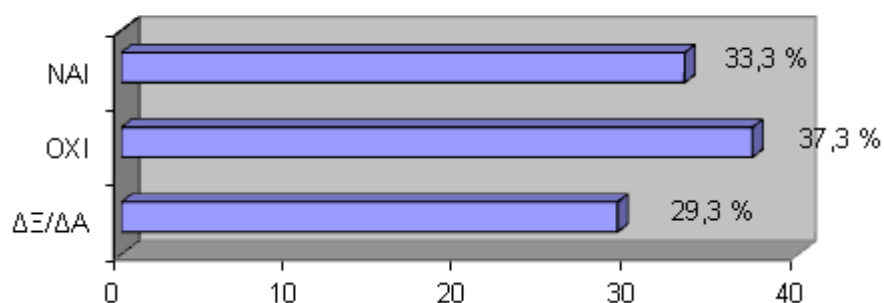
Το κόστος ως ανασταλτικός παράγοντας



Οι γνώσεις των γυναικολόγων και των παιδιάτρων σχετικά με τον HPV αμφισβητούνται έντονα από την πλειονότητα των ερωτηθέντων (Γραφήματα 12&13).

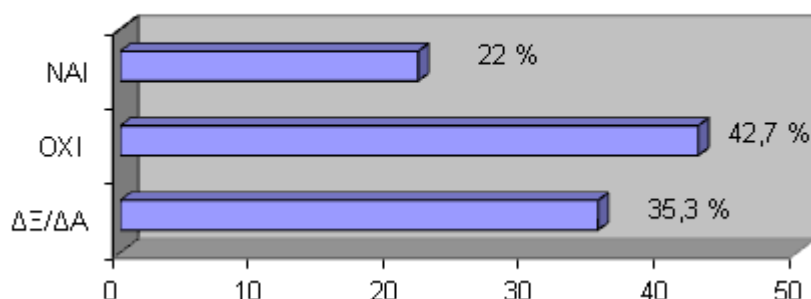
Γράφημα 12.

Είναι οι γυναικολόγοι ενήμεροι για τον HPV ;



Γράφημα 13.

Είναι οι παιδίατροι ενήμεροι για τον HPV ;



Ο φόβος των παρενεργειών, η ανεπαρκής ενημέρωση, αλλά και η αμφιβολία ως προς την αιτιολογία, αλλά και το χρόνο εκδήλωσης της νόσου αποτελούν τις κυριότερες αιτίες άρνησης εμβολιασμού, τόσο των ιδίων των γυναικών, όσο και των παιδιών τους. Η ανεπαρκής ενημέρωση προβάλλεται ως βασική αιτία άρνησης του προσωπικού εμβολιασμού, ενώ ο φόβος των παρενεργειών για το παιδί (πίνακας 20).

Πίνακας 20. Συγκριτική παρουσίαση των αιτιών άρνησης εμβολιασμού.

Αιτίες άρνησης	Για ατομικό εμβολιασμό -HPV	Για ατομικό εμβολιασμό-Καρκίνος του τραχήλου	Για εμβολιασμό κόρης (προσωπική προστασία)	Για εμβολιασμό γιου (προσωπική προστασία)	Για εμβολιασμό γιου (με το αιτιολογικό της προφύλαξης τρίτων)
Ανεπαρκής ενημέρωση	16,3	20,0	15,2	23,5	23,1
Φόβος παρενεργειών	69,4	64,4	63,0	62,7	53,8
Δυσπιστία στην αιτιολογία		4,4	2,2	13,7	3,8
Δυσπιστία στην προφύλαξη	14,3	11,1	13,0		5,8
Δυσπιστία ως προς το χρόνο εκδήλωσης			6,5		13,5

Όπως φαίνεται από τον παρακάτω πίνακα, η μεγάλη πλειοψηφία των γυναικών είναι δεκτικές στον εμβολιασμό τους έναντι του HPV, ενώ προκρίνουν το γυναικολόγο ως αυτόν που θα πρέπει να αναλάβει το έργο του εμβολιασμού-συγκεντρώνει την εμπιστοσύνη της πλειοψηφίας - και κατά δεύτερο λόγο τον παιδίατρο.(πίνακες 21-23)

Πίνακας 21. Επαγγελματίας υγείας που θα πρέπει να διενεργεί τον εμβολιασμό.

Ποιος θα πρέπει κάνει το εμβόλιο	Στις ενήλικες γυναίκες	Στα νέα κορίτσια (<16 ετών)
Ο γυναικολόγος	78,0 %	44,7
Ο οικογενειακός γιατρός	10,7%	8,0
Ο παιδίατρος	1,3%	36,0
Άλλος	10,0%	11,3
Σύνολο	100,0	100,0

Πίνακας 22. Αποδοχή εμβολιασμού

Αποδοχή εμβολιασμού	Για ατομικό εμβολιασμό -HPV	Για ατομικό εμβολιασμό-Καρκίνος του τραχήλου	Για εμβολιασμό κόρης (προσωπική προστασία)	Για εμβολιασμό γιου (προσωπική προστασία)	Για εμβολιασμό γιου (με το αιτιολογικό της προφύλαξης τρίτων)
ΝΑΙ	67,3%	70%	69,3%	66%	66%
ΟΧΙ	32,7%	30%	30,0%	34%	34%

Πίνακας 23. Εμπιστοσύνη σε γιατρό

Ποιον θα εμπιστευόσαστε	N	%
Ο γυναικολόγος	72	48,0
Ο οικογενειακός γιατρός	16	10,7
Ο παιδίατρος	44	29,3
Άλλο	18	12,0
Σύνολο	150	100,0

Το νοσοκομείο θεωρείται ως ο κατάλληλος τόπος εμβολιασμού.

Πίνακας 24. Τόπος εμβολιασμού

Τόπος εμβολιασμού	N	%
Σχολείο	17	11,3
Νοσοκομείο	92	61,3
Κέντρο Υγείας	35	23,3
Σε ιδιωτική κλινική	6	4,0
Σύνολο	150	100,0

Η πλειονότητα των γυναικών θα επέλεγε το εμβόλιο, έστω και αν το κόστος τους δεν καλυπτόταν από τα ασφαλιστικά ταμεία, ενώ σχεδόν στο σύνολό τους οι γυναίκες πιστεύουν ότι η συσχέτιση HPV-σεξουαλικών σχέσεων και τραχήλου μήτρας πρέπει να αποτελέσει αντικείμενο ενημέρωσης όλων των νεαρών κοριτσιών και αγοριών στο σχολείο.

Πίνακας 25. Αν το εμβόλιο εναντίον του Ca τραχήλου της μήτρας δεν θα προσφέρεται δωρεάν από το κράτος ή τα ασφαλιστικά ταμεία, θα επιλέγατε να το προμηθευτείτε ιδιωτικά;

	N	%
ΝΑΙ	80	53,3
ΟΧΙ	26	17,3
Μόνο με ποσοστό συμμετοχής στο κόστος αγοράς	44	29,3
Σύνολο	150	100,0

Πίνακας 26. Πιστεύετε ότι η συσχέτιση HPV-σεξουαλικών σχέσεων και τραχήλου μήτρας πρέπει να αποτελέσει αντικείμενο ενημέρωσης όλων των νεαρών κοριτσιών και αγοριών στο σχολείο;

	N	%
ΝΑΙ	148	98,7
ΟΧΙ	1	,7
Δεν ξέρω	1	,7
Σύνολο	150	100,0

16. Συζήτηση

Παρά την πρόοδο που έχει συντελεστεί στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της νόσου, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας εξακολουθεί να εμφανίζει μεγάλη συχνότητα και παρουσιάζει σημαντική θνητότητα.^{43,44} Η επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι υψηλή και διαγιγνώσκονται 33.500 γυναίκες στην Ευρώπη ετησίως, ενώ οι 15.000 θα πεθάνουν από τη νόσο. Καθημερινά πεθαίνουν στην Ευρώπη περισσότερες από 40 γυναίκες από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.^{137,138} Το γεγονός αυτό δεν είναι άγνωστο στις γυναίκες επαγγελματίες υγείας, όπως φάνηκε από τα ευρήματα της παρούσης μελέτης, η πλειοψηφία των γυναικών του δείγματος 78,7%, πιστεύει ότι η νόσος είναι συχνή και εκτιμούν ότι στον

καρκίνο του τραχήλου της μήτρας αποδίδονται πάνω από 50 θάνατοι ημερησίως.

