



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ & ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΗ ΥΓΙΕΙΝΗ  
ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ & ΥΔΑΤΩΝ & ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ



# Εμβολιαστική Κάλυψη έναντι του ιού HPV

Μη Συστηματική Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

---

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια:

**ΓΕΩΡΓΙΑΔΟΥ Α. ΦΩΤΕΙΝΗ**  
Νοσηλεύτρια, Τ.Ε.Ι. Θεσσαλονίκης

**Λάρισα 2018**



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ & ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΗ  
ΥΓΙΕΙΝΗ  
ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ & ΥΛΑΤΩΝ &  
ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ



# Εμβολιαστική Κάλυψη έναντι του ιού HPV

Μη Συστηματική Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

---

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια:

ΓΕΩΡΓΙΑΔΟΥ Α. ΦΩΤΕΙΝΗ  
Νοσηλεύτρια, Τ.Ε.Ι. Θεσσαλονίκης

Λάρισα 2018

## **Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

- **Γεώργιος Ραχιώτης (Επιβλέπων)**  
Επίκουρος Καθηγητής Επιδημιολογίας & Επαγγελματικής Υγιεινής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
  
- **Αλέξανδρος Δαπόντε**  
Καθηγητής Μαιευτικής- Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
  
- **Χρήστος Χατζηχριστοδούλου**  
Καθηγητής Υγιεινής & Επιδημιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων θεωρείται σήμερα το πιο συχνό σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα μεταξύ των νέων και σεξουαλικά ενεργών ατόμων παγκοσμίως. Τα νούμερα είναι απογοητευτικά και καταδεικνύουν την έκταση του προβλήματος. Κάθε χρόνο καταγράφονται διεθνώς περίπου 500.000 νέα περιστατικά και 250.000 θάνατοι, που οφείλονται σε λοιμώξεις από αυτόν.

Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων (ή HPV ιός) είναι ένας μικρού μεγέθους DNA ιός με επιβεβαιωμένη ογκογενετική δράση, που συνδέεται με ένα μεγάλο εύρος αλλοιώσεων σε πολλές ανατομικές περιοχές της γεννητικής και περιπρωκτικής περιοχής. Η πιο γνωστή μέχρι τώρα συσχέτιση του αφορά στην ανάπτυξη ενδοεπιθηλιακής δυσπλασίας και καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας. Ο καρκίνος του τραχήλου αποτελεί τον δεύτερο σε συχνότητα καρκίνο διεθνώς και την τρίτη κυριότερη αιτία θανάτου στον γυναικείο πληθυσμό.

Η πρόληψη των σχετιζόμενων με τον HPV-ιό λοιμώξεων αποτελεί σήμερα μια από τις μεγαλύτερες προκλήσεις για τον τομέα της σύγχρονης Ιατρικής. Ως βασική μέθοδος πρόληψης τους, είχε καθιερωθεί για τουλάχιστον 6 δεκαετίες το λεγόμενο τεστ Παπανικολάου. Η πρόσφατη ωστόσο ανακάλυψη του πρώτου προφυλακτικού εμβολίου ενάντια στον ιό, μετέβαλε την ισχύουσα κατάσταση, μετατοπίζοντας το ενδιαφέρον στο πεδίο της πρωτογενούς πρόληψης. Μέχρι σήμερα διατίθενται δύο εμβόλια, τα οποία προστατεύουν από κάποιους συγκεκριμένους γονότυπους του ιού, ένα διδύναμο και ένα τετραδύναμο εμβόλιο.

Ο προφυλακτικός εμβολιασμός ενάντια στον HPV-ιό, ως μέθοδος πρωτογενούς πρόληψης εφαρμόζεται πλέον τουλάχιστον μια δεκαετία σε περισσότερες από 70 χώρες διεθνώς και τα αποτελέσματα της εφαρμογής του είναι ιδιαίτερα ικανοποιητικά: η παγκόσμια εμβολιαστική κάλυψη φαίνεται πως άγγιξε μέσα σε αυτά τα πρώτα χρόνια εφαρμογής το 39,7 % στο σύνολο του πληθυσμού στόχου, για τις 3 προβλεπόμενες δόσεις.

Τα πρώτα σημαντικά οφέλη της ευρείας εφαρμογής του εμβολιασμού ενάντια στον HPV αναμένεται να γίνουν ορατά μέσα στις επόμενες δεκαετίες. Μέχρι τότε ο σχεδιασμός και η υλοποίηση των διαφόρων προγραμμάτων εμβολιασμού πρέπει να πραγματοποιείται με βάση τα ιδιαίτερα επιδημιολογικά και οικονομικά χαρακτηριστικά της κάθε χώρας, ώστε να επιτευχθεί η μέγιστη δυνατή αποτελεσματικότητα στην πρόληψη των σχετιζόμενων με τον ιό νοσημάτων.

**Λέξεις-Κλειδιά:** ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων, καρκίνος τραχήλου της μήτρας, εμβόλια, πρωτογενής πρόληψη, εμβολιαστική κάλυψη.

## ABSTRACT

Human papillomavirus infection is currently considered as the most common sexually transmitted disease among young and sexually active individuals worldwide. The numbers are disappointing, clearly indicating the extent of the issue at hand.

The Human Papillomavirus (or HPV) is a small-sized DNA virus that has demonstrated confirmed oncogenic activity, associated with a wide range of lesion in several anatomical regions of the genital and perianal area. Presently, its most widely-known association relates to the development of intraepithelial dysplasia and cancer in the uterine cervix. Cervical cancer is the second most common form of cancer worldwide and remains the third leading cause of death in the female population.

Prevention of HPV-associated infections is currently one of the greatest challenges in the field of modern medicine. The Pap smear test was established as the basic method of prevention for more than six decades. However, the recent development of the first prophylactic vaccine against the virus has altered the current situation, shifting the interest to the field of primary prevention. Up to date, there are two vaccines available that protect against certain genotypes of the virus, a bivalent and a quadrivalent vaccine.

Prophylactic vaccination against the HPV virus is being applied for at least a decade in more than 70 countries worldwide as a primary prevention method, and the results of its implementation are considerably satisfactory: during these prime years of implementation, global vaccination coverage appears to have reached 39.7% of the total target population for the three recommended doses.

The first major benefits of large-scale vaccination against the HPV virus are expected to become apparent in the coming decades. Until then, the design and implementation of the various vaccination programs should be performed based on the particular epidemiological and economical characteristics of each country, in order to achieve the maximum potential effectiveness in the prevention of diseases related to the virus.

**Key words:** Human Papilloma Virus, cervical cancer, vaccines, primary prevention, vaccination coverage.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	v
ABSTRACT.....	vi
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ-ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ.....	ix
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ.....	x
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ</b> .....	<b>4</b>
1.1. Γενική περιγραφή του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων.....	4
1.2. Ονοματολογία και ταξινόμηση .....	6
1.3. Η δομή HPV ιού .....	7
1.3.1. Η λειτουργία των πρωτεϊνών του HPV-ιού .....	8
1.3.2. Η λειτουργία του γονιδιώματος του HPV-ιού.....	10
1.3.3. Η λειτουργία της κάψας του HPV-ιού.....	10
1.4. Ο κύκλος ζωής και δράσης του ιού .....	11
1.5. Επιδημιολογικά Δεδομένα.....	12
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ</b> .....	<b>14</b>
2.1. Μορφές της HPV λοίμωξης.....	14
2.2. Μορφές αλλοιώσεων από την HPV λοίμωξη.....	15
2.3. Τρόποι μετάδοσης της HPV λοίμωξης.....	19
2.3.1. Ο ρόλος των ανδρών στην μετάδοση της HPV λοίμωξης .....	20
2.4. Μηχανισμός HPV μόλυνσης .....	21
2.5. Φυσική πορεία της HPV λοίμωξης .....	22
2.6. Στάδια της HPV λοίμωξης .....	24
2.7. Μηχανισμοί ανοσοδιαφυγής του HPV ιού.....	25
2.7.1. Μη ειδική ανοσιακή απάντηση.....	26
2.7.2. Ειδική ανοσιακή απάντηση.....	27
2.7.3. Κυτταρική ανοσία.....	27
2.7.4. Αντισωματική απάντηση (χυμική ανοσία).....	28
2.8. Παράγοντες κινδύνου .....	28
2.8.1. Παράγοντες σχετικοί με τον ιό HPV .....	29
2.8.2. Παράγοντες σχετικοί με τον ξενιστή .....	31
2.8.3. Περιβαλλοντικοί παράγοντες .....	32
2.9. Διάγνωση των HPV λοιμώξεων .....	34
2.9.1. Μορφολογική ταυτοποίηση .....	34
2.9.2. Μοριακή διάγνωση και τυποποίηση του HPV ιού .....	36
2.9.3. Ορολογικές διαδικασίες .....	38
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ</b> .....	<b>39</b>
3.1. Η πρωτογενής πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.....	39

3.2. Τα εμβόλια ενάντια στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας .....	41
3.3. Τα είδη των εμβολίων .....	43
3.3.1. Το τετραδύναμο εμβόλιο.....	43
3.3.2. Το διδύναμο εμβόλιο .....	44
3.3.3. Το εννιαδύναμο εμβόλιο .....	44
3.4. Σύθεση και παρασκευή .....	45
3.5. Μηχανισμός δράσης και διασταυρούμενη προστασία .....	46
3.5.1. Ηλικίες εφαρμογής εμβολίου .....	47
3.6. Παρενέργειες, ενδείξεις και αντενδείξεις .....	48
3.7. Αποτελεσματικότητα.....	50
3.7.1. Ασφάλεια HPV εμβολίων .....	51
3.8. Εμβολιασμός και των ανδρών .....	52
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ .....</b>	<b>53</b>
4.1. HPV-εμβολιασμός: η οπτική της δημόσιας υγείας.....	53
4.2. Εφαρμογή HPV-εμβολιασμού.....	54
4.3. Η αποδοχή του εμβολιασμού .....	55
4.3.1. Το αντιεμβολιαστικό κίνημα.....	56
4.4. Παράγοντες που συνδέονται με τα χαμηλά επίπεδα HPV-εμβολιασμού .....	58
4.5. Συστάσεις για την βελτίωση των ποσοστών HPV-εμβολιασμού .....	61
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ .....</b>	<b>64</b>
5.1. Η εμβολιαστική κάλυψη κατά του HPV- ιού: ορισμός, προδιαγραφές και προϋποθέσεις .....	64
5.2. Παγκόσμια αποτελέσματα από την δεκαετή εφαρμογή του HPV-εμβολιασμού (2006-2014) .....	67
5.3. Το πρόγραμμα εμβολιασμού στην Ωκεανία.....	68
5.4. Το πρόγραμμα εμβολιασμού στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής .....	71
5.5. Οι χώρες που υπάγονται στο πρόγραμμα GAP .....	75
5.6. Τα προγράμματα HPV-εμβολιασμού στην Ευρώπη .....	77
5.6.1. Το πρόγραμμα HPV-εμβολιασμού στο Ηνωμένο Βασίλειο .....	78
5.6.2. Τα προγράμματα εμβολιασμού στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη .....	80
5.6.3. Το πρόγραμμα Λυσιστράτη και η ελληνική εμπειρία .....	81
<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>85</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>89</b>
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....</b>	<b>111</b>



## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ-ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