Οι προληπτικές εξετάσεις μπορούν πράγματι να οδηγήσουν σε μείωση των περιπτώσεων αυτής της μορφής του καρκίνου. Οι γνώσεις όμως των γυναικών επαγγελματιών υγείας σχετικά με την πρόληψη του ιού HPV, υπολείπονται σε σχέση με τα νέα δεδομένα. Η πλειοψηφία των γυναικών, περίπου 81%, γνωρίζει ότι το Pap test αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στη δευτερογενή πρόληψη της νόσου, όμως προκύπτουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάλογα με την ηλικία (πίνακας 15).

Όσον αφορά τους λόγους μη διενέργειας της εξέτασης, σε γυναίκες που δεν έχουν κάνει Pap test, η αμέλεια και η απουσία συμπτωμάτων που προβλήθηκαν ως οι σοβαρότεροι λόγοι. Οι δύο αυτοί λόγοι αποτελούν πράγματι σημαντική αιτία αποτυχίας του προσυμπτωματικού ελέγχου, καθώς οδηγούν όλο και λιγότερες γυναίκες στη διενέργεια του Pap test, ενώ φανερώνουν άγνοια της παθοφυσιολογίας της νόσου και της φιλοσοφίας της εξέτασης, αφού ο σκοπός της εξέτασης είναι η ανίχνευση του καρκίνου, πριν δώσει συμπτώματα. Αντίστοιχη έρευνα έγινε στην Τουρκία από τον Yaren et al, το 2008, για να μελετηθεί η γνώση των νοσηλευτριών σχετικά με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και η συμπεριφορά τους ως προς τον προληπτικό έλεγχο και βρέθηκε επίσης ανεπαρκής η γνώση.¹³⁹ Σε δυο παρόμοιες μελέτες στην Τανζανία από M. Usara, το 2011, όπου διαπιστώθηκε και εκεί ότι η πλειοψηφία των νοσηλευτριών είχε ανεπαρκή γνώση της μετάδοσης του ιού HPV, τα αίτια, τους κινδύνους και την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.¹⁴⁰ Σε άλλη έρευνα που πραγματοποιήθηκε μεταξύ των εργαζομένων υγείας, (Νοσηλευτών-Μαιών), στο Καμερούν από την Catherine McCarey, το 2011, έδειξε επίσης, ότι οι γνώσεις για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και τον προληπτικό έλεγχο ήταν ανεπαρκείς.¹⁴¹

Η τακτική διενέργεια κυτταρολογικού ελέγχου (κάθε χρόνο >5 χρόνια), στο σύνολο των γυναικών του δείγματος της μελέτης ανέρχεται στο 68%. Το αποτέλεσμα αυτό είναι παρόμοιο στις δυτικοευρωπαϊκές χώρες τόσο με εκείνο του γενικού πληθυσμού, όσο και με εκείνο των επαγγελματιών υγείας με την επισήμανση, ότι σε αυτές τις χώρες, η πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας έχει ενταχθεί σε κρατικά προγράμματα και το ποσοστό κάλυψης του γυναικείου πληθυσμού κυμαίνεται μεταξύ 50% και 93%, όπως έδειξε έρευνα που πραγματοποιήθηκε από Antilla et al, το 2004.¹⁴²

Σημαντικό εύρημα είναι ότι το 20% δεν γνωρίζει την ύπαρξη του HPV-test και το 83% δεν έχει πραγματοποιήσει ποτέ τον έλεγχο. Αντίστοιχη μελέτη που έγινε στη Μ. Βρετανία από τη Laura Marlow, το 2008 και έδειξε ότι το 30% ήταν διστακτικό σχετικά με τη δοκιμή. Οι γυναίκες που είχαν υψηλότερο εκπαιδευτικό επίπεδο ήταν και περισσότερο δεκτικές ως προς τη δοκιμή.¹⁴³ Σε σχετική έρευνα που έγινε στην Οττάβα από τους Le T et al, το 2004,

διαπιστώθηκε ότι το 84% της ομάδας μελέτης δεν είχαν ποτέ ακούσει για το HPV-test ή είχαν ελάχιστη γνώση για τη δοκιμή.¹⁴⁴

Τα στοιχεία αυτά δείχνουν ότι υπάρχει κάποιο πρόβλημα σε σχέση με την καθιερωμένη δευτερογενή πρόληψη, γιατί η ανίχνευση προκαρκινικών αλλοιώσεων με το Pap test και την τυποποίηση του ιού με το HPV DNA test, ως μέθοδοι πληθυσμιακού ελέγχου, παρέχουν τη δυνατότητα έγκαιρης παρέμβασης για την αποφυγή εκδήλωσης τραχηλικού καρκίνου.

Οι γιατροί αποτελούν την κυριότερη πηγή ενημέρωσης για το Pap test, τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και το εμβόλιο κατά του ιού HPV, ακολουθεί το διαδίκτυο και η οικογένεια, όσον αφορά τις τρεις περιπτώσεις (πίνακας 12). Σε έρευνα στο Τέξας των ΗΠΑ από D. Munsell et al, το 2010, το 80%-82% , δήλωσε ότι οι διαφημίσεις σχετικά με τον ιό HPV και το εμβόλιο ήταν επαρκείς.¹³⁶ Μελέτη στην Ελλάδα, μεταξύ των χρηστών υπηρεσιών υγείας, που πραγματοποιήθηκε από τη Β. Νοταρά και τους συνεργάτες της, το 2010, ως πηγές πληροφόρησης αναφέρονται οι φίλοι, τα φυλλάδια και το διαδίκτυο. Τα Κέντρα οικογενειακού προγραμματισμού και το σχολείο αναφέρονται σε πολύ μικρό ποσοστό.⁵¹

Βρέθηκε επίσης, ότι το 84,7% γνωρίζει την αιτιολογία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, ότι έχει σχέση με τον ιό HPV και με σεξουαλική δραστηριότητα. Αντίθετα, σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε στη χώρα μας από την ερευνητική ομάδα του Καθηγητού κ. Αγοραστού, στο γενικό πληθυσμό το 2007, το 31% των γυναικών που ρωτήθηκαν σχετικά με την αιτιολογία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας απάντησαν ότι σχετίζεται με σεξουαλική επαφή.³⁸

Το 67,3% των γυναικών δήλωσαν πρόθυμες να εμβολιαστούν. Οι περισσότερες γυναίκες θα ήθελαν να εμβολιαστεί η ανήλικη κόρη τους, ποσοστό 69,3% και ο ανήλικος γιός τους σε ποσοστό 66%, για προσωπική προστασία. Ένα μεγάλο ποσοστό 30% για την κόρη και 34% για το γιό δηλώνουν αρνητικές. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με τα αντίστοιχα συμπεράσματα μελέτης που έγινε στο Χιούστον των ΗΠΑ, από τον Slomovits et al, το 2006, όπου το 77% των ερωτηθέντων γυναικών ήταν πρόθυμες να δεχθούν το εμβόλιο για τον εαυτό τους, 67% για τη κόρη τους και 66% για το γιό τους.¹⁴⁵ Μελέτη που έγινε το 2005 στις ΗΠΑ, από Zimet et al, σε γονείς παιδιών ηλικίας 12-17 ετών, η προθυμία να εμβολιάσουν τα παιδιά τους αξιολογήθηκε σε μια κλίμακα από 0 έως 100 και η μέση τιμή ήταν 81,3.¹⁴⁶ Επίσης έρευνα που έγινε στο Μεξικό από τον Lancano Ponce et al, το 2001, σε μητέρες για την αποδοχή του εμβολιασμού στις έφηβες κόρες τους, το αποτέλεσμα ήταν ικανοποιητικό. Το 84,2% είχε επίγνωση της χρησιμότητας του εμβολίου και το 83,6% δήλωσαν, ότι θα επέτρεπαν στις κόρες τους να συμμετέχουν σε πρόγραμμα εμβολιασμού.⁸²