<b>Πίνακας 1</b>	Η εμβολιαστική κάλυψη ενάντια στον HPV-ιό με 3 δόσεις (2006-2014).....	<b>111</b>
<b>Πίνακας 2</b>	Η εμβολιαστική κάλυψη ενάντια στον HPV-ιό με βάση το επίπεδο της οικονομικής ανάπτυξης των χωρών (2006-2014).....	<b>111</b>
<b>Πίνακας 3</b>	Η εμβολιαστική κάλυψη ενάντια στον HPV-ιό με γεωγραφική κατανομή με 3 δόσεις (2006-2014).....	<b>112</b>
<b>Πίνακας 4</b>	Η εμβολιαστική κάλυψη ενάντια στον HPV-ιό με $\geq 1$ δόση (2006-2014) ...	<b>112</b>
<b>Πίνακας 5</b>	Η εμβολιαστική κάλυψη ενάντια στον HPV-ιό με βάση το επίπεδο της οικονομικής ανάπτυξης των χωρών με $\geq 1$ δόση (2006-2014)..... Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.	<b>113</b>
<b>Πίνακας 6</b>	Η εμβολιαστική κάλυψη ενάντια στον HPV-ιό με γεωγραφική κατανομή με $\geq 1$ δόση (2006-2014).....	<b>113</b>
<b>Πίνακας 7</b>	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (NIS-Teen Survey: Έφηβες ηλικίας 13-17 ετών, 2007-2014).....	<b>114</b>
<b>Πίνακας 8</b>	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (NIS-Teen Survey: Έφηβοι ηλικίας 13-17 ετών, 2011-2014).....	<b>114</b>
<b>Πίνακας 9</b>	Μεγάλη Βρετανία (2008-2014).....	<b>115</b>
<b>Πίνακας 10</b>	Ωκεανία (HPV-Registry Έφηβες ηλικίας 12-13 ετών 2009-2014).....	<b>115</b>
<b>Πίνακας 11</b>	Χώρες που υπάγονται στο Gardasil Access Program.....	<b>116</b>
<b>Διάγραμμα 1</b>	Η εμβολιαστική κάλυψη ενάντια στον HPV-ιό , με 3 δόσεις (2006-2014).....	<b>89</b>
<b>Διάγραμμα 2</b>	Η εμβολιαστική κάλυψη ενάντια στον HPV-ιό με βάση το επίπεδο της οικονομικής ανάπτυξης των χωρών (2006-2014).....	<b>117</b>
<b>Διάγραμμα 3</b>	Η εμβολιαστική κάλυψη ενάντια στον HPV-ιό με γεωγραφική κατανομή με 3 δόσεις.....	<b>118</b>
<b>Διάγραμμα 4</b>	Η εμβολιαστική κάλυψη ενάντια στον HPV-ιό με $\geq 1$ δόση (2006-2014).....	<b>118</b>
<b>Διάγραμμα 5</b>	Η εμβολιαστική κάλυψη ενάντια στον HPV-ιό με βάση το επίπεδο της οικονομικής ανάπτυξης των χωρών με $\geq 1$ δόση (2006-2014).....	<b>119</b>
<b>Διάγραμμα 6</b>	Η εμβολιαστική κάλυψη ενάντια στον HPV-ιό με γεωγραφική κατανομή με $\geq 1$ δόση (2006-2014)..... Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.	<b>119</b>
<b>Διάγραμμα 7</b>	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (NIS-Teen Survey: Έφηβοι ηλικίας 13-17 ετών, 2011-2014).....	<b>120</b>
<b>Διάγραμμα 8</b>	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (NIS-Teen Survey: Έφηβοι ηλικίας 13-17 ετών, 2011-2014).....	<b>120</b>
<b>Διάγραμμα 9</b>	Μεγάλη Βρετανία (2008-2014).....	<b>121</b>
<b>Διάγραμμα 10</b>	Ωκεανία (HPV-Registry Έφηβες ηλικίας 12-13 ετών 2009-2014).....	<b>121</b>
<b>Διάγραμμα 11</b>	Χώρες που υπάγονται στο Gardasil Access Program.....	<b>122</b>

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ

<b>HPV</b>	Human papilloma Virus
<b>CIN</b>	Cervical Intraepithelial Neoplasia
<b>DNA</b>	Deoxyribonucleic Acid
<b>URR</b>	Upstream Regulatory Region
<b>NCR</b>	Non Coding Region
<b>RNA</b>	Ribonucleic Acid
<b>W.H.O.</b>	World Health Organization
<b>LC</b>	Langerhans Cells
<b>INF-a</b>	Interferon a
<b>INF-b</b>	Interferon a
<b>TNF-a</b>	Tumor Necrosis Factor a
<b>TNF-b</b>	Tumor Necrosis Factor b
<b>HSV-2</b>	Herpes Simplex Virus
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FISH</b>	Fluorescence in situ Hydration
<b>CINI</b>	Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 1
<b>CINII</b>	Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2
<b>CINIII</b>	Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3
<b>VLP</b>	Virus Like Particle
<b>ACIP</b>	Advisory Committee on Immunization Practices
<b>MMR</b>	Measles, Mumps, Rubella Vaccine

<b>GAVI</b>	Global Alliance for Vaccine and Immunization
<b>ECCA</b>	European Cervical Cancer Association
<b>NCSP</b>	National Cervical Screening Program
<b>NIP</b>	National Immunization Program
<b>ECDC</b>	European Center for Disease Prevention and Control
<b>NIS</b>	National Immunization Survey
<b>HIV</b>	Human Immunodeficiency Virus
<b>NHVPR</b>	National HPV Vaccination Program Register
<b>Π.Ο.Υ.</b>	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στην σύγχρονη εποχή, στον ανεπτυγμένο κόσμο η μόλυνση από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) αποτελεί το συχνότερο σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα μεταξύ των σεξουαλικά ενεργών ενηλίκων και εφήβων. Κάθε χρόνο υπολογίζεται ότι καταγράφονται παγκοσμίως περίπου 500.000 νέα περιστατικά και 250.000 θάνατοι που οφείλονται σε λοίμωξη από στον συγκεκριμένο ιό. Από τα αποτελέσματα επιδημιολογικών ερευνών έχει υποθεθεί ότι τουλάχιστον το 80% των σεξουαλικά ενεργών ατόμων θα μολυνθεί κάποια στιγμή στην διάρκεια της ζωής του από αυτόν. Η πιθανότητα μάλιστα εμφάνισης μιας λοίμωξης αυξάνει κατά την διάρκεια της νεανικής ηλικίας. Εκτιμάται ότι οι νέοι ηλικίας 15-24 ετών, παρόλο που στην πραγματικότητα αποτελούν μόλις το 25 % του σεξουαλικά ενεργού πληθυσμού, συνδέονται με περισσότερο από το 50% των νέων περιστατικών των HPV- λοιμώξεων. Στις μεγαλύτερες ηλικίες ο κίνδυνος απόκτησης μιας λοίμωξης από τον ιό φαίνεται ότι μειώνεται αισθητά (Γκίνη κ.ά., 2016; Δενδρινός, 2010).

Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Human Papilloma Virus, ή HPV ιός όπως είναι και διεθνώς γνωστός) είναι ένας αποδεδειγμένα ογκογόνος DNA-ιός που μεταδίδεται εξαιρετικά εύκολα με την άμεση επαφή των βλεννογόνων και των επιθηλίων κατά την διάρκεια της σεξουαλικής επαφής. Μέχρι τώρα συνδέεται με μεγάλο εύρος αλλοιώσεων σε πολλές ανατομικές περιοχές του ανθρωπίνου σώματος, αν και παρουσιάζει μεγάλη εξειδίκευση ως προς το είδος του ιστού που μπορεί να μολύνει. Η πιο διαδομένη συσχέτιση του αφορά στην ανάπτυξη δυσπλασίας και καρκίνου στον τραχηλικό σωλήνα (Διακομανάλης, 2008; Τσινόπουλος κ.ά., 2008).

Ο HPV ιός παρουσιάζει μεγάλη ποικιλομορφία και διακρίνεται σε ένα πολύ μεγάλο αριθμό γονότυπων, που ταξινομούνται με βάση την ικανότητα τους να προκαλούν ογκογόνο μετασχηματισμό. Μέχρι σήμερα έχουν ανευρεθεί περισσότεροι από 150 διαφορετικοί τύποι του HPV, που μολύνουν αποκλειστικά τον άνθρωπο και διαρκώς ανακαλύπτονται και νέοι. Από αυτούς, 40 περίπου –οι λεγόμενοι γεννητικοί γονότυποι όπως είναι και ευρέως γνωστοί– είναι βλεννοτρόποι και προσβάλλουν εκλεκτικά την γεννητική και πρωκτογεννητική περιοχή. Από τους γεννητικούς γονότυπους, μια μικρή ομάδα περίπου 15 γονότυπων, με κύριους εκπροσώπους τους HPV16 και HPV18, έχουν χαρακτηριστεί ως “ογκογόνοι” και μπορούν δυνητικά να προκαλέσουν κακοήθεια (Διακομανάλης, 2008).

Παρά ωστόσο την αποδεδειγμένα υψηλή μολυσματικότητα και ογκογενετική δράση του HPV ιού, τα σχετιζόμενα με αυτόν νοσήματα (όπως ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας) μπορούν να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά εφόσον διαγνωσθούν σε πολύ πρώιμο στάδιο. Ήδη στο πεδίο της δευτερογενούς πρόληψης, η μαζική εφαρμογή προγραμμάτων πληθυσμιακού ελέγχου με την κυτταρολογική εξέταση των τραχηλικών επιχρισμάτων (test Pap) έχει συμβάλλει με ουσιαστικό τρόπο στον τομέα της πρόληψης και της έγκαιρης διάγνωσης. Σε κάθε περίπτωση όμως αποτελεί μια μορφή δευτερογενούς πρόληψης και αυτό σημαίνει ότι δεν μπορεί ούτε να ανιχνεύσει τον ιό (Μπεθυμούτης κ.ά., 2009; Καρατζάνης κ.ά., 2007).

Τις τελευταίες δεκαετίες ωστόσο –και έπειτα από την ανακάλυψη της συσχέτισης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας με τον ιό του ανθρωπίνου θηλώματος από τον καθηγητή Harald zur Hausen– οι περισσότερες έρευνες επικεντρώθηκαν στον τομέα της πρωτογενούς πρόληψης. Και πράγματι έπειτα από εντατικές προσπάθειες στο πεδίο της μοριακής βιολογίας και της καρκινογένεσης, τα πρώτα προφυλακτικά εμβόλια ενάντια

στον ιό έγιναν πλέον πραγματικότητα. Μέχρι σήμερα λοιπόν έχουν παραχθεί δύο πολυδύναμα εμβόλια, τα οποία προλαμβάνουν πάνω από το 70% των περιπτώσεων του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας όπως και τις περισσότερες από τις μορφές καρκίνου της γεννητικής περιοχής: το διδύναμο εμβόλιο Cervarix, που δρα ενάντια των υπότυπων 16 και 18, και το τετραδύναμο εμβόλιο Gardasil, που περιέχει τους υπότυπους HPV 16 και 18 σε συνδυασμό με τους HPV 16 και 11. Χορηγούνται κυρίως σε νεαρές γυναίκες ηλικίας 16-26 ετών και σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 9-15 ετών (Δενδρινός, 2010).

Από την έναρξη της κυκλοφορίας τους το 2007 τα δύο νέα HPV εμβόλια έχουν προοδευτικά ενταχθεί στα περισσότερα εθνικά προγράμματα εμβολιασμού των ανεπτυγμένων χωρών. Οι Η.Π.Α, η Αυστραλία, ο Καναδάς και το Ηνωμένο Βασίλειο ήταν από τις πρώτες χώρες που εισήγαγαν ένα οργανωμένο και ολοκληρωμένο πρόγραμμα εμβολιασμού ενάντια στον ιό. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, σύμφωνα με εκτιμήσεις του Ευρωπαϊκού Κέντρου Πρόληψης Νοσημάτων (ECDC), μέχρι το 2012 τουλάχιστον 22 χώρες της Κεντρικής και Δυτικής Ευρώπης, εφήρμοζαν συστηματικά προγράμματα εμβολιασμού για το HPV, εστιάζοντας κυρίως στις έφηβες και στις γυναίκες νεαρής ηλικίας. Ενώ ακόμα και σε πολλές από τις αναπτυσσόμενες χώρες της Νοτιοανατολικής Ασίας, της Ν.Αφρικής και Ν.Αμερικής εγκρίθηκε ήδη η εφαρμογή εκτεταμένων εμβολιασμών μέσω των δημόσιων υπηρεσιών υγείας με την υποστήριξη της Διεθνούς Συμμαχίας για τα Εμβόλια και την Ανοσοποίηση (GAVI).

Μέχρι σήμερα έχουν συνολικά διατεθεί 175 εκατομμύρια δόσεις παγκοσμίως, με τα πρώτα στατιστικά δεδομένα από την χρήση των εμβολίων να είναι κάτι παραπάνω από ενθαρρυντικά: στις χώρες που η εμβολιαστική κάλυψη ξεπέρασε το 50%, παρατηρήθηκε μια μείωση έως και 68% στους υπότυπους 16 και 18 και μια μείωση του 61% στα εξωγενή κονδυλώματα. Όλα αυτά τα ευρήματα αποτελούν τις πρώτες ενδείξεις ότι μέσα στις επόμενες δεκαετίες, αναμένεται σημαντική μείωση της συχνότητας της νόσου.