Αναφορικά με την αποδοχή του εμβολιασμού για προφύλαξη τρίτων, μόνο το 23,1% των γυναικών θεωρεί ως κίνητρο για τον εμβολιασμό την προστασία

της συντρόφου του γιού τους. Παρόμοιο αποτέλεσμα προκύπτει από μελέτη που έγινε από τη Γκεσούλη-Βολτυράκη και τους συνεργάτες της, το 2009, σε γυναίκες της Ελληνικής επαρχίας, ποσοστό <20% ήταν πρόθυμο να εμβολιαστεί ο γιός τους με κίνητρο την προφύλαξη της συντρόφου τους.¹²²

Οι λόγοι άρνησης του εμβολιασμού που προτάθηκαν από τις γυναίκες επαγγελματίες υγείας είχαν σχέση με το φόβο των παρενεργειών, την ανεπαρκή ενημέρωση και την αμφιβολία ως προς την αιτιολογία και το χρόνο εκδήλωσης της νόσου. Στις ΗΠΑ, παρόμοια έρευνα που έγινε από τον Slomovits, το 2006, έδειξε ότι το 23%-34% ήταν αρνητικές στον εμβολιασμό για τον εαυτό τους και τα παιδιά τους και ο κύριος ανασταλτικός παράγοντας ήταν ο φόβος των παρενεργειών και η πεποίθηση ότι τα παιδιά τους δεν είναι σεξουαλικά ενεργά.¹⁴⁵

Οι γνώσεις των Γυναικολόγων και των Παιδιάτρων σχετικά με τον ιό-HPV, αμφισβητούνται από την πλειονότητα των ερωτηθέντων στην παρούσα μελέτη. Σε έρευνα επίσης στις ΗΠΑ από τον Hollant-Barkis et al, το 2006, βρέθηκε ότι περισσότερο ενήμεροι είναι οι Γυναικολόγοι, ακολουθούν οι Γενικοί γιατροί, ενώ το 10% των Παθολόγων δεν γνωρίζουν τις κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη.¹⁴⁷ Μελέτη από τον Arillo Santillan, το 2001, που έγινε σε 330 γιατρούς διαφόρων ειδικοτήτων πόλης του Μεξικού, σχετικά με τις γνώσεις τους για τον καρκίνο του τραχήλου, σύμφωνα με την κλίμακα ευαισθητοποίησης παγκόσμιας κατάταξης από 1-9, βαθμολογήθηκαν κατά μέσο όρο με 4,4.¹⁴⁸ Το γεγονός αυτό δείχνει ότι, διεθνώς οι γνώσεις ειδικών γιατρών κυμαίνονται σε χαμηλό επίπεδο σχετικά με τον HPV. Όμως δημιουργούνται ερωτηματικά κατά πόσο είναι κατάλληλοι για να ενημερώσουν το γενικό πληθυσμό. Η σύσταση του γιατρού μπορεί να αυξήσει την αποδοχή του εμβολιασμού, όπως έδειξε μελέτη που έγινε από Daley et al, Dorel et al, (2010,2011).^{149,150} Πρόσφατη μελέτη από τον Rossenthal SL, το 2011, έδειξε ότι μια ισχυρή σύσταση γιατρού για τα αποτελέσματα του εμβολίου αύξησε τέσσερις φορές το ποσοστό της γονικής υποστήριξης.¹⁵¹

Σημαντικός ανασταλτικός παράγοντας για την διενέργεια του εμβολίου κατά του ιού HPV είναι το αυξημένο κόστος, (γράφημα 11), με ίδια θεώρηση διεθνώς, σύμφωνα με μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τον Andrus και τους συνεργάτες του, το 2007.¹²⁹

Ο Γυναικολόγος φαίνεται να προτιμάται για τη χορήγηση του εμβολίου, έναντι του Παιδιάτρου (πίνακας 21). Όπως προκύπτει από άλλη έρευνα, από Ishibashi KL, το 2008, ο ρόλος του Παιδιάτρου είναι πολύ σημαντικός, καθώς ο εμβολιασμός γίνεται πριν την έναρξη της σεξουαλικής ζωής.¹⁵²

Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι οι μητέρες-επαγγελματίες υγείας είναι θετικές στην ενημέρωση στα σχολεία των εφήβων για τη νόσο και τις δυνατότητες πρόληψης σε ποσοστό 98,7%. Σε τέσσερα δημοτικά σχολεία της Μαλαισίας μελετήθηκε από τον Abu Sadat Nurullah, το 2009, η στάση των

γονέων ως προς την ένταξη της σεξουαλικής διαπαιδαγώγησης και το 73% υποστήριξε να συμπεριληφθεί το μάθημα υπό την προϋπόθεση ότι το περιεχόμενο θα ήταν σύμφωνο με τις θρησκευτικές διδασκαλίες.¹⁵³ Μελέτη που εκπονήθηκε από K. Coyle et al, το 2001, για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα εκπαιδευτικού προγράμματος, που είχε σχεδιαστεί για τη μείωση του κινδύνου της σεξουαλικής συμπεριφοράς και την πρόληψη σεξουαλικών μεταδιδόμενων νοσημάτων, σε 20 Γυμνάσια στην Καλιφόρνια και στο Τέξας, το πρόγραμμα μείωσε αποτελεσματικά τις συμπεριφορές κινδύνου για τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα και ενίσχυσε τους ψυχοκοινωνικούς παράγοντες συμπεριφοράς.¹⁵⁴

Συνοψίζοντας, τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι, οι γνώσεις των επαγγελματιών υγείας πάνω στα ζητήματα της πρόληψης υπολείπονται σε σχέση με τα νέα δεδομένα. Τα ποσοστά αποδοχής του εμβολιασμού, τόσο της προσωπικής, όσο και για τα παιδιά κυμαίνεται σε ικανοποιητικά επίπεδα. Έμφαση ωστόσο πρέπει να δοθεί στην ασφάλεια του εμβολίου και στο φάσμα των εκδηλώσεων της νόσου.

17. Συμπεράσματα

Η έρευνα έδειξε ότι οι γνώσεις των επαγγελματιών υγείας στα ζητήματα της πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας υπολείπονται σε σχέση με τα νέα δεδομένα. Υπάρχει αναζήτηση για μια αναθεώρηση των παρεχόμενων γνώσεων στους επαγγελματίες υγείας.

Η πλειοψηφία των ερωτηθέντων γνωρίζει ότι ο ιός HPV προκαλεί καρκινογένεση.

Η πλειονότητα είναι ενήμερη ως προς την ύπαρξη των εμβολίων για την πρόληψη από τον ιό HPV. Τα ποσοστά αποδοχής του εμβολιασμού τόσο προσωπικής όσο για τα παιδιά κυμαίνεται σε ικανοποιητικά επίπεδα.

Έμφαση πρέπει να δοθεί στην ασφάλεια του εμβολίου και στο φάσμα εκδήλωσης της νόσου.

Θετική προγνωστική αξία η κυτταρολογική εξέταση κατά Παπανικολάου, συνεχίζει να αποτελεί την πρωταρχική διαγνωστική εξέταση στην εποχή μετά τον εμβολιασμό. Μοριακό προσυμπτωματικό έλεγχο με HPV DNA test που ακολουθείται από διαλογή θετικών HPV κατά Παπανικολάου περιπτώσεων. Το HPV test μπορεί να βελτιώσει την συνολική ποιότητα των προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου.

Το γεγονός ότι επρόκειτο για δείγμα ευκολίας περιορίζει τη δυνατότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων, ωστόσο τα ευρήματα είναι ενδεικτικά της ανάγκης για περαιτέρω ενίσχυση της εκστρατείας πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και αξιοποίησης των νεότερων επιστημονικών

δεδομένων, μια ανάγκη που διαπιστώνεται από ερευνητές σε ολόκληρο τον κόσμο.

18. Εισηγήσεις

-Οργάνωση σε πανελλαδικό επίπεδο συστηματικών προγραμμάτων πρόληψης της μετάδοσης του ιού-HPV και κατ' επέκταση του καρκίνου της μήτρας. Πρόσβαση και διαθεσιμότητα των υπηρεσιών υγείας από όλο τον πληθυσμό.

- Ενημέρωση τόσο των εφήβων όσο και των ενήλικων μέσω προγραμμάτων προαγωγής υγείας στα σχολεία και στην κοινότητα.

-Η ενεργός συμμετοχή των επαγγελματιών υγείας αποτελεί το θεμέλιο λίθο για τη μεθόδευση και την υλοποίηση όλων των προγραμμάτων εκπαίδευσης που αφορούν την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της HPV λοίμωξης. Εκπαιδευτικά προγράμματα για να κατανοηθεί η πολυπλοκότητα του εμβολίου κατά ενός σεξουαλικά μεταδιδόμενου νοσήματος, καθώς και οι πολιτιστικές ιδιαιτερότητες που πρέπει να ληφθούν υπόψη για να εξασφαλιστεί η αποδοχή και η χορήγησή του.

-Εντατικότερη συμμετοχή σε προληπτικές εξετάσεις και εφαρμογή προφυλακτικού εμβολίου.

-Επίβλεψη του ποσοστού κάλυψης του πληθυσμού από το εμβόλιο και συνεχής βελτίωσή του, καθώς και καλλιέργεια της συνειδητής ανάγκης για εμβολιασμό ανδρών –γυναικών που αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για ένα πετυχημένο πρόγραμμα εμβολιασμού.

-Επαγγελματίες υγείας και δημόσιες αρχές/αρμόδιοι, φορείς πρέπει να αυξήσουν την ευαισθητοποίηση σχετικά με τη βαρύτητα των «ασθενειών» που προκαλεί ο HPV ιός και να δώσουν νέες ευκαιρίες για την πρόληψη. Οφείλουν να κατανοήσουν ότι η εφαρμογή προγραμμάτων προληπτικού εμβολιασμού είναι συμπληρωματικές στρατηγικές αντιμετώπισης της μόλυνσης από τον ιό-HPV, στη μείωση εμφάνισης προκαρκινικών αλλοιώσεων με άμεση μείωση της ανάγκης για παρακολούθηση και θεραπεία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1).Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus: epidemiology and public health. Arch Pathol Lab Med, August 2003; 127(8).
- 2).Στεφανάκη Χρ. Αλέστας Θ. Χατζηβασιλείου Μ., Νικολαΐδου Η., Κατσάμπας Α.,(2004) Συνοπτικός οδηγός για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση των σεξουαλικά μεταδιδόμενων λοιμώξεων. Ελληνική Επιθεώρηση Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας Οκτώβριος- Δεκέμβριος 2004, Τόμος 15, Τεύχος 4.
- 3).Στρατηγός Ι.Δ. ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑ. Σεξουαλικά Μεταδιδόμενες Λοιμώξεις και Δερματοπάθειες των Γεννητικών Οργάνων. Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε., 2004. ISBN 960-394-216-2.
- 4).Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet 2007;370(9590):890-907.
- 5).Goldstein MA, Goodman A, del Carmen MG, Wilbur DC. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 10-2009. A year-old women with an abnormal Papanikolaou smear. N. Engl. J. Med. March 2009, 360 (13): 1337-44. doi: 10.1056.
- 6).Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. International Journal of Cancer 2006; 118(12):3030-3044.
- 7).Lowry DR, Schiller JT. Prophylactic human papillomavirus vaccines. J Clin Invest 2006;116:1167-1173.
- 8).Munoz N, Bosch FX, Castellasague X, et al. Against which human perspective. International Journal of Cancer 2004; 111(2):278-285.
- 9).Markowitz LE, Dunne EF, Sarsai M, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP). MMWR 2007;56(Early Release):1-24.
- 10).De Vuyst, H., Clifford, G., Nascimento, m., Madeleine, M.,& Franceschi, S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: A meta-analysis, International Journal of Cancer, 2008, vol. 124, no. 7, pp. 1626-1636.
- 11).Watson M, Sariaa M, Ahmed F, et al. Using population-based cancer registry data to assess the burden of human papillomavirus-associated cancers in the United States: overview of methods. Cancer 2008; 113(10 Suppl):2841-2854.
- 12).Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. Journal OF Clinical Oncology 2011; 29(32):4294-4301.

- 13).Jayaprakash V, Reid M, Hatton E, et al. Human papillomavirus types 16 and 18 in epithelial dysplasia of oral cavity and oropharynx: a meta-analysis, 1985-2010. *Oral Oncology* 2011; 47(11):1048-1054.
- 14).D'Souza, G; Kreimer, AR; Viscidi, R; Pawita, M; Fakhry, C; Koch, WM; Westra, WH; Gillison, ML. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*, May 10,2007, 356(19): 1944-56. doi:10.1056. ISSN 0028-4793.
- 15).Ridge JA, Glisson BS, Lango MN, et al. Head and Neck Tumors in Pazdur R, Wagman LD, Camphausen KA, Hoskins WJ (Eds) *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. 11 ed. 2008.
- 16).Frazer I. Correlating immunity with protection for HPV infection. *Int J Infect Dis* 2007, 11(Suppl 1):S10-16.
- 17).Stanley M. Prevention strategies against the human papillomavirus: the effectiveness of vaccination. *Gynecol. Oncol.* November 2007. 107 (2 Suppl 1): S19-23. doi: 10.1016.
- 18).Prusty BK, Kumar A, Batra S, Das BC: Human papillomavirus (HPV) DNA detection in self-collected urine. *Int J Gynecol Obstet* 2005, 90:223-7.
- 19).Dennecker C, Siebert U, Thaler CL, Kiermeir D, Hepp H, Hillemans P: Primary cervical cancer screening by self-sampling of human papillomavirus DNA in internal medicine outpatient clinics. *Ann Oncol* 2004, 15:863-9.
- 20).Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, Jacobson D, Yi B, Hwang YT, Gold K, Barter J, Shah K: Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *Jama* 2002, 287(18):2372-81.
- 21).John P. Maufort, Sybil M Genther William, Henry C. Pitot and Paul F. Lambert. Human Papillomavirus 16 E5 Oncogene Contributes to Two States of Skin Carcinogenesis doi: 10.1158/0008-5472. CAN.-07-0921. *Cancer Res* July 1, 2007 67;6106.
- 22).Garland SM, Smith JS, Suzanne M, Jennifer S. Human papillomavirus vaccines: current status and future prospects. *Source: Drugs*, Volume 70, Number 9, June 18, 2010.
- 23).Μορτάκης Α. Γυναίκα και HPV. Εκδόσεις «Λίτσας». 2007 ISBN:978-960-372-103-1.
- 24).Eileen F. Dunne, Lauri E. Markowitz. Genital Human Papillomavirus Infection. *Clin Infect Dis.* (2006) 43(5):624-629 doi: 10.1086/505982.
- 25).Chaturvedi, Anil; Maura L. Gillison. Human Papillomavirus and Head and Cancer. In Adrew F. Olshan. *Epidemiology , Pathogenesis and Prevention of Head and Neck Cancer*.New York: Springer. March 4, 2010. ISBN 978-1-4419-1471-2.
- 26).Sinal SH, Woods CR. Human papillomavirus infections of the genital and respiratory tracts in young children seminars in pediatric infectious diseases, 2005, 16(4):306-16. doi:10.1053.