Ως εκ των ανωτέρω γίνεται κατανοητό ότι η συστηματική επιτήρηση του εμβολιαστικού επιπέδου αποδεικνύεται μια εξαιρετικά κρίσιμη παράμετρος για την αξιολόγηση της αποδοτικότητας των νέων εμβολίων και των προγραμμάτων που την παρέχουν. Ο Π.Ο.Υ υποστηρίζει χαρακτηριστικά ότι η παρακολούθηση των επιπέδων της εμβολιαστικής κάλυψης, σε εθνικό και παγκόσμιο επίπεδο, αποτελεί σημαντική προϋπόθεση για την χάραξη νέων στρατηγικών αποτελεσματικότερης μελλοντικής παρέμβασης, μέσω της αξιολόγησης των αναγκών και της αντίχρευσης των ανεπαρκειών στα διάφορα συστήματα υγείας (Τριανταφυλλίδου, 2016).

Η παρούσα μελέτη έχει ως στόχο της να καταγράψει αναλυτικά, μέσα από την ανασκόπηση της σχετικής διεθνούς και ελληνικής βιβλιογραφίας, τα επίπεδα της εμβολιαστικής κάλυψης του γυναικείου πληθυσμού σε παγκόσμια κλίμακα, μέσα σε αυτά τα πρώτα χρόνια κυκλοφορίας των δύο νέων πολυδύναμων εμβολίων. Παράλληλα επιχειρεί να παρουσιάσει συνοπτικά τα προγράμματα εμβολιασμού στις χώρες που σημειώθηκαν τα υψηλότερα ποσοστά και να διερευνήσει τους παράγοντες που ουσιαστικά λειτούργησαν ως φραγμός στην μέχρι τώρα εφαρμογή τους.

Ειδικότερα αναπτύσσεται σε τρεις μεγάλες θεματικές ενότητες:

- Στην πρώτη που περιλαμβάνει την παράθεση κάποιων βασικών πληροφοριών που αφορούν την νόσο.

- Στην δεύτερη που γίνεται η παρουσίαση των δύο νέων εμβολίων, το διδύναμου Cervarix και του τετραδύναμου Gardasil.
- Και στην τρίτη που παρουσιάζονται αναλυτικά τα δεδομένα που αφορούν τον εμβολιασμό.

Η εργασία ολοκληρώνεται με τα Συμπεράσματα, στα οποία και καταγράφονται συνοπτικά τα κυριότερα σημεία της παρούσας ερευνητικής προσπάθειας, ενώ γίνονται και κάποιες συστάσεις για την βελτίωση των πολιτικών εμβολιασμού.

## **ΥΛΙΚΟ & ΜΕΘΟΔΟΣ**

Η αναζήτηση περιελάμβανε δημοσιευμένα άρθρα που παρείχαν πληροφορίες για τα προγράμματα εμβολιασμού ενάντια στον ιό HPV που εφαρμόστηκαν σε διάφορες χώρες ανά τον κόσμο, όπως και για τα ποσοστά εμβολιασμού που επιτεύχθηκαν σε κάθε χώρα ανά έτος. Για την συλλογή τους πραγματοποιήθηκε κυρίως ηλεκτρονική αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων MEDLINE και Google Scholar.

Σημαντικός περιορισμός στην διεξαγωγή της μελέτης υπήρξε και η έλλειψη των στατιστικών δεδομένων. Δέκα χρόνια μετά την εισαγωγή των δύο νέων εμβολίων, τα ποσοστά της εμβολιαστικής κάλυψης δεν είναι δυστυχώς διαθέσιμα, γιατί αρκετές χώρες είτε δεν εντάξει επισήμως τα συγκεκριμένα εμβόλια στα εθνικά προγράμματα εμβολιασμού τους, είτε δεν διαθέτουν τις κατάλληλα οργανωμένες δομές παρακολούθησης για την αναλυτική καταγραφή των ποσοστών της εμβολιαστικής κάλυψης.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

### «Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων»

#### 1.1. Γενική περιγραφή του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων

Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων, γνωστός διεθνώς και με τα αρχικά HPV (Human Papilloma Virus), αποτελεί σήμερα έναν από τους πιο διαδεδομένους ιούς σε άτομα αναπαραγωγικής ηλικίας, που μεταδίδεται μέσω της σεξουαλικής επαφής. Έρευνες έχουν δείξει ότι κάθε χρόνο σημειώνονται σε παγκόσμια κλίμακα 530.000 νέα περιστατικά και 270.000 θάνατοι, που οφείλονται σε λοίμωξη από τον ιό (Χαραμή κ.ά., 2014).

Ο ιός-HPV είναι ένας μικρού μεγέθους ογκογόνος DNA-ιός, που ανήκει στο γένος των Papillomaviruses και μαζί με τους Polyomaviruses συγκαταλέγεται στην οικογένεια των Papoviridae. Το σωματίδιο του, με διάμετρο 54nm, αποτελείται από μια κυκλική διπλή έλικα DNA εσωτερικά και από μια πρωτεϊνική σύσταση κάψα εξωτερικά. Η κάψα προφυλάσσει το γενετικό υλικό του ιού, το οποίο στην πραγματικότητα είναι αυτό που εισέρχεται στο ανθρώπινο κύτταρο και το μολύνει (Haaheim et al. 2004; Μορτάκης, 2007).

Οι ιοί των θηλωμάτων του ανθρώπου παρουσιάζουν ειδικευση ως προς τον ξενιστή, που προσβάλλουν και προκαλούν μολύνσεις αποκλειστικά στις επιφάνειες του δέρματος ή των βλεννογόνων, δημιουργώντας καλοήθεις ή κακοήθεις βλάβες ή παραμένοντας στις περισσότερες περιπτώσεις ασυμπτωματικοί. Αναπαράγονται, αξιοποιώντας τους γενετικούς μηχανισμούς του εκάστοτε οργανισμού που μολύνουν και εμφανίζουν πολύ χαμηλά ποσοστά μετάλλαξης (Burk et al., 2011).

Οι HPV-ιοί ταξινομούνται σε γένη ανάλογα με το είδος των οργανισμών που προσβάλλουν (ο άνθρωπος μολύνεται συνηθέστερα από τον Alpha Papilloma) και σε γονότυπους ανάλογα με τις διαφορές που μπορεί να υπάρχουν στον γενετικό τους κώδικα. Το κάθε γένος μολύνει συγκεκριμένα είδη του ζωικού βασιλείου και ο κάθε γονότυπος συγκεκριμένο είδος επιθηλίου, ενώ παρουσιάζει και το δικό του ογκογόνο δυναμικό. Ο κάθε γονότυπος μάλιστα ονομάζεται από έναν αριθμό που αντιπροσωπεύει την σειρά με την οποία ταυτοποιήθηκε. Μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί παραπάνω από 150 διαφορετικοί γονότυποι που μολύνουν τον άνθρωπο με 40 εξ' αυτών να προσβάλλουν αποκλειστικά το δέρμα και τους βλεννογόνους του κατώτερου γεννητικού συστήματος και της περιοχής του πρωκτού (γεννητικοί τύποι). Οι υπόλοιποι γονότυποι προσβάλλουν το δέρμα άλλων περιοχών του σώματος (Μορτάκης, 2007).

Οι HPV μπορούν να προκαλέσουν την εμφάνιση είτε υποκλινικής είτε κλινικής λοίμωξης. Η κλινική λοίμωξη συνδέεται με την εμφάνιση οξυτενών κονδυλωμάτων, στα εξωτερικά γεννητικά όργανα. Στα περισσότερα περιστατικά βέβαια η λοίμωξη είναι ασυμπτωματική. Στο 80% των προσβεβλημένων ατόμων παρατηρείται αυτόματη υποχώρηση και θεραπεία των αλλοιώσεων. Το 70% των HPV-λοιμώξεων απομακρύνεται μόλις από τον 1ο χρόνο και το 90% από τον 2ο. Ωστόσο σε ένα μικρό μόνο ποσοστό, της τάξεως του 10-20%, ο ιός παραμένει και εξελίσσεται προοδευτικά σε τραχηλικό καρκίνωμα (Καβαλιώτης, 2008).

Στην υποτροπή αυτή δεν συμμετέχουν ενεργά όλοι οι γονότυποι του HPV-ιού. Υπάρχουν διάφοροι γονότυποι, οι οποίοι ανάλογα με τον κίνδυνο για καρκινογένεση που παρουσιάζουν, διακρίνονται σε : χαμηλού και υψηλού κινδύνου. Οι χαμηλού

κινδύνου ή μη ογκογόνοι γονότυποι είναι αυτοί που κατά κανόνα προκαλούν τα γνωστά από την αρχαιότητα οξυτενή κονδυλώματα και τις ενδοεπιθηλιακές βλάβες CIN I όπως και την υποτροπιάζουσα θηλωμάτωση. Και οι υψηλού κινδύνου ή ογκογόνοι γονότυποι του ιού, που αποτελούν τον κυριότερο προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση φλεγμονής και στην συνέχεια προκαρκινικών βλαβών τύπου CINI-III στον τράχηλο, τον πρωκτό και το πέος (Καβαλιώτης, 2008; Μορτάκης, 2007).

Εκτός από τις παραπάνω εκδηλώσεις οι HPV-ιοί μπορούν να προκαλούν βλάβες και δυσπλασίες και σε άλλα σημεία του ανθρώπινου σώματος όπως: καρκίνο του αιδοίου και του κόλπου, καρκίνο του πέους, καρκίνο του πρωκτού, αναπνευστική θηλωμάτωση λάρυγγα, καρκίνο του στοματοφάρυγγα και του λάρυγγα, ενώ σε αρκετές περιπτώσεις έχει συνδεθεί και με την εμφάνιση του καρκίνου του πνεύμονα (Καβαλιώτης, 2008).

Η κύρια οδός μετάδοσης των HPV είναι η σεξουαλική επαφή και για αυτό συγκαταλέγεται στα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα. Απαιτείται συνεπώς άμεση επαφή του δέρματος ή των βλεννογόνων με τις αλλοιώσεις από τον HPV, για να μεταδοθεί ο ιός. Η απλή μεταφορά από άτομο σε άτομο δεν επαρκεί για να οδηγήσει σε λοίμωξη. Πρέπει να προκύψουν μικροτραυματισμοί, για να εισχωρήσει ο ιός στον επιθηλιακό ιστό. Για αυτό και η σεξουαλική επαφή αποτελεί και τον πιο εύκολο τρόπο μετάδοσης. Αξιοσημείωτο είναι πάντως το γεγονός μέχρι στιγμής ότι δεν έχει αναφερθεί η μετάδοση μέσω του αίματος ή άλλων σωματικών υγρών. Αν και έχουν καταγραφεί περιστατικά κάθετης μετάδοσης κατά τον τοκετό από την μολυσμένη μητέρα στο νεογνό (Δαφέρμου κ.ά., 2015; Ταμπακούδης, 2003).

Ο χρόνος που μεσολαβεί από την πρώτη επαφή με τον ιό, μέχρι την εκδήλωση του ποικίλλει. Συνήθως κυμαίνεται από 1-20 μήνες. Όμως σε αρκετές περιπτώσεις οι συνέπειες της λοίμωξης μπορεί να εκδηλωθούν μετά από χρόνια ή δεκαετίες. Σύμφωνα πάντα με έρευνες, μετά την αρχική ενεργό φάση της λοίμωξης, ο ιός παραμένει σε “λανθάνουσα κατάσταση” και μπορεί να ενεργοποιηθεί ξανά, λόγω της επανέκθεσης ή της μειωμένης αντίστασης του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή (Θεοδωρίδου & Ατσάλη, 2007).

Η μόλυνση είναι συνηθέστερη στις έφηβες και στις γυναίκες νεαρής ηλικίας, με αποτέλεσμα ένα ποσοστό περίπου 75% των νέων λοιμώξεων να καταγράφονται στις ηλικία των 15-25 ετών. Το 50% αυτών των νέων λοιμώξεων, συμβαίνουν συνήθως εντός μιας πενταετίας, μετά από την έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας. Ωστόσο η μόλυνση από τον HPV σε καμία περίπτωση δεν αποτελεί πλέον αποκλειστικό “προνόμιο” μόνο των γυναικών, εφόσον αποδεικνύεται ότι προσβάλλει και τους άνδρες στον ίδιο βαθμό και ένταση. Είναι χαρακτηριστικό άλλωστε ότι το 50% των νεαρών ανδρών σήμερα έχει προσβληθεί από τον ιό. Ο γονότυπος που πλήττει κυρίως τον ανδρικό πληθυσμό είναι ο HPV-16 (Καβαλιώτης, 2008; Μορτάκης, 2007).