- 27).Wu R, Sun S, Steinberg BM. Requirement of STAT3 activation for differentiation of mucosal stratified squamous epithelium. *Mol Med*, 2003, 9(3-4):77-84. doi:10.2119.
- 28).Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *New Englant Journal of Medicine* 2006; 354(25):2645-2654.
- 29).Burchell, A.; Winer, R. De Snjose, S.; Franco, E. Chapter 6: Epidimiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 24 Suppl 3; S3/52-61. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.05.031. Schiller , JT; Day, PM; Kines, RC. Curent understanding of the mechanism of HPV infection. *Gynecologic Oncology*, 2010,118(1 Suppl):S12. doi:10.1016.
- 30). Schiller JT; Day, PM; Kines, RC. Curent understanding of the mechanism of HPV infection. *Gynecologic Oncology*, 2010, 118(1 Suppl):S12. doi:10.1016.
- 31).King K. Holmes, Ruth Levine, Marcia Weaver. Effectiveness of condoms in preventing sexually transmitted infections. *Bull World Health Organ* vol.82 no.6 Genebra June 2004. doi:10.1590.
- 32).Winer, RL; Hughes, JP; Feng, Q.; Xi, LF; Cheme, S.;O'Reilly, S.; Kiviat, NB; Koutsky, LA. Detection of genital HPV types in fingertip samples from newly sexually active female university students. *Cancer Epidimiology Biomarkers & Prevention*, 2010, 19(7):1682-1685. doi:10.1158.
- 33).Hariri S, Unger ER, Sternberg M, et al. prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *Journal of Infectious Diseases* 2011; 204(4):566-573.
- 34).Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA* 2012; 307(7):693-703.
- 35). Zur Hausen. Condylomata acumitata and human genital cancer. *Cancer Res* 1976. Feb; 36(2pt 2):794.
- 36).Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007, 297:813-819.
- 37).Ferlay J, Bray F , Pisani P . *Globoca 2002 : Cancer Incidence, mortality and prevalence worldwide*. IARC CANCER Base No.5 . version 2.0 IARC Press, Lyon 2004.
- 38).Αγοραστός Θ, Τογκαρίδου Ε, Λαμπρόπουλος Α , Μίκος Θ, Θεόδωρος Κωνσταντινίδης Θ, Γουλής Δ, και συν. Συχνότητα λοίμωξης και κατανομή των ογκογόνων τύπων του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων σε Ελληνίδες και αποδοχή της προοπτικής του εμβολιασμού εναντίον του ιού– Πρόδρομα αποτελέσματα του «Προγράμματος Λυσιστράτη», *Ελληνικό Περιοδικό Μαιευτικής και Γυναικολογίας*. 2008, 7: 331-348.
- 39).Panotopoulou E., Tserkezoglou A., Kouousi M., Tsiaousi I., Chatzieleftheriou G., Daskalopoulou D., et al. prevalence of human

papillomavirus types 6,11,16,18,31 and 33 in a cohort of Greek woman. *J Med Virol* 2007; 79:1898-1905.

40).Agorastos T., Dinas k., Lloveras B., Bosch FX., Kornegay JR., Bontis JN et al. Cervical human papillomavirus infection in women attending gynecological outpatient clinics in northern Greece. *Eur J Cancer Prev* 2004, 13:145-147.

41).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: 1157-1164.

42).Giuseppina Campisi, Lucia Giovannelli. Controversies surrounding human papilloma virus infection, head and neck vs oral cancer, implications for prophylaxis and treatment. *Head & Neck Oncology* 2009, 1: 8 doi: 10.1186/1758-3284-1.

43).Mark Jit, Nadia Demarteau, Elamin Elbasha, Gary Ginsberg, Jane Kim, Naiyama Praditsitthikorn, Edina Sinanovic and Raymont Hutubessy. Human hikorn, Edina Sinanovic and Raymont Hutubessy. Human papillomavirus vaccine introduction in low-income and middle-income countries: quidance on the use of cost-effectiveness models. *BMC Med* 2011; 9:54, doi:10.1186.

44).Kahn JA, Lan D, Kahn RS. Sociodemographic factors associated with high-risk human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol* 2007, 110:87-95.

45).De Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, Bosch FX. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2007, 7:453-9.

46).Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, Snijderw PJ, Meijer CJ; International Agency for 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.

47).Arbyn M, Raifu AO, Bray F, Anttilia A. Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union. *Eur J Cancer.* 2009; 45(15):2191-7.

48).Mark Arbyn, Jerome Antoine, Margit Magi, Giedre Smailyte, O Aivars Stengrevics, Ofelia Suteu, Sdravca Valerianova, Fredi Bray, Elisabete Weiderpass. Trends in cervical cancer incidence and mortality in the Baltic countries, Bulgaria and Romania. *International Journal of Cancer.* Vol. 128, Issue 8, Pages 1899-1907. April 2011.

49).Romana Rrymula, Ioana Anca, Francis Andre, Hanna Czajka, Irja Lutsar, Zsofia Meszner, Nurar Simurka, Vytautas Usonis. Central European Vaccination Advisory Group (CE VAG) guidance statement on recommendations for the introduction of HPV vaccines. *Eur. J. Pediatrics* 2009. Vol. 168, Issue 9, 1031-1035, doi: 10.1007.

- 50).Travasso CM, Anand M, Samarth M, Deshpande A, Kumar-Sinha C. Human papillomavirus genotyping by multiplex pyrosequencing in cervical cancer patient from India.J Biosci.2008 Mar;33(1):73-80.
- 51).Νοταρά Β., Σουλτάτου Π., Τσέλικα Α. Διερεύνηση γνώσεων των χρηστών υπηρεσιών υγείας ως προς τον ρόλο των ανθρώπινων θηλωμάτων και το εμβόλιο κατά του ιού. Interscientific Health Care, 2010, Τόμος 2, Τεύχος 4, 184-189.
- 52).Mahdavi A, Monk BJ. Vaccines against Human Papillomavirus and cervical cancer: promises and challenges. Oncologist 2005;10:528-538.
- 53).Doorbar J: The papillomavirus life cycle. J Clin Virol 2005, 32S:S7-S15.
- 54).Schiffman M, Kjaer SK. Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. J Natl Cancer Inst Monograph 2003;31:14-19.
- 55).Ζ. Ρούπα, Δ. Σαπούντζι-Κρεπιά, Μ. Γούρνη, Ε. Φάρος, Σ. Δαρивάκης, Γ. Φρανγκάκης "Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia (CIN) among women living in the greater area of Athens and Piraeus, Greece" ICUs and Nursing Web Journal, 2002, issue 10th, April-June.
- 56).Steben M, Duarte-Franco E: Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology. Gynecol Oncol 2007, 107:S2-S5.
- 57).Σαπούντζι-Κρεπιά Δ, Ρούπα Ζ, Βινιόρης Σ, Τσιρίντανη Μ, Δαρивάκης Σ, Γιαννιρί Μ, Βαμβακάρης Γ. Cervical intraepithelial dysplasia (CIN 3) and history of herpes genitalis (HSV2) in women living in Attica, Greece. In Vivo.2001 Nov-Dec;15(6):525-8.
- 58).Duensing S, Munger K: Human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein can induce abnormal centrosome duplication through a mechanism independent of inactivation of retinoblastoma protein family members Virol 2003, 77:12331-12335.
- 59).J. Gen. Effects of human papillomavirus type 16 E5 deletion mutants on epithelial morphology: functional characterization of each transmembrane domain. Virol, February 1, 2010 91: 521-530.
- 60).Wang SS, Hildesheim A: Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. J Natl Cancer inst Monogr 2003, 31:35-40.
- 61).Longworth MS, Laminis LA: Pathogenesis of human papillomavirus in differentiating epithelia. Microbial Mol Biol Rev 2004, 68:362-372.
- 62).Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, Garcia FA, Moriarty AT, Waxman AG, Wilbur DC, Wentzensen N, Downs LS, Spitzer M, Moscicki AB, Franco EL, Stoler MH, Schiffman M, Castle PE, Myers ER. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. Am J Pathol. 2012 April;137(4):516-42.