Συγκεκριμένες σεξουαλικές συμπεριφορές όπως οι πολλαπλοί σύντροφοι, η μικρή ηλικία έναρξης των σεξουαλικών σχέσεων, ο μικρός χρόνος μεταξύ γνωριμίας και σεξουαλικής επαφής, τυχόν συνυπάρχοντα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, αλλά και το κάπνισμα, το αλκοόλ και η μακροχρόνια λήψη αντισυλληπτικών δισκίων, η ανοσοκαταστολή, η φυλή και η εθνικότητα αποτελούν μόνο μερικούς από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη μιας εμμένουσας HPV-λοίμωξης, η οποία είναι αυτή που στην πραγματικότητα ενοχοποιείται για την εμφάνιση της τραχηλικής νεοπλασίας (Καβαλιώτης, 2008; Κανακούδη- Τσακαλίδου, 2009; Κόκκαλης, 2012).



Η χρήση του προφυλακτικού κατά την επαφή συνίσταται γενικά για την πρόληψη των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων. Ωστόσο στην περίπτωση του συγκεκριμένου ιού, η προφύλαξη αποδεικνύεται ίσως εξαιρετικά δύσκολη υπόθεση. Ο ιός μπορεί να προσβάλλει και μεγαλύτερη περιοχή από όσο καλύπτει ένα προφυλακτικό, το οποίο και αποδεδειγμένα πλέον δεν αποκλείει πλήρως τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού. Μειώνει όμως αισθητά την πιθανότητα μόλυνσης, έστω και με την μερική αναλόγως προστασία που παρέχει (Καβαλιώτης, 2008).

## 1.2. Ονοματολογία και ταξινόμηση

Μια μεγάλη κατηγορία ιών που μολύνουν το δέρμα και τις βλεννογόνες μεμβράνες του ανθρώπου και ορισμένων ζώων, είναι οι ιοί των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Papilloma Viruses). Οι γνωστοί διεθνώς και με τα αρχικά HPV ιοί, είναι μια μεγάλη ομάδα επιθηλιοτρόπων ιών με γονιδίωμα διπλής έλικας (DNA), που ανήκουν στην οικογένεια των Παρονα (Papoviridae) (Παπαναγιώτου & Κυριακοπούλου-Δαλαϊνά, 2004).

Ο όρος Papilloma, που χρησιμοποιείται για την περιγραφή τους, προέρχεται από την ένωση των δύο διαφορετικών λατινικών λέξεων, της λέξης papilla που σημαίνει θηλή και της λέξης oma που σημαίνει όγκος. Οι ιοί Papilloma ή Θηλωματοϊοί παρουσιάζουν ειδικευση ως προς τον ξενιστή. Μολύνουν και προκαλούν δηλαδή καλοήθεις αλλοιώσεις του δέρματος μόνο σε φυσικούς ξενιστές όπως στον άνθρωπο (HPV), στους λαγούς (Rabbit Papilloma Virus), στα βοοειδή (Bovine Papilloma Virus), στους σκύλους (Canine Papilloma Virus) και σε μερικά είδη πουλιών (Καλκάνη- Μπουσιάκου, 2007; Μορτάκης, 2004).

Εξαιτίας της ειδικευσης που παρουσιάζουν, οι θηλωματοϊοί, που χρησιμοποιούν τον άνθρωπο ως ξενιστή τους, δεν μπορούν να προσβάλλουν τα ζώα και αντιστρόφως. Ωστόσο όλες οι κατηγορίες των θηλωματοϊών, παρουσιάζουν κάποια κοινά μορφολογικά χαρακτηριστικά (όπως διπλή κυκλική έλικα DNA, που περιβάλλεται από εικοσάεδρη πρωτεϊνική σύσταση κάψα) και κάποιες κοινές επιδράσεις στους διάφορους ξενιστές που μολύνουν (όπως όγκους και υπερπλασίες στο δέρμα και στους βλεννογόνους) (Μορτάκης, 2004).

Η ύπαρξη των διαφορετικών γονότυπων HPV σε διαφορετικά ανατομικά σημεία του ανθρώπινου σώματος, πιστοποιήθηκε για πρώτη φορά στα τέλη της δεκαετίας του 1960, με την διάκριση κονδυλωμάτων και μυρμηκίων.

Η ταξινόμηση τους, που ξεκίνησε μόλις στις αρχές της δεκαετίας του 1980, στηρίζεται στην ομολογία της DNA αλληλουχίας. Τουλάχιστον 100 υπότυποι, από τους περισσότερους από 200 που υπάρχουν, έχουν αναγνωρισθεί με βάση τις αναλύσεις των αλληλουχιών του γονιδιώματος τους.

Ως υπότυπος HPV, ορίζεται ένα πλήρες γονιδίωμα, του οποίου η αλληλουχία ενός συγκεκριμένου γονιδίου (του γονιδίου L1), διαφέρει σε ποσοστό τουλάχιστον 10% από οποιοδήποτε άλλον υπότυπο. Οι υπότυποι πρέπει να παρουσιάζουν διαφορές από 2-10% στην αλληλουχία αυτού του γονιδίου, ενώ οι παραλλαγές (δηλαδή τα στελέχη) πρέπει να παρουσιάζουν λιγότερο από 2% ποικιλομορφία. Έχουν ταξινομηθεί σε 16 ομάδες (από A έως P), με την πλειονότητα των HPV να ανήκουν στην ομάδα Alpha (Greenwood κ.ά., 2011).

Μέχρι σήμερα έχουν ανακαλυφθεί και αναγνωρισθεί >100 HPV υπότυποι, εκ των οποίων 30 με 40 μολύνουν αποκλειστικά τα επιθήλια του δέρματος και των βλεννογόνων του γεννητικού συστήματος. Οι περίπου 40 αυτοί υπότυποι είναι γνωστοί και ως γεννητικοί υπότυποι (Γεροδήμου κ.ά., 2014).

Οι γεννητικοί υπότυποι διακρίνονται, με βάση την ογκογόνο τους δράση και την ικανότητα τους να επάγουν την δημιουργία όγκων, σε δύο ομάδες: σε χαμηλού και υψηλού κινδύνου.

Η ομάδα χαμηλού κινδύνου (ή μη ογκογόνα στελέχη), που ονομάζεται έτσι γιατί προκαλεί κυρίως καλοήθεις ή μικρού βαθμού αλλοιώσεις, περιλαμβάνει τους HPV : 6,11,40,42, 43, 44, 54, 61, 72, 73 και 81. Οι βλάβες που προκαλεί αυτή η ομάδα στελεχών, παρουσιάζουν υψηλή πιθανότητα παλινδρόμησης και μικρή πιθανότητα εξαλλαγής. Οι πιο συχνοί υπότυποι 6 και 11, συνδέονται με την ανάπτυξη του 90% των γεννητικών κονδυλωμάτων και με την εκδήλωση του 10% των χαμηλού βαθμού αλλοιώσεων στον τράχηλο της μήτρας (CIN1) (Γεροδήμου κ.ά., 2014; Μορτάκης, 2007).

Η ομάδα υψηλού κινδύνου (ή ογκογόνα στελέχη), περιλαμβάνει τους υπότυπους: 16,18, 26, 31, 33,34, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 και 82. Τα στελέχη υψηλού κινδύνου είναι αυτά που συνδέονται συνήθως με ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες και είναι πιο πιθανόν να οδηγήσουν μετά από κάποιο χρονικό διάστημα σε κακοήθη εξαλλαγή των κυττάρων. Οι συχνότεροι υψηλού κινδύνου υπότυποι HPV είναι: ο HPV 16 και ο HPV 18. Ο υπότυπος 16, παρουσιάζει την ισχυρότερη ογκογόνο δράση, εφόσον ανευρίσκεται σε περισσότερο από το 50% των περιστατικών των καρκίνων του τραχήλου και στο 40-90% των HPV σχετιζόμενων ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων του αιδοίου, κόλπου, κεφαλής και πρωκτού. Σχετίζεται όμως και με χαμηλόβαθμες βλάβες του κατώτερου γεννητικού συστήματος ( σε ποσοστό 30-40%). Ενώ ο υπότυπος 18, αν και ενοχοποιείται για περισσότερο από το 50% των περιπτώσεων διηθητικών μορφών καρκίνου στον τράχηλο, δεν ταυτοποιείται τόσο συχνά σε προκαρκινικές αλλοιώσεις. Συνήθως συνδέεται με τα περιστατικά των αδενοκαρκινωμάτων και των αδενοπλακωδών καρκινωμάτων του τραχήλου (Κόκκαλης, 2012; Γεροδήμου κ.ά., 2014; Μορτάκης, 2007).

Πρέπει ωστόσο να επισημανθεί ότι η μόλυνση από τους γονότυπους υψηλού δεν αρκεί σε κάθε περίπτωση από μόνη της, για να οδηγήσει σε σοβαρές προκαρκινικές βλάβες των κυττάρων του επιθηλίου. Πρέπει λοιπόν να συνυπάρξουν απαραίτητως και πολλοί άλλοι δυσμενείς παράγοντες (όπως η καταστολή της ανοσιακής απάντησης του οργανισμού-ξενιστού, η γενετική προδιάθεση, συνεργοί παράγοντες όπως για παράδειγμα το κάπνισμα). Με αυτόν τον τρόπο, μπορεί να ερμηνευθεί το φαινόμενο, ότι ενώ η μόλυνση και η εμφάνιση λοίμωξης –και από τους HPV γονότυπους υψηλής επικινδυνότητας- είναι εξαιρετικά συνηθισμένη και συχνή στον συνολικό γενικό πληθυσμό, τα περιστατικά του διηθητικού καρκίνου είναι αναλογικά ελάχιστα.

### **1.3. Η δομή HPV ιού**

Οι ιοί των ανθρωπίνων θηλωμάτων είναι μικρού μεγέθους σωματίδια, με διάμετρο από 50-55nm, που αποτελούνται από την πρωτεϊνική θήκη (κάψα ή καψίδιο) και το γονιδίωμα του ιού.

Η κάψα (ή καψίδιο), έχει διάμετρο 45-55nm και αποτελείται από 72 καψομερίδια σε εικοσαεδρική συμμετρία, χωρίς ωστόσο εξωτερικό περίβλημα. Η απουσία του εξωτερικού λιποπρωτεϊνικής σύστασης περιβλήματος καθιστά τον ιό και πιο ανθεκτικό σε λιποδιαλυτούς διαλύτες. Το καψίδιο αποτελείται και από δύο βασικές πρωτεΐνες, την L1 (σε ποσοστό 80-90%) και την L2 (Δίνας, 2004).

Το γονιδίωμα του HPV-ιού είναι ένα μόριο μήκους 8Kb και μοριακού βάρους 5,2 εκατομμυρίων Daltons. Περιβάλλεται εξωτερικά από το καψίδιο και συγκροτείται από DNA διπλής έλικας με 8.000 ζεύγη βάσεων. Το DNA του ιού είναι αυτό περιέχει όλες τις απαραίτητες πληροφορίες για την σύνθεση των πρωτεϊνών και για τον πολλαπλασιασμό του. Δεν διαθέτει όμως συσκευή πρωτεϊνικής σύνθεσης ή ριβοσωμάτια και έτσι “αναγκάζεται” χρησιμοποιεί τους γενετικούς μηχανισμούς των κυττάρων ξενιστών. Περιλαμβάνει 3 βασικές λειτουργικές περιοχές :

- την περιοχή URR (NCR)ή ρυθμιστική περιοχή (Upstream Regulatory Region ή Non Coding Region), που βρίσκεται ανάμεσα στις περιοχές E και L και ρυθμίζει την λειτουργία τους.
- την περιοχή E ή πρώιμη περιοχή (Early Region -E), που περιλαμβάνει οκτώ ανοιχτά πλαίσια ανάγνωσης και τις περιοχές με τις κωδικοποιημένες πρωτεΐνες E1, E2, E3, E4,E5,E6 και E7.
- και την περιοχή L ή όψιμη περιοχή (Late Region-L) που κωδικοποιεί τις δύο δομικές πρωτεΐνες L1 και L2 που είναι απαραίτητες για την κατασκευή της κάψας ( Δίνας, 2004; Θεοδωρίδου & Ατσάλη, 2007; Κανακούδη-Τσακαλίδου, 2009; Κουΐδου,2008).

Όλες αυτές οι περιοχές βρίσκονται σε μια από τις δύο έλικες του DNA και η οργάνωση τους είναι σχεδόν ίδια για όλους τους γονότυπους. Η ρυθμιστική περιοχή, δεν κωδικοποιεί πρωτεΐνες και παίζει κυρίως ρυθμιστικό ρόλο στην διαδικασία της αντιγραφής του ιού, ενώ ελέγχει και την μεταγραφή ορισμένων γονιδίων της πρώιμης περιοχής. Η πρώιμη περιοχή κωδικοποιεί πρωτεΐνες που είναι υπεύθυνες για τα αρχικά στάδια του κύκλου ζωής του ιού. Και η όψιμη περιοχή κωδικοποιεί τις δομικές πρωτεΐνες που είναι υπεύθυνες για τον σχηματισμό των καψιδίων και της πύκνωσης του DNA, ώστε να διαμορφωθούν τα τελικά ιϊκά σωματίδια ( Θεοδωρίδου & Ατσάλη, 2007; Κανακούδη-Τσακαλίδου, 2009).

### **1.3.1. Η λειτουργία των πρωτεϊνών του HPV-ιού**

Οι πρωτεΐνες μέσω των οποίων εκφράζονται οι HPV-ιοί, ταξινομούνται σε δύο ομάδες σύμφωνα με την φάση του ιού κατά την οποία απελευθερώνονται:

#### **A.Οι πρωτεΐνες του καψιδίου**

Στις πρωτεΐνες του καψιδίου L (ή όψιμες πρωτεΐνες), ανήκουν οι δομικές πρωτεΐνες L1 και L2, που συμμετέχουν ενεργά στην διαδικασία σύνθεσης του ιοσωματίου. Η πρωτεΐνη L1 αποτελεί την κυριότερη πρωτεΐνη του καψιδίου και εμφανίζεται σχεδόν αναλλοίωτη στους περισσότερους γονότυπους του ιού. Έχει μοριακό βάρος 55 kd και αποτελεί περίπου το 80% της ιϊκής πρωτεΐνης (Κουΐδου, 2008).

Η πρωτεΐνη L2 αποτελεί και αυτή δομική πρωτεΐνη του καψιδίου, συμμετέχει όμως σε μικρότερο ποσοστό στην σύνθεση του. Έχει μοριακό βάρος 70 kd. Και οι δύο αυτές πρωτεΐνες συντίθενται στο κυτόπλασμα των κυττάρων του ξενιστή κατά την ύστερη (δηλαδή την παραγωγική φάση του ιικού κύκλου) και έπειτα μεταφέρονται στον πυρήνα, όπου και συμμετέχουν στην διαδικασία δημιουργίας του ιωσωματίου (Κουΐδου, 2008).

#### B. Οι πρωτεΐνες E ή πρώιμες E πρωτεΐνες

Στην ομάδα αυτή των πρωτεϊνών υπάρχουν οι πρωτεΐνες E1-E6, που εκφράζονται ανεξάρτητα από το αν ο ιός βρίσκεται στην παραγωγική του φάση. Από αυτές, ορισμένες συνδέονται με την έκφραση άλλων E πρωτεϊνών (όπως για παράδειγμα η πρωτεΐνη E4), άλλες είναι “αρμόδιες” για την ογκογόνο δράση των διαφόρων γονότυπων, ενώ άλλες για την έναρξη της ενεργοποίησης και της έκφρασης των πρώιμων πρωτεϊνών (Κουΐδου, 2008). Αναλυτικότερα:

##### ➤ Οι ογκοπρωτεΐνες E1 και E2

Οι πρωτεΐνες E1 και E2 είναι “αρμόδιες” για την έναρξη της διαδικασίας έκφρασης των εξειδικευμένων ογκοπρωτεϊνών που συμβάλλουν στην διατήρηση του γονιδιώματος του ιού σε κυκλική επισωμική μορφή, χωρίς αυτό να μεταβεί στην παραγωγική φάση (Κουΐδου, 2008).

Η πρωτεΐνη E1 συνδέεται με την ρύθμιση της αντιγραφής όλων των υπόλοιπων E1 πρωτεϊνών. Με την δράση της μάλιστα ως ελικάσης (δηλαδή ως πρωτεΐνης που συμβάλλει στο ξετύλιγμα της διπλής έλικας του DNA του ιού), η E1 συμμετέχει ενεργά στην έκφραση όλων των E ογκοπρωτεϊνών (Κουΐδου, 2008).

Η πρωτεΐνη E2 στοχεύει στην αναγνώριση από το μεταγραφικό σύστημα των κυττάρων του ξενιστή του σημείου έναρξης της μεταγραφής των E πρωτεϊνών του ιού, στοχεύει δηλαδή ουσιαστικά στην αναγνώριση του σημείου οπ<sub>i</sub>, που γειτνιάζει με τα γονίδια των δύο πρωτεϊνών E6 και E7, που ενοχοποιούνται για την ογκογόνο δράση του HPV- ιού (Κόκκαλης, 2012; Κουΐδου, 2008; Νικολαΐδου κ.ά., 2007).

Από τις υπόλοιπες πρωτεΐνες της πρώιμης κατηγορίας, η E4 αν και βρίσκεται στην πρώιμη περιοχή ενεργοποιείται ταυτόχρονα με την όψιμη περιοχή του ιικού γενώματος και συμβάλλει στην απορρύθμιση του δικτύου της κυττοκερατίνης στις ανώτερες στιβάδες του επιθηλιακού ιστού, διευκολύνοντας με αυτόν τον τρόπο την απελευθέρωση των νέων ιστών. Ο ρόλος της πρωτεΐνης E5 δεν έχει προσδιοριστεί με ακρίβεια μέχρι στιγμής, ωστόσο εικάζεται ότι δρα συμπληρωματικά στις ιδιότητες μετασχηματισμού των E6 και E7 πρωτεϊνών. Οι ογκοπρωτεΐνες πάλι E6 και E7 εκφράζονται ως ένα ενιαίο μετέγγραφο (δηλαδή τμήμα RNA) και δρουν, διαταράσσοντας τον βιολογικό κύκλο του ξενιστή (Κόκκαλης, 2012; Κουΐδου, 2008; Νικολαΐδου κ.ά., 2007).

##### ➤ Οι ογκοπρωτεΐνες E6 και E7

Η δράση της ογκοπρωτεΐνης E6 είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη και ορισμένες ιδιότητες της δεν έχουν ακόμη διασαφηνιστεί με ακρίβεια. Μέχρι στιγμής εικάζεται ότι συμβάλλει στην αποδόμηση της ογκοσταλτικής πρωτεΐνης TP53, που ρυθμίζει την αναστολή της ανάπτυξης και της απόπτωσης του κυττάρου, όταν το γενετικό του υλικό έχει υποστεί σοβαρές βλάβες (Κουΐδου, 2008; Νικολαΐδου κ.ά., 2007).

Η ογκοπρωτεΐνη E7 συμμετέχει στην διαδικασία της καρκινογένεσης, δεσμεύοντας την ογκοσταλτική πρωτεΐνη pRb. Επίσης διευκολύνει τον πολλαπλασιασμό του HPV-ιού στις ανώτερες στιβάδες του επιθηλιακού ιστού, εκεί δηλαδή υγιή και μη προσβεβλημένα κύτταρα δεν πολλαπλασιάζονται, αλλά στην πραγματικότητα διαιρούνται (Κουίδου,2008; Νικολαΐδου κ.ά., 2007).

### **1.3.2. Η λειτουργία του γονιδιώματος του HPV-ιού**

Το μολυσματικό τμήμα του HPV-ιού είναι το DNA του. Το HPV- DNA είναι αυτό που εισέρχεται στα ανθρώπινα κύτταρα και τα μολύνει.

Το DNA του ιού αποτελείται από διάφορους συνδυασμούς των τεσσάρων διαφορετικών νουκλεοτιδίων (αδενίνη, γουανίνη, θυμίνη και κυτοσίνη). Η κάθε έλικα του DNA αποτελείται από 8.000 νουκλεοτίδια. Η ένωση τριών νουκλεοτιδίων ονομάζεται κωδικόνιο. Το κωδικόνιο μεταφέρει την εντολή για την σύνθεση ενός αμινοξέος και από την συνένωση πολλών αμινοξέων προκύπτουν οι πρωτεΐνες. Κάθε σειρά κωδικονίων στο DNA του ιού, ορίζεται ως «ανοιχτό αναγνωστικό πλαίσιο» (Open Reading Frame-ORF) (Δίνας, 2004).

Το γονιδίωμα του ιού, περιέχει όλες τις απαραίτητες πληροφορίες για την σύνθεση των πρωτεϊνών του καψιδίου και τον αναδιπλασιασμό του. Καθώς όμως ο ιός δεν διαθέτει από μόνος κάποια “συσκευή” σύνθεσης πρωτεϊνών, εκμεταλλεύεται για τον πολλαπλασιασμό του τους γενετικούς μηχανισμούς των κυττάρων του ξενιστή. Για τον λόγο αυτόν, το γονιδίωμα του ιού μεταγράφεται στο ιικό αγγελιοφόρο RNA (Δίνας, 2004).

Με βάση λοιπόν την περιοχή του ιικού DNA από την οποία και προέρχεται το ORF, η εντολή που μεταφέρει το αγγελιοφόρο RNA, μεταφράζεται είτε σε αναδιπλασιασμό του ίδιου του ιικού γενώματος είτε σε σύνθεση πρωτεϊνών. Οι πρωτεΐνες αυτές διαχωρίζονται σε δύο βασικές κατηγορίες:

- Σε δομικές, σε αυτές δηλαδή που είναι απαραίτητες για την σύνθεση της ιϊκής κάψας
- και σε λειτουργικές, σε αυτές που είναι απαραίτητες για τον πολλαπλασιασμό του DNA του ιού.

(Δίνας, 2004)

### **1.3.3. Η λειτουργία της κάψας του HPV-ιού**

Η κάψα (ή αλλιώς καψίδιο) του HPV ιού, περιέχει και προφυλάσσει το γονιδίωμα του ιού. Όταν λοιπόν ένας ιός εισβάλλει μέσα σε έναν οργανισμό και τον μολύνει, αυτός αντιδρά με αμυντικούς μηχανισμούς δύο τύπων: είτε με μηχανισμούς ειδικής άμυνας (όπως η διαδικασία της φαγοκυττάρωσης ή η παραγωγή ιντερφερόνων) είτε με μηχανισμούς μη ειδικής άμυνας όπως η ανοσία με ελεύθερα αντισώματα και η κυτταρική ανοσία (Δίνας, 2004).

Το πρωτεϊνικής σύστασης καψίδιο είναι αντιγονικό, προκαλεί δηλαδή την σύνθεση αντισωμάτων στον ξενιστή, αλλά όχι σε τέτοιο βαθμό ώστε να απελευθερωθούν αρκετά αντισώματα στον οργανισμό, που να εντοπίζονται εύκολα με τις διαγνωστικές μεθόδους

που έχουμε στην διάθεση μας μέχρι σήμερα. Με αυτόν τον τρόπο, δεν μπορούμε να είμαστε βέβαιοι αν πρόκειται για μια παλαιότερη ή για μία σχετικά πιο πρόσφατη HPV-λοίμωξη και φυσικά ούτε για τον τύπο της ανοσίας που έχει ενεργοποιηθεί (Δίνας, 2004).

#### **1.4. Ο κύκλος ζωής και δράσης του ιού**

Ο κύκλος ζωής του ιού HPV συνδέεται άρρηκτα με την διαφοροποίηση του επιθηλίου του δέρματος ή του βλεννογόνου του ξενιστή που μολύνει. Έτσι όταν διαρρηγνύεται το επιθήλιο λόγω κάποιου τραυματισμού ή μικροεκδοράς, ο ιός καταφέρνει να μολύνει τα βλαστικά κύτταρα της βασικής στιβάδας του επιθηλίου, που είναι τα μοναδικά κύτταρα του ιστού που έχουν την ικανότητα να διαιρούνται ενεργά. Όταν ξεκινήσει η μόλυνση στην βασική επιθηλιακή στιβάδα, το ιϊκό DNA μεταφέρεται στον πυρήνα του κυττάρου για να ξεκινήσουν οι διαδικασίες της μεταγραφής και του αναδιπλασιασμού. Εκεί, στην περιοχή του πυρήνα, το DNA του ιού παραμένοντας με την μορφή επισώματος, αναπαράγεται σε συγχρονισμό με το γονιδίωμα του ξενιστή. Οι δύο μη δομικές ή πρώιμες πρωτεΐνες (E1 και E2), υποβοηθούν και αυτές την όλη διαδικασία, συμβάλλοντας στην αναπαραγωγή του γενετικού υλικού του ιού και στον διαχωρισμό του κατά την διάρκεια της κυτταρικής διαίρεσης (Ατζάμπου, 2015; Νικολαΐδου κ.ά., 2007; Χριστοδούλου, 2009).