- 63).Castellsague X., Bosch FX., Munoz N, et al. Male circumusion, penile human papillomavirus infection and cervical cancer in femalepartens. N Engl J Med, 2002. 346 (15):1105-1112.
- 64).Bernard VB, Johnson CJ, Thomson TD, et al. Examining the association between socioeconomic status and potential human papillomavirus-associated cancers. Cancer 2008;113 (10 Suppl):2910-2918.
- 65).Cassidy J Jade, Class and cervical cancer. BMJ.2009 Feb 18;338:b691. doi: 10.1136/bmj.b691.
- 66).Nonnenmacher B, Pintos J, Bozzetti MC, Mielzinska-Lohnas I,Lorincz AT, Ikuta N, Schwartzmann G, Villa LL, Schiller JT, Franco E: Epidemiologic correlates of antibody response to human papillomavirus among women at low risk of cervical cancer. Int J STD AIDS 2003, 14:258-265.
- 67).Berrington de Gonzalez, Sweetland S, Green J, et al. Comparison of risk factors for squamous cell and adenocarcinomas of the cervix: a meta-analysis. Br J Cancer, 2004. 90(9):1787-91.
- 68).Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A, et al. Cervical cancer hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16, 573 women with cervical cancer and 35,509 women without women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. Lancet, 2007;370(9599):1609-21.
- 69).Lacey JV, Brinton LA, Barnes FM et al. Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. Gynecologic Oncology, 2000. 77:149-154.
- 70).Green J, Berrington A de Gonzlez et al. Risk factors of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix in women aged 20-44 years: the UK National Case- Control stud of cervical cancer. Br J Cancer 2003;89:2078-2086.
- 71).Jee SH, Um SJ, Lee JE, et al. The effect of codon 98 of the FHIT gene on cervical cancer in Korean women. Int J Gynecol Cancer 2003; 13(6):843-848.
- 72).Naud P, Matos J, Hammes L, Stuckznski J, Brouwers K, Mango V, Dias E, Crusius P, d'Avila A, Campos C, et al.: Factors predicting intermediate endpoints of cervical cancer and exposure to human papillomavirus (HPV) infections in young women screened as potential targets for prophylactic HPV vaccination in south of Brazil. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006, 124:110-118.
- 73).Skin HR, Lee DH, Herrero R, Smith JS, Vaccarella S, Hong SH, Jung KY, Kim HH, Park UD, Cha HS, et al.: prevalence of human papillomavirus infection in women in Busan, South Korea. Int J Cancer 2003, 103:413-421.
- 74).Harris TG, Kulasingam SL, Kiviat NB, et al. Cigarette smoking, onogenic human papillomavirus, Ki-67 antigen and cervical intraepithelial neoplasia. Am J Epidemiol 2004;159:834-842.
- 75).Xi LF, Koutsky LA, Castle PE, Edelstein ZR, Meyers C, Ho J, Schiffman M. relationship between cigarette smoking and human papilloma virus types

16 and 18 DNA load. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009 Dec; 18(12):3490-6.

76).Jill Koshiol, Jane Schroeder, Denise J. Jamieson, Stephen W. Marshall, Ann Duerr, Charles M. Heilig, Keerti V. Shah, Robert Jennifer S. Smith. Smoking and Time to Clearance of Human Papillomavirus Infection in HIV-Seropositive and HIV-Seronegative Women. *Am. J. Epidemiol* (15 July 2006), 164(2):176-183 doi:10.1093.

77).Carollina Porras, Christina Bennet, Mahboobeh Safaeian, Sarah Coseo, Ana Cecilia Rodriguez, Paula Gonzalez, Martha Hutchinson, Silvia Jimenez, Mark E Sherman, Sholom Wacholder, Diane Solomon, Leen-Jan van Doorn, Catherine Bougelet, Win Quint, Mark Schiffman, Rolando Herrero, Allan Hildesheim and the Costa Rica HPV Vaccine Trial (CVT) Group. Determinants of seropositivity among HPV-16/18 DNA positive young women. *BMC Infectious Diseases* 2010, 10:238 doi:10.1186/1471-2334-10-238.

78).Thomas TL.(2008) The new human papillomavirus (HPV) vaccine: pros and cons for pediatric and adolescent health. *Pediatric Nurs.* 2008 Sep-Oct;34(5)429-31.

79).Arbyn M, Simoons C, Van Oyen H, Foidart JM, Goffin F, Simon P, et al. analysis of 13 million individual patient records pertaining to Pap smear, colposcopies, biopsies and surgery on the uterine cervix (Belgium, 1996-2000). *Prev Med* 2009; 48:438-43.

80).Huang SL, Chao A, Hsueh S, Chao FY, Huang CC, Yang JE, Lin CY, Yan CC, Chou HH, Huang KG, Huang HJ, Tseng MJ, Qiu JT, Lin CT, Chang TC, Lai CH. Comparison between the Hybrid Capture II Test and a SPF1/GP6+PCR- based assay for detection of human papillomavirus DNA in cervical swab samples. *J Clin Microbiol* 2006, 44:1733-1739.

81).Wentzensen N, von Knebel Doeberitz M. Biomarkers in cervical cancer screening. *Dis Markers* 2007, 23(4):315-30.

82).Lazcano- Ponce E, Rivera L, Arillo-Santillan E, Salmeron J, Hernandez-Avila M, Munoz N. Acceptability of a human papillomavirus (HPV) trial vaccine among mothers of adolescents in Cuernavaca, Mexico. *Arch Med Res.* 2001 May-Jun;32(3):243-7.

83).Molden T, Kraus I, Skomedal H, Nordstrom T, Karlsen F. PreTect HPV-Proofer: real-time detection and typing of E6/E7 mRNA from carcinogenic human papillomaviruses. *J. Virol. Methods*, June 2007, 142(1-2):204-12 doi: 10.1016.

84).Cuzick J, Mayrand MH, Ronco G, Snijders P, Warde J. Chapter 10: New dimensions in cervical cancer screening. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):S90-97.

85).Παυλίδου Ε., Ζαφράκης Μ., Αγοραστός Θ. Η πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στην εποχή με τον HPV εμβολιασμό. *Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογία*, 2008, 20(3) 250-254.

86).Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, Kitchener H, Castellsague X, Teixeira JC, Skinner SR, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18ASO4-adjuvanted vaccine against cervical

infection and precancer caused by oncogenic HPV types : final analysis of a double-blind, randomized study in young women. *Lancet* . 2009;374:301-314 doi: 10.1016/S0140-6736(09) 61248-4.

87).Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, Structural differences among cost-effectiveness models of human papillomavirus vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2008; 7:895-913 doi: 10.1586.

88).Marra F, Cloutier K, Oteng B, Marra C, Ogilvie G. Effectiveness and cost-effectiveness of human papillomavirus vaccine: a systematic review. *Pharmacoeconomics*. 2009; 27:127-147 doi: 10.2165.