Όταν λοιπόν τα επιθηλιακά κύτταρα της βασικής στιβάδας διαιρούνται, τα θυγατρικά κύτταρα μεταβαίνουν στις ανώτερες στιβάδες, όπου τα υγιή (δηλαδή τα μη μολυσμένα) κύτταρα εισέρχονται στην φάση της τελικής διαφοροποίησης (Ατζάμπου, 2015; Νικολαΐδου κ.ά., 2007).

Καθώς τα μολυσμένα από τον ιό κύτταρα μετακινούνται στα ανώτερα στρώματα του επιθηλίου, αρχίζει και η έκφραση των δύο δομικών πρωτεϊνών L1 και L2, που σχηματίζουν το καψίδιο του ιού. Στο καψίδιο θα ενσωματωθούν αργότερα το DNA του ιού, σχηματίζοντας με αυτόν τον τρόπο αργότερα τα νέα πλήρη σωματίδια του ιού. Η επακόλουθη αποδέσμευση των νέων ιϊκών σωματιδίων διευκολύνεται και από την αποδόμηση των επιθηλιακών κυττάρων στις ανώτερες στιβάδες στα πλαίσια της φυσιολογικής ανακύκλωσης του επιθηλίου (Ατζάμπου, 2015; Νικολαΐδου κ.ά., 2007).

Η έκφραση των δύο ογκογόνων πρωτεϊνών E6 και E7 στα ήδη μολυσμένα κύτταρα της βασικής επιθηλιακής στιβάδας είναι χαμηλή και ελεγχόμενη, εάν το ιϊκό DNA διατηρήσει την επισωματική του μορφή. Η κατάσταση όμως μεταβάλλεται όταν το γονιδίωμα του ιού ενσωματωθεί στο γονιδίωμα του κυττάρου ξενιστή: αναστέλλεται η δράση της πρωτεΐνης E2, η οποία με την σειρά της καταστέλλει την δράση των E6 και E7. Με αυτόν τον τρόπο οι ενεργοποιημένες πλέον E6 και E7, αρχίζουν να παράγονται πιο συστηματικά, αδρανοποιώντας και αυτές με την σειρά τους, δύο άλλες βασικές πρωτεΐνες καταστολής όγκων (Ατζάμπου, 2015; Νικολαΐδου κ.ά., 2007).

Το γονιδίωμα των “υψηλού κινδύνου” γονότυπων του HPV εμφανίζει μεγαλύτερη τάση ενσωμάτωσης στο κυτταρικό DNA το ξενιστή, σε αντίθεση με το γονιδίωμα των “χαμηλού κινδύνου” γονότυπων που διατηρεί την κυκλική επισωματική του μορφή. Έχει διαπιστωθεί μάλιστα ότι στις τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές βλάβες CIN-I και CIN-2, το γενετικό υλικό του ιού ανευρίσκεται είτε με την μορφή επισώματος είτε με μια μορφή που αποτελεί συνδυασμό επισώματος και ενσωμάτωσης. Ενώ στις περισσότερες περιπτώσεις CIN-III και καρκίνου του τραχήλου της, το γονιδίωμα είναι ενσωματωμένο και η δράση της πρωτεΐνης E2 έχει κατασταλεί (Νικολαΐδου κ.ά., 2007).

Το χρονικό διάστημα που παρεμβάλλεται μεταξύ της εισόδου του HPV-ιού στα κερατινοκύτταρα της βασικής επιθηλιακής στιβάδας και της απελευθέρωσης των νέων ιοσωματίων από νεκρά κερατινοκύτταρα της βασικής στιβάδας, είναι περίπου 3 εβδομάδες, δηλαδή σχεδόν ίσο με το διάστημα που απαιτείται για την φυσιολογική ωρίμανση και απόπτωση των κερατινοκυττάρων. Το χρονικό διάστημα ωστόσο που παρεμβάλλεται μεταξύ της πρώτης εκδήλωσης της HPV-λοίμωξης και της εμφάνισης των αρχικών αλλοιώσεων στον επιθηλιακό ιστό της πρωκτογεννητικής περιοχής, κυμαίνεται από λίγες εβδομάδες, μήνες έως ακόμη και χρόνια ( εμφάνιση διηθητικών αλλοιώσεων-κακοήθειας). Το γεγονός αυτό καταδεικνύει ότι στο συγκεκριμένο χρονικό διάστημα ο HPV-ιός κατορθώνει να αποφύγει εντέχνως τους μηχανισμούς ταυτοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος του ίδιου του ξενιστή, ώστε να μην υπάρξει μια άμεση ενεργοποίηση της ειδικής ανοσιακής απάντησης (Κανακούδη-Τσακαλούδη, 2009).

### **1.5. Επιδημιολογικά Δεδομένα**

Η λοίμωξη της γεννητικής περιοχής από τον ιό των θηλωμάτων του ανθρώπου αποτελεί (HPV) σήμερα διεθνώς ένα από τα πιο συχνά σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα. Αν και η HPV-λοίμωξη απαντάται συνηθέστερα στις έφηβες και στις γυναίκες νεαρής ηλικίας, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, που στην πραγματικότητα αποτελεί απόρροια της συγκεκριμένης λοίμωξης εμφανίζεται συνηθέστερα στις γυναίκες άνω των 40 ετών (με μέση ηλικία εμφάνισης περίπου τα 50 έτη) (Γκίνη κ.ά., 2016).

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο δεύτερος, έπειτα από τον καρκίνο του μαστού, πιο συχνός καρκίνος στον γυναικείο πληθυσμό και ο συχνότερος στις αναπτυσσόμενες χώρες. Στις οικονομικά αναπτυγμένες χώρες είναι ο πέμπτος σε κατάταξη καρκίνος και διαγιγνώσκεται ιδίως σε πληθυσμιακές ομάδες χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου και μόρφωσης, κυρίως ως συνέπεια της έλλειψης πρόσβασης τους στα διάφορα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου. Ο WHO (ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας) εκτιμά ότι από καρκίνο του τραχήλου αναμένεται να νοσήσουν μέχρι το 2020 περίπου 750.000 γυναίκες και παραπάνω από 1.000.000 μέχρι το 2050. Κάθε χρόνο καταγράφονται κατά προσέγγιση 288.000 θάνατοι από την συγκεκριμένη νόσο, με την πλειοψηφία των περιστατικών να λαμβάνουν χώρα στις υποανάπτυκτες και αναπτυσσόμενες χώρες (Ρούσσοσ & Βοσνάκης, 2008; Καρτσιούνης κ.ά.,2006).

Η επίπτωση του τραχηλικού καρκίνου ποικίλλει ανάλογα με την γεωγραφική περιοχή και καθορίζεται σε πολύ μεγάλο βαθμό από την αποτελεσματικότητα των ανιχνευτικών προγραμμάτων που εφαρμόζονται στις διάφορες χώρες. Ειδικότερα τα χαμηλότερα ποσοστά σημειώθηκαν στην Φιλανδία, Αυστραλία, στον Καναδά, στις Ηνωμένες Πολιτείες, στο Ηνωμένο Βασίλειο, στην Ολλανδία και στις περισσότερες από τις χώρες της Νότιας Ευρώπης, ενώ τα υψηλότερα ποσοστά μέχρι στιγμής στο Βιετνάμ, στην Αφρική, στην Κεντρική και Νότια Αμερική και στην Καραϊβική. Στην Ελλάδα, όπως άλλωστε και στα περισσότερα κράτη της Νότιας Ευρώπης, η συχνότητα της νόσου κυμαίνεται επίσης σε πολύ χαμηλά επίπεδα. Υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο 421 γυναίκες διαγιγνώσκονται με καρκίνο του τραχήλου, ενώ 208 πεθαίνουν από αυτόν. Στο Ηνωμένο Βασίλειο η εφαρμογή του ετήσιου προσυμπτωματικού ελέγχου με την κυτταρολογική κατά Παπανικολάου δοκιμασία φαίνεται πως έχει μειώσει αισθητά την θνησιμότητα (έως και 60%) από αυτήν την μορφή νεοπλασίας, ιδιαίτερα στις

πληθυσμιακές ομάδες μικρότερης ηλικίας (Γκίνη κ.ά., 2016; Ρούσσοι & Βοσνάκης, 2008; Καρτσιούνης κ.ά., 2006).

Στις Η.Π.Α κάθε χρόνο καταγράφονται 13.000 νέα περιστατικά βαριάς τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας, ενώ σημειώνονται περίπου και 4.000 θάνατοι. Η μέση ηλικία εκδήλωσης της νόσου είναι 52,2 έτη για τον γυναικείο πληθυσμό. Ενώ μόλις το 6% των περιστατικών αφορούν της μεγάλης ηλικίας γυναίκες άνω των 85 ετών. Στην Ευρώπη δυστυχώς μέχρι στιγμής η επιβάρυνση από τον καρκίνο του τραχήλου είναι άνισα κατανομημένη, εφόσον παρατηρούνται τεράστιες διαφορές μεταξύ των διάφορων ευρωπαϊκών κρατών: στις χώρες της Δυτικής Ευρώπης, όπου εφαρμόζονται συστηματικά πληθυσμιακά προγράμματα ελέγχου, σημειώθηκε αισθητή μείωση στην επίπτωση και την θνησιμότητα από τη νόσο, ενώ στις χώρες της Κεντρικής και Ανατολικής Ευρώπης (και ιδίως στις χώρες της πρώην ΕΣΣΔ) η συχνότητα εξακολουθεί να είναι σε πολύ υψηλά επίπεδα (Ρούσσοι & Βοσνάκης, 2008; Καρτσιούνης κ.ά., 2006).

Οι γεωγραφικές αποκλίσεις στα ποσοστά θνησιμότητας και νοσηρότητας του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας οφείλονται κυρίως στις διαφορές της σεξουαλικής συμπεριφοράς του γυναικείου πληθυσμού, στους διάφορους κοινωνικό-οικονομικούς παράγοντες, στις διατροφικές συνήθειες, στην μη αποτελεσματική εφαρμογή των προγραμμάτων προληπτικού ελέγχου, στην μη έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία, όπως επίσης και στην αύξηση της επίπτωσης των HPV σχετιζόμενων λοιμώξεων και στις σημαντικές μεταβολές των δημογραφικών και νοσολογικών δεδομένων (Καρτσιούνης κ.ά., 2006).

Συμπερασματικά γίνεται σαφές ότι η εμφάνιση της διηθητικής μορφής καρκίνου στον τράχηλο αποτελεί μια εξαιρετικά σοβαρή παθολογική κατάσταση, η οποία όμως μπορεί να προληφθεί, λόγω της βραδείας ανάπτυξης των ενδοεπιθηλιακών βλαβών και της συστηματικής εφαρμογής μαζικών προγραμμάτων προληπτικού ελέγχου (με τεστ Pap) και προγραμμάτων εμβολιασμού στον γυναικείο πληθυσμό (Καρτσιούνης κ.ά., 2006).



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

### «Η λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων»

#### 2.1. Μορφές της HPV λοίμωξης

Ο ιός HPV είναι ένας επιθηλιοτρόπος DNA ιός, που μολύνει το δέρμα και τους βλεννογόνους του κατώτερου γεννητικού συστήματος του ανθρωπίνου σώματος, προκαλώντας πλήθος αλλοιώσεων (καλοσηθών ή κακοσηθών). Το είδος των αλλοιώσεων που προκαλεί, καθορίζεται από τον γονότυπο του ιού (αν είναι ογκογόνος ή μη), από το σημείο της μόλυνσης, την επιμονή της λοίμωξης και κυρίως από την ανοσιακή απόκριση του ξενιστή (Μορτάκης, 2004).

Η πρόωμη ανίχνευση των αλλοιώσεων είναι πολύ σημαντική για την αποτελεσματική και έγκαιρη αντιμετώπιση της λοίμωξης. Στις περισσότερες όμως περιπτώσεις, οι βλάβες που προκαλούνται από τους HPV, δεν μπορούν να γίνουν ορατές μέσω της κλινικής εξέτασης, δηλαδή δια γυμνού οφθαλμού και μπορούν μόνο να εντοπιστούν με την ύπαρξη μόνο της κατάλληλης τεχνικής βοήθειας. Όταν λοιπόν μέσω της εξέτασης Παπανικολάου, εντοπίζονται κύτταρα με χαρακτηριστικά φλεγμονής από τους ιούς HPV, χωρίς άλλα έκδηλα συμπτώματα, υπάρχει η πιθανότητα ύπαρξης της λεγόμενης “υποκλινικής νόσου” (Μορτάκης, 2004).

Μετά την ανίχνευση της HPV μόλυνσης στην κυτταρολογική εξέταση, ακολουθεί η διαδικασία της κολποσκόπησης. Στην κολποσκόπηση, τμήματα του δέρματος και των βλεννογόνων του κατώτερου γεννητικού συστήματος, εξετάζονται ενδεδειγμένα υπό άπλετο φως και μεγέθυνση, μετά την εμβροχή τους με διαλύματα οξικού οξέος. Οι υποκλινικές βλάβες συνήθως λευκάζουν και εντοπίζονται ευκολότερα, με αυτόν τον τρόπο. Αν κριθεί σκόπιμο, γίνεται και η ιστολογική εξέταση της βιοψίας (Συνεπώς ο ρόλος της κολποσκόπησης, δεν είναι μόνο να αποδείξει την ύπαρξη υποκλινικής νόσου ή όχι, είναι πολύ περισσότερο ο ανατομικός προσδιορισμός της βλάβης και η εκτίμηση της σοβαρότητας της σε αρχικό στάδιο (Μορτάκης, 2004).

Σημαντική βοήθεια, στην εξασφάλιση μιας ορθής διάγνωσης, προσφέρει και η ανίχνευση και ταυτοποίηση του DNA του ιού με υβριδισμό. Η εξέταση αυτή επιβεβαιώνει την διάγνωση που έχει ήδη προηγηθεί και μας παρέχει πληροφορίες για τον γονότυπο του ιού, που προκάλεσε την βλάβη (Μορτάκης, 2004).

➤ *Οι λανθάνουσες λοιμώξεις.*

Εάν δεν υπάρχουν μορφολογικές αλλοιώσεις στα επιθηλιακά κύτταρα και η φλεγμονή δεν μπορεί να ανιχνευθεί με καμία μέθοδο διάγνωσης (μοριακή, κυτταρολογική, κολποσκοπική), ή προκαλεί παροδικές βλάβες που ξεφεύγουν από τον κυτταρολογικό έλεγχο όταν αυτός δεν πραγματοποιείται ανά τακτά χρονικά διαστήματα, τότε λοιπόν υπάρχει η πιθανότητα μιας λανθάνουσας λοίμωξης (Κόκκαλης, 2012).

Στην λανθάνουσα λοίμωξη, η άμυνα του ξενιστή είναι τόσο ισχυρή, όπου δεν επιτρέπεται στον ιό να αξιοποιήσει τους γεννητικούς μηχανισμούς του κυττάρου για τον πολλαπλασιασμό του. Ο ιός αναδιπλασιάζεται μόνο παράλληλα με τις κυτταρικές διαιρέσεις και έτσι η λοίμωξη παραμένει λανθάνουσα (Μορτάκης, 2008).

Στην συνέχεια εάν ο ιός αποβάλλεται πλήρως από τον οργανισμό ή παραμένει μόνιμα σε μια λανθάνουσα κατάσταση, αυτό δεν το γνωρίζουμε με ακρίβεια μέχρι τώρα. Παρ’ όλα

αυτά, τα περισσότερα στοιχεία συγκλίνουν σε μια κοινή θεωρία, αυτή της λανθάνουσας λοίμωξης, που βρίσκεται όμως υπό τον μόνιμο έλεγχο του οργανισμού (Κόκκαλης, 2012).

➤ *Οι υποκλινικές λοιμώξεις.*

Εάν η ανοσιακή απόκριση του ξενιστή είναι ανεπαρκής, τότε ξεκινάει η φάση της ενεργούς φλεγμονής, στην διάρκεια της οποίας ο ιός αρχίζει να πολλαπλασιάζεται με ταχύτατους ρυθμούς μέσα στο κύτταρο. Η παραγωγή των νέων HPV ιών συνοδεύεται από την υπερέκκριση πρωτεϊνών και ενζύμων και την συνακόλουθη φλεγμονή του κυττάρου (Μορτάκης, 2008)

Μεταβάλλεται με αυτόν τον τρόπο η μορφολογία και κυρίως η λειτουργία των κυττάρων και των ιστών, με αποτέλεσμα την εκδήλωση υποκλινικών και κλινικών βλαβών σε ολόκληρο το κατώτερο γεννητικό σύστημα, στο περίνεο και στην περιπρωκτική περιοχή (Μορτάκης, 2008).

Αναλυτικότερα οι υποκλινικές λοιμώξεις προκαλούν συνήθως χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις τις οποίες και ανιχνεύει σε ένα πρώτο στάδιο ο κυτταρολογικός έλεγχος και επιβεβαιώνει στην συνέχεια η εξέταση της κολποσκόπησης. Οι περισσότερες από αυτού του είδους τις αλλοιώσεις ή θα παρουσιάσουν αυτόματα υποχώρηση ή θα παραμείνουν στην χαμηλόβαθμη κλίμακα χωρίς ποτέ να εξελιχθούν σε υψηλού βαθμού βλάβες (Κόκκαλης, 2012).

➤ *Οι κλινικές λοιμώξεις.*

Οι κλινικές λοιμώξεις ενοχοποιούνται για σοβαρού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις, που οφείλονται στις εμμένουσες φλεγμονές από τα υψηλού κινδύνου στελέχη του ιού. Συνήθως μπορούν να αναγνωριστούν και μακροσκοπικά, ενώ συνδέονται με μία σειρά από σοβαρά συμπτώματα όπως αιμορραγία κατά την συνουσία, μηνορραγία ή δύσσομα κολπικά εκκρίματα, οσφυαλγία, οιδήματα στα κάτω άκρα, αιματοουρία ή ακόμα και αλλαγή στις συνήθειες του εντερικού συστήματος. Η γενικότερη αδιαθεσία με την ταυτόχρονη απώλεια βάρους αποτελούν επίσης όψιμες εκδηλώσεις της συγκεκριμένης μορφής της HPV-λοίμωξης (Κανελλόπουλος, 2017; Κόκκαλης, 2012;).

## **2.2. Μορφές αλλοιώσεων από την HPV λοίμωξη**

Οι αλλοιώσεις που προκαλούνται από τους HPV ιούς εμφανίζονται συνήθως στα επιθηλιακά κύτταρα του τραχήλου της μήτρας, του κόλπου, του αιδοίου, και της στοματικής κοιλότητας και μπορούν να εξελιχθούν, εάν δεν αντιμετωπιστούν εγκαίρως, σε κάποιας μορφής διηθητικό καρκίνο.

Υπάρχουν φυσικά διαφόρων βαθμών ενδοεπιθηλιακές βλάβες, οι οποίες ταξινομούνται ανάλογα με τον βαθμό βαρύτητας τους και οι οποίες πρέπει να αξιολογηθούν και να αντιμετωπιστούν με την ανάλογη θεραπεία. Η κατάταξη των αλλοιώσεων καθορίζεται με βάση το ποσοστό του επιθηλίου που καταλαμβάνουν τα παθολογικά κύτταρα και από την έκταση της βλάβης.

➤ *Τα Γεννητικά Κονδυλώματα*

Τα γεννητικά ή οξυτενή κονδυλώματα αποτελούν αυτοπεριοριζόμενα μαλακά επάρματα που εκδηλώνονται αποκλειστικά στο πλακώδες επιθήλιο των εξωτερικών γεννητικών οργάνων καθώς και της περιπρωκτικής περιοχής. Αποτελούν καλοήθεις αλλοιώσεις και δεν συνδέονται σε καμία περίπτωση με την εμφάνιση διηθητικού καρκίνου. Προκαλούνται σε ποσοστό 91% από τους γονότυπους HPV-6 και HPV-11. Οι υψηλού κινδύνου γονότυποι όπως οι HPV-16 και HPV-18 σπάνια ενοχοποιούνται για την εμφάνιση τους. Η συχνότητα τους κυμαίνεται γύρω στο 1% στον γενικό πληθυσμό (Μορτάκης,2008; Cubie, 2011).

Τα κονδυλώματα αποτελούν κλινικώς εμφανείς αλλοιώσεις. Σε ανατομικές περιοχές όπως στο αιδοίο και στον κόλπο είναι συνήθως ορατά και δια γυμνού οφθαλμού, στον τράχηλο όμως δεν διακρίνονται εύκολα από τον υπόλοιπο βλεννογόνο χωρίς την βοήθεια ενός ειδικού οργάνου, του κολποσκοπίου, που μεγεθύνει το επιθήλιο του τραχήλου. Οι βλάβες ωστόσο ακόμη και εκεί μπορεί να γίνουν κλινικά ορατές, σε περίπτωση που διαταραχθεί η εύρυθμη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως συμβαίνει κατά την διάρκεια μιας εγκυμοσύνης. Στους άνδρες, οι συνηθέστερες περιοχές εμφάνισης γεννητικών κονδυλωμάτων είναι το στέλεχος του πέους, η περιοχή γύρω από τον πρωκτό και ο πρωκτικός σωλήνας. Η ύπαρξη τους σε αυτήν την περίπτωση μπορεί να επιβεβαιωθεί μόνο όταν το πέος βαφεί με διάλυμα οξικού οξέος 5% (Μορτάκης,2008; Cubie, 2011).

Τα κλινικά εμφανή κονδυλώματα παρουσιάζουν την κλασική μορφολογία των τυπικών οξυτενών ή μοιάζουν με βλατίδες ή καρφίδες. Απαντώνται ως μονήρη ή πολλαπλά και συνήθως είναι κερατοποιημένα. Σε άτομα που παρουσιάζουν και ανοσοκαταστολή, μπορεί να εμφανιστούν ακόμα “γιγάντια” σε μέγεθος κονδυλώματα (Μορτάκης,2008; Cubie, 2011).

Η θεραπεία των κονδυλωμάτων είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη και απαιτητική υπόθεση. Οι υποτροπές δεν είναι σπάνιες και συνήθως οφείλονται στο ότι το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή δεν έχει ακόμη εξισορροπήσει την ιογόνο δράση. Στις περισσότερες περιπτώσεις βέβαια, υποχωρούν αυτόματα από μόνα τους, αλλά αυτό μπορεί να διαρκέσει από μήνες έως και χρόνια. Σε κάθε περίπτωση όμως τα κονδυλώματα πρέπει να αφαιρούνται κυρίως για την αποφυγή της εξάπλωσης τους και σε άλλα σημεία (Μορτάκης, 2008; Cubie, 2011; Murray κ.ά., 2012).

#### ➤ *Η Πεϊκή Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία*

Η πεϊκή ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία αποτελεί μια σπάνια μορφή κακοήθειας με συχνότητα 0,4- 0,6% περιστατικά ανά 100.000 άνδρες στα δυτικά ανεπτυγμένα κράτη. Σε ορισμένα κράτη ιδίως της Αφρικής και της Νοτίου Αμερικής η συχνότητα αυτή υπερβαίνει το 10% λόγω των ελλιπών συνθηκών υγιεινής. Προσβάλλει συνήθως άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας, με μέση ηλικία εμφάνισης τα 67 έτη (Zreik et al., 2013).

Ουσιαστικά πρόκειται για διάφορες μορφές αλλοιώσεων, που ιστολογικά μπορούν να ταξινομηθούν σε χαμηλού, μέσου και υψηλού βαθμού δυσπλασία. Ενοχοποιητικοί παράγοντες θεωρούνται η κακή υγιεινή, η χρόνια ερεθιστική δράση του σμήγματος, η φίμωση, η χρόνια ύπαρξη βαλανοποσθίτιδας και φυσικά ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων, ιδίως οι γονότυποι 16 και 18. Το ιστορικό των κονδυλωμάτων πολλαπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου από 3-5 φορές. Σήμερα πλέον η συσχέτιση των HPV-ιών με την εμφάνιση διηθητικού καρκίνου στο πέος έχει ήδη επιβεβαιωθεί με πολλές επιδημιολογικές μελέτες, εφόσον οι περισσότερες από αυτές

καταδεικνύουν ότι περισσότερο από το 70% των ανδρών με διθητική νεοπλασία στο πέος είχαν μολυνθεί στο παρελθόν με κάποιο γονότυπο του ιού (Χατζηχρήστου, 2008).

➤ *Υποτροπιάζουσα Αναπνευστική Θηλωμάτωση*

Η υποτροπιάζουσα λαρυγγική θηλωμάτωση είναι μια σπάνια παθολογική κατάσταση, που συνδέεται με την ανάπτυξη πλακωδών θηλωμάτων στον βλεννογόνο του αναπνευστικού σωλήνα και ιδίως στον λάρυγγα. Τα θηλώματα αποτελούν καλοήθεις βλάβες που εκδηλώνονται ύστερα από μόλυνση με τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων και ειδικότερα ύστερα από μόλυνση με τους γονότυπους HPV 16 και 11 (Cubie, 2011; Πρίντζα, 2008; Σταματάκη, 2010).

Η θηλωμάτωση του λάρυγγα μπορεί να αναπτυχθεί τόσο σε παιδιά, όσο και σε ενήλικες. Στα παιδιά η μόλυνση συντελείται μέσω του γεννητικού σωλήνα κατά την διάρκεια του τοκετού, ενώ στους ενήλικες μέσω της στοματικής σεξουαλικής επαφής με άτομο που φέρει τον ιό. Τα ποσοστά ωστόσο της μετάδοσης είναι εξαιρετικά χαμηλά. Στον Δυτικό κόσμο η επίπτωση της νόσου υπολογίζεται σε 4-7 νέους ασθενείς ανά 1 εκατομμύριο πληθυσμού ανά έτος. Η νόσος εντούτοις καλύπτει ένα ευρύ ηλικιακό φάσμα (Cubie, 2011; Πρίντζα, 2008; Σταματάκη, 2010).

Η κλινική εικόνα της θηλωμάτωσης στον λάρυγγα καθορίζεται σε πολύ μεγάλο βαθμό από την ανατομική θέση και τις διαστάσεις των θηλωμάτων. Στα παιδιά η λοίμωξη εμφανίζεται με χαρακτηριστικό βράγχος φωνής ή με άσκοπο κλάμα. Καθώς τα θηλώματα μεγαλώνουν, μπορεί να προκαλέσουν σημαντική απόφραξη στο αναπνευστικό σύστημα, που εκδηλώνεται ως ένας έντονος συριγμός και πολύ σπάνια ως δυσφαγία, βήχας και δύσπνοια. (Cubie, 2011; Πρίντζα, 2008; Σταματάκη, 2010).

➤ *Η Στοματική Θηλωμάτωση*

Η στοματική θηλωμάτωση αποτελεί μια εξαιρετικά σπάνια και σοβαρή νοσολογική κατάσταση. Συνδέεται συνήθως με την εμφάνιση θηλωμάτων και σημαντικών βλαβών στο επιθήλιο του στοματικού βλεννογόνου και στην γλώσσα και προοδευτικά μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη καρκίνου στην στοματική κοιλότητα. Πολλοί HPV γονότυποι, συμπεριλαμβανομένων των HPV 6,11, 16 και 18 αλλά και πιο σπάνιοι (όπως οι HPV 2,7,13 και 32 ) που ανιχνεύονται κυρίως στους βλεννογόνους της περιγεννητικής περιοχής, έχουν ταυτοποιηθεί επίσης σε καλοήθεις και δυσπλαστικές στοματικές βλάβες ακόμη και σε περιστατικά με ακανθοκυτταρικά καρκινώματα. Ιδίως οι υψηλού κινδύνου γονότυποι HPV 16 και HPV 18 που ενοχοποιούνται σε ποσοστό 70% για την εμφάνιση τραχηλικού καρκίνου αποτελούν τους συχνότερα ανιχνευόμενους γονοτύπους στις περιπτώσεις ακανθοκυτταρικού καρκινώματος (Cubie, 2011; Δημητρακόπουλος & Κατωπόδη, 2008; Σκλαβούνου, 1999).

Μια ποικιλία αλλοιώσεων μπορεί να αναπτυχθεί στον στοματικό βλεννογόνο με συνηθέστερες τα θηλώματα. Τα θηλώματα αποτελούν καλοήθεις όγκους του καλυπτικού επιθηλίου, που εντοπίζονται κυρίως στην μαλακή υπερώα. Οι υποκλινικές αλλοιώσεις και σε αυτήν την περίπτωση δεν είναι σπάνιες και ταυτοποιούνται στους ενήλικες με την εφαρμογή οξικού οξέος (Cubie, 2011; Δημητρακόπουλος & Κατωπόδη, 2008; Σκλαβούνου, 1999).

➤ *Αιδοϊκές και Κολπικές Αλλοιώσεις*

Η κολπική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία και η αιδοϊκή ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία, αποτελούν πρόδρομες μορφές του καρκίνου του κόλπου και του αιδοίου αντίστοιχα. Οι γονότυποι HPV 6, 11, 16 και 18 ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη αυτών των νοσημάτων σε ποσοστό 95% (Ροδολάκης, 2008; Σταματάκη, 2010).

Ο καρκίνος του αιδοίου αποτελεί μια σπάνια μορφή γυναικολογικής δυσπλασίας, που χαρακτηρίζεται από την κακοήγη εξαλλαγή των κυττάρων που βρίσκονται στην περιοχή του αιδοίου. Παλαιότερα η συγκεκριμένη μορφή κακοήθειας θεωρούνταν ότι έπληττε πρωτίστως τις γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας, ιδίως αυτές άνω των 50 ετών. Πρόσφατες ωστόσο επιδημιολογικές έρευνες αποκάλυψαν ότι η συχνότητα εμφάνισης αυτής της μορφής κακοήθειας αυξήθηκε σημαντικά και στις γυναίκες νεαρής ηλικίας, ως συνέπεια της λοίμωξης από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων. Η λοίμωξη από τον HPV ιό, η κληρονομικότητα, ο σύγχρονος τρόπος ζωής και φυσικά το βεβαρημένο γυναικολογικό ιστορικό με χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις του αιδοίου ή προδιηθητικό καρκίνωμα στον τράχηλο έχουν επίσης αναφερθεί ως σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη VIN (Ροδολάκης, 2008; Σταματάκη, 2010).

➤ *Ενδοεπιθηλιακές Αλλοιώσεις του Τραχήλου της Μήτρας*

Η εμφάνιση ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων στον τράχηλο, αποτελεί ένα εξαιρετικά συχνό πρόβλημα υγείας σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο σημειώνονται περίπου 1 εκατομμύριο νέα περιστατικά με χαμηλού βαθμού κυτταρικές αλλοιώσεις, με το 25% μάλιστα αυτών να εξελίσσεται μετέπειτα σε υψηλού βαθμού ιστολογικές αλλοιώσεις (συνήθως μετά από διάστημα 2 ετών ) (Διακομανώλης, 2010).

Με τον όρο ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση ή δυσπλασία, εννοούμε την ανάπτυξη μη φυσιολογικών, άτυπων ουσιαστικά κυττάρων στην επιφάνεια του τραχηλικού επιθηλίου, η οποία μάλιστα διακρίνεται και ανάλογα με τον βαθμό εξέλιξης της σε ελαφρά, μεσαίου και υψηλού βαθμού. Συνήθως για αυτήν την κατάταξη λαμβάνεται υπόψη το πάχος του πλακώδους επιθηλίου που καταλαμβάνεται από τα κύτταρα: όταν όλος το πάχος αποτελείται από κύτταρα που παρουσιάζουν ατυπία, αποδίδεται ο όρος καρκίνωμα *in situ* ή προδιηθητικό καρκίνωμα (Διακομανώλης, 2010; Σταματάκη, 2010).

Η πιθανότητα ανάπτυξης ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης και ακολούθως διηθητικού καρκίνου, καθορίζεται σε πολύ μεγάλο βαθμό από το είδος του HPV-γονότυπου που μολύνει το τραχηλικό βλεννογόνο. Οι χαμηλού βαθμού αλλοιώσεις μπορεί να προκληθούν από όλους τους γεννητικούς γονότυπους και ιδίως από τους 6,11,16 και 18 οι οποίοι εντοπίζονται ο καθένας σε ποσοστό 20% των περιστατικών με CIN, ενώ οι μεσαίου και υψηλού βαθμού αλλοιώσεις συνδέονται κυρίως με τους γονότυπους HPV 16 , 18 και 31. Άλλοι παράγοντες που ευνοούν σημαντικά την εμφάνιση διαφόρων βαθμών αλλοιώσεων είναι η νεαρή ηλικία (και η ύπαρξη της ζώνης μετάπλασης ), η ανοσοκαταστολή και φυσικά η επιμονή της λοίμωξης. Η μόλυνση με πολλαπλούς γονότυπους, μολονότι είναι αρκετά συχνή, δεν αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης βλαβών (Cubie, 2011; Διακομανώλης, 2010; Σταματάκη, 2010).

Σήμερα πλέον όπου έχει καθιερωθεί το σύστημα Bethesda, υπάρχουν 3 διαφορετικοί βαθμοί τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας:

- Σε CIN-I: ήπια δυσπλασία (δηλαδή χαμηλού βαθμού πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις) χαρακτηρίζεται εκείνη η βλάβη όπου τα άωρα αποδιαφοροποιημένα

κύτταρα καταλαμβάνουν το 1/3 του πάχους τραχηλικού επιθηλίου. Σπάνια οδηγεί σε διηθητικής μορφής καρκίνο.

- Σε CIN-II: μέτρια δυσπλασία ( δηλαδή υψηλού βαθμού ) χαρακτηρίζεται εκείνη η βλάβη όπου τα άωρα αποδιαφοροποιημένα κύτταρα καταλαμβάνουν το 2/3 του πάχους του τραχηλικού επιθηλίου.
- Σε CIN-III: σοβαρή δυσπλασία ή carcinoma in situ είναι εκείνη η βλάβη όπου τα άωρα αποδιαφοροποιημένα κύτταρα μπορεί να εντοπιστούν σε όλα τα στρώματα του επιθηλιακού ιστού, με ταυτόχρονη απώλεια της φυσιολογικής στρωματοποίησης του. (Cubie, 2011 ; Διακομανώλης, 2010)

Με παρόμοιο τρόπο εξελίσσονται και ταξινομούνται οι αλλοιώσεις και σε άλλα σημεία του κατώτερου γεννητικού συστήματος, τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες. Τα πρώτα στάδια της μετάλλαξης συνήθως πραγματοποιούνται στις βαθύτερες στιβάδες του επιθηλίου και αργότερα επεκτείνεται και στα ανώτερα επιφανειακά στρώματα (Cubie, 2011 ; Σταματάκη, 2010).

Στα περισσότερα περιστατικά ωστόσο η εξέλιξη της νόσου είναι βραδεία. Είναι χαρακτηριστικό άλλωστε ότι η προδιηθητική μορφή της νόσου παραμένει σταθερή για τουλάχιστον μια δεκαετία. Η μέση ηλικία εμφάνισης, με βάση την διεθνή βιβλιογραφία, για το προδιηθητικό καρκίνωμα είναι το 35ο έτος, ενώ η μέση ηλικία για το διηθητικό καρκίνωμα είναι το 45ο έτος της ηλικίας (Cubie, 2011 ; Σταματάκη, 2010).

Σε κάθε περίπτωση όμως όλες οι προδιηθητικές βλάβες, ιδίως των βαθμών CIN-II και CIN-III, πρέπει να αντιμετωπίζονται εγκαίρως και αποτελεσματικά για να μην οδηγήσουν μελλοντικά σε διήθηση των παρακείμενων ιστών. Οι βλάβες CIN-I σπάνια εξελίσσονται σε νεοπλασία. Η υποστροφή βέβαια των συμπτωμάτων μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε στάδιο της νόσου (Cubie, 2011 ; Σταματάκη, 2010).

### **2.3. Τρόποι μετάδοσης της HPV λοίμωξης**

Οι HPV λοιμώξεις, μεταδίδονται μέσω της άμεσης δερματικής και διαβλενογόνιας επαφής. Απαιτείται δηλαδή η άμεση επαφή των αλλοιώσεων που προκλήθηκαν από τον ιό, με δέρμα ή βλεννογόνο