89).Puig-Junoy J, Lopez-Valcarcel BG. Economic evaluations of massive HPV vaccination: within-study and between study variations in incremental cost per QALY gained. *Prev Med*. 2009; 48:444-448 doi: 10.1016.

90).European Commission. Summary of Community decision on marketing authorizations in respect of medicinal product from 1 September 2006 to 30 September 2006. Official Journal of the European Union, 27 October 2006. Available from: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2006/c-259/c-25920061027en00060012.pdf>.

91).European Commission. Summary of Community decision on marketing authorizations in respect of medicinal product from 1 September 2007 to 30 September 2007. Official Journal of the European Union, 26 October 2007. Available from: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2007/c-251/c-25120071026en00100015.pdf>.

92).Cutts FT, Franceschi S, Goldie S, et al. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. *Bulletin of the World Health Organization* 2007;85:719-726.

93).Berzofsky JA, Ahlers JD, Janik J et al. Progress on new vaccine. Strategies against chronic viral infections. *J Clin Invest* 2004;114:450- 462.

94).Modis Y, Trus BL and Harrison SC. Atomic model of the papillomavirus capsid. *EMBO J* 2002; 21:4754-4762.

95).Adams M, Jasani B, Fiander A. Prophylactic HPV vaccination for women over 18 years of age. *Vaccine* 2009; 27:3391-3394 doi:10.1016.

96).Human papillomavirus vaccines. WHO position paper. *Wkly. Epidemiol. Rec.* 84(15): 118-31. April 2009.

97).Howell-Jones R. Human papillomavirus vaccination: the United Kingdom's recommendation and update on European licensure and efficacy data. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2007/071115.asp#4>.

98).Goon PK, Stanley MA, Ebmeyer J HPV & head and neck cancer: a descriptive update. *Head Neck Oncol*, October 2009, 1(1):36. doi: 10.1186/1758-3284-1-36.

99). Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S: Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinoma worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev* 2005, 14:467-475.

- 100).Giuliano, AR; Palefsky, JM; Goldstone, S; Moreira, ED; Penny, ME; Aranda, C; Vardas, E; Moi, H et al (February 2011). Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N. Engl. J. Med.* 364(5):401-11.doi: 10.1056.
- 101).A.Lippman. Human papillomavirus (HPV) vaccination and the development of public policies McGill University, Montreal Quebec, Canada *J.Epidemiol Community Health*, 2008, 62:570-571 doi:10-1136.
- 102).Harper DM, et al. Sustained efficacy up to 4-5 years of bivalent L1 virus –like particle vaccine against human papillomavirus follow-up from a randomized control trial. *Lancet*. 2006; 367:1247-1255.
- 103).Romanowski B, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomized placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet* 2009 Dec 12; 374(9706):1975-85.
- 104).Paavonen J, D, Bosch FX, et al(HPV Patricia Study Group). Efficacy of prophylactic advanced 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, randomized controlled trial. *Lancet* 2007;369:2161-2170.
- 105).Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al (FUTURE I Investigators). Quadrivalent vaccine against human papillomaviruses to prevent an genital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928-1943.
- 106).Future II Study Group.(2007) Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N. Engl J Med* 2007; 356(19):1915-1927.
- 107).Block, SL; Nolan, T, Sattler, C, Barr, Giacoletti, KE, Marchant, CD, Castellsague, X, Rusche, SA, Lukac, S, Bryan, JT, Cavanaugh PF, Jr, Reisinger, KS. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006; 118(5): 2135-45. doi: 10.1542
- 108).Kreimer, A.R.; Rodriguez, AA. C., Hildesheim, A. Herrero R. Porras, C. Schiffman, M. Gonzalez, P. Solomon, D. Jimenez, S. Schiller, J. T. Lowy, D. R. Quint, W. Sherman, M.E. Schussier, J. Wacholder, S. Proof-of-Principle Evaluation of the Efficacy of Fewer Than Three Doses of a Bivalent HPV 16/18 Vaccine. *JNCI* 103(19): 1444-1451 doi:10.1093. September 9, 2011.
- 109).Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Cervical Cancer Screening Among Vaccinated Females. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* 56 (RR-2):17. August 26, 2011.

- 110).Slade , B. A.; Leider, L.; Vellozzi, C.; Woo, E.J.; Hua, W.; Sutherlant, A.; Izurieta, H. S.; Ball, R. et al. Posticensure Safety Surveillance for Quadrivalent Human Papillomavirus Recombinant Vaccine. Journal of the American Medical Association 302 (7): 750-757. doi: 10.1001/Jama.2009.1201.
- 111). Chustecka Z. HPV Vaccine: Debate over benefits, marketing and new adverse event data. Med scape Today. Retrieved August 27, 2009.
- 112).Saslow D, Castle PE, Cox JT et al.(2007) American Cancer Society guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. CA Cancer J Clin 2007;57:7-28.
- 113).Rosenthal, Elisabeth. Drug Makers Push Leads to Cancer Vaccines Fast Rise. The New York Times. Retrieved 2008-08-20.
- 114).Σταματάκη Πετρούλα, Παπαζαφειροπούλου Αθανασία, Ελευσινιώτης Ιωάννης, Γιαννακοπούλου Μαργαρίτα, Μπροκαλάκη Ηρώ, Σαρόγλου Γεώργιος. Επιπολασμός της HPV-λοίμωξης σε δείγμα γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Νοσηλευτική 2010, 49(3) 255-263.
- 115). Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED Jr, Aranda C, Jessen H, Hillman R, Ferris D, Coutlee F, Stoler MH, Marshall JB, Radley D, Vuocolo S, Haupt RM, Guris D, Garner EI. HPV vaccine against anal HPV infection and analintraepithelial neoplasia. N Engl J Med. 2011 Oct 27;365(17):1576-85.
- 116).Frisch M, Smith E, Grulich A, Johansen C. Cancer in a population-based cohort of men and women in registered homosexual partnerships. Am. j. Epidemiol. (2003). 157(11).
- 117).Chin-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD, Buchbinder S, Cohen D, Colfax G, Da Costa M, Darragh T, Hess E, Judson F, Kolbin B, Madison M, Palefsky JM. Age-specific prevalence of anal human papillomavirus infection in HIV-negative sexually active men who have sex with men: the explore study. The journal of infectious diseases. 2004 Dec 15; 190(12):2070-6.
- 118).Νικολαΐδου Η., Μηνιάτη Α., Κατσάμπας Α. Λοίμωξη από τους ιούς των ανθρώπινων θηλωμάτων και προφυλακτικά εμβόλια. Ελ. Επιθ. Δερμ. Αφρ. 18:1 73-79, 2007.
- 119).Hamers F F. European centre for disease prevention and control issues guidance for the introduction of human papillomavirus (HPV) vaccines in European Union Countries. Eurosurveillance, Volume 13, Issue 4, 24 January 2008.
- 120).Pallearos A, Vonau B. Human papilloma virus vaccine-more than a vaccine. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 19(6): 541-6. Doi: 10.1097. December 2007.
- 121).Morris SK, Nguyen CK. The human papillomavirus vaccine in Canada. Can J Public Health 99(2): 114-6PMID 18457284.
- 122).Γκεσούλη-Βολτυράκη Ε., Τσιώτα Μ., Υφαντής Α., Τηνιακού Ι, Κουρκιά Χ., Βλαχάκη Α., Νούλα Μ. Γνώσεις γυναικών-επαγγελματιών υγείας σχετικά

με τον καρκίνο της μήτρας και τη δυνατότητα δευτερογενούς πρόληψής του, *Interscientific Health Care*, 2009, 1(3), 105-109.

123).Ροβίθης, Δ., Καϊτελίδου, Δ., Λιαρόπουλος, Λ. Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας προφυλακτικού εμβολιασμού κατά του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στην Ελλάδα, *Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής*, 2010, 27(1) 88-94.

124).Τρίμης, Φλωράκης, Σταυριανέας. Ανασκόπηση του κλινικού προγράμματος και της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία του τετραδύναμου εμβολίου HPV (τύποι 6,11,16 και 18). *ΔΕΡΜΑΔΕΡΜΑ*, 2009, Τεύχος 3,(19-30).

125).Goldie SJ, Kim JJ, Kobus K, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon J, O'shea MK, Xavier BF, de Sanjose S,Franco EL. Cost-effectiveness of HPV 16,18 vaccination in Brazil. *Vaccine*. 2007;25:6257-6270 doi: 10.1016.

126).Sinanovic E, Moodley J, Barone MA, Mail S, Cleary S, Harries J. The potential cost-effectiveness of adding a human papillomavirus vaccine to the cervical cancer screening programme in South Africa. *Vaccine*. 2009;27:6196-6202. doi:10.1016.

127).Goldie SJ, O'Shea M, Campos NG, Diaz M, Sweet S, Kim SY. Health and economic outcomes of HPV 16,18, vaccination in 72 GAVI-eligible countries. *Vaccine*. 2008;26:4080-4093 doi: 10.1016.

128).Tami L Thomas, Dionne P Stefens, Beverte Blanchard. Hip hop, Health and Human Papilloma Virus (HPV): Using Wireless Technology to Increase HPV Vaccination Uptake. *The Journal for Nurse Practitioners*, Volume 6, Issue 6, Pages 464-470, June 2010.

129).Andrus JK, Toscano CM, Lewis M, Oliveira L, Roper AM, Davila M, Fitzimmons JW. A model for enhancing evidence-based capacity to make informed policy decisions on the introduction of new vaccines o make informed policy decisions on the introduction of new vaccines in the Americas: PAHO's Pro Vac initiative. *Public Health Rep*. 2007; 122:811-816.

130).Dasbach EJ, Elbasha EH, Insinga RP, Mathematical models for predicting the epidemiologic and economic impact of vaccination against human papillomavirus infection and disease. *Epidemiol Rev*. 2006;28:88-100. doi: 10.1093.

131).Techakehakij W, Feldman RD. cost-effectiveness of HPV vaccination compared with Pap smear screening on a national scale: a literature review. *Vaccine*. 2008; 26:6258-6265 doi: 10. 1016.

132).Brisson M, Van d V, Boily MC. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in developed countries. *Public Health Genomics*. 2009; 12:343-351. Doi:10.1159.

133).Kim JJ, Brisson M, Edmunds WJ, Goldie SJ. Modeling cervical cancer prevention in developed countries. *Vaccine*. 2008;26(Suppl 10):K 76-K86.

- 134).Ferco N, Posta M, Gallivan S, Kruzikas D, Drummond M. Evolution of the health economics of cervical cancer vaccination. *Vaccine*. 2008;26(Suppl 5):F3-15.
- 135).Newall AT, Beutels P, Wood JG, Edmunds WJ, MacIntyre CR. Cost-effectiveness analyses of human papillomavirus vaccination. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:289-296 doi:10.1016.
- 136).D. Munsell, C. Gray, J. Reed, J. Vasquez, J. Vlasak. A study of women and mothers'-of-minor-age-daughters knowledge of HPV as well as the attitudes toward the HPV vaccine. *The internet Journal of Accademic Physician Assistants*. 2010, Vol. 7 Num. 2 doi:10.5580/1a38.
- 137).Beutels P, Jit M. A Brief history of economic evaluation for human papillomavirus vaccination policy. *Sex Health*. 2010; 7:352-358.doi 10.1071/SH10018.
- 138).Levi F, Lucchini F, Negri E, Franceschi S, la Vichada C. Cervical cancer mortality in young women in Europe: patterns and trends. *Eur J Cancer*.2000; 36(17):2266-71, 2000.
- 139).Yaren A, Ozkilinc G, Guler A, Oztop I. Awareness of breast and cervical cancer risk factors and screening behaviours among nurses in rural region of Turkey. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2008 May; 17(3):278-84.
- 140).M. Usara, E. Darj. Knowledge of cervical and screening practices of nurses at a regional hospital in Tanzania. *Afr Health Sci*. 2011 March; 11(1):48-57.
- 141).Catherine McCarey, David Pirek, Pierre M Tebeu, Michel Boulvain, Anderson S Doh, Petignat. Awareness of HPV and cervical cancer prevention among Cameroonian healthcare workers. *BMC Women's Health* 2011, 11:45 doi:10.1186/1472-6874-11-45.
- 142).Antila A, Ronco G, Clifford G, Bray F, Hakama M, Arbyn M, Weiderpass E. Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. *Br J Cancer*. 91(5):935-41, 2004.
- 143).Laura AV Marlow, Jo Waller, Jane Wardle. Sociodemographic predictors of HPV testing and vaccination acceptability: results from a population-representative sample of British women. *J Med Screen* June 2008 vol 15 no (2) 91-96 doi: 10.1258.
- 144).Le T, W Hicks, Menard C, Boyd D, Hewson T, Hopkins L, Kee Fung MF. Human papilloma virus testing knowledge and attitudes among women attending colposcopy clinic with ASCUS/LGSIL pap smears. *J Obstet Gynecol Can* 2004 Sep;26(9):788-92.
- 145).Slomovitz BM, Sun CC, Frumovitz M, Soliman PT, Schmeler KM, Pearson HC, Berenson A, Ramirez PT, Lu KH, Bodurka DC. Are women ready for the HPV vaccine? *Gynecol Oncol*. 103(1):151-4, 2006.
- 146).Zimet GD, Mays RM, Sturm LA, Ravert AA, Perkins SM, Juliar BE. Parental attitudes about sexually transmitted infection vaccination for their adolescent children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 159(2):132-7, 2005.

- 147).Holland-Barkis P, Forjuoh SN, Couchman GR, Capen C, Rascoe TG, Reis MD. Primary care physicians' awareness and adherence to cervical cancer screening guidelines in Texas. *Prev Med.* 2006, 42: 140-5.
- 148).Arillo Santillan-E, Nigenda G, Sanchez-Prado VM, Alonso-De Ruiz P, Lazcano Ponce E. Mexico City physician's awareness about cervical cancer prevention: implications for cancer screening. *J Cancer Educ.* 2001, Summer; 16(2):75-9.
- 149).Daley MF, Crane LA, Markowitz LE, et al. Human papillomavirus vaccination practices: a survey of US physicians 18 months after licensure. *Pediatrics.* 2010;126(3):425-433.
- 150).Dorell CG, Yankey D, Santibanez TA, Markowits LE. Human papillomavirus vaccination series initiation and completion, 2008-2009. *Pediatrics.* 2011;128(5):830-839.
- 151).Rossental SL, Weiss TW, Zimet GD, Ma L, Good MB, Vichnin MD. Predictors of HPV vaccine uptake among women aged 19-26: importance of a physician's recommendation. *Vaccine.* 2011;29(5):890-895.
- 152).Ishibashi KL, Koormans J, Curlin FA, Alexander KA, Ross LF. Pediatricians are more supportive of the human papillomavirus vaccine than the general public. *South Med J* 2008, 101:1216-1221.
- 153).Abu Sadat Nurullah. Parents' Attitudes towards Inclusion of Sexuality Education in Malaysian Schools. *International Journal about Parents in Education*, 2009, Vol. 3(1), pp42-56.
- 154).K. Coyle, K. Basen-Engouist, D. Kirby, G. Parcel, S. Banspach, J. Collins, E. Baumler, S. Carvajal, R. Harrit. Safer choices: reducing teen pregnancy, HIV, and STDs. *Public Health Rep.* 2001; 116(Suppl 1): 82-93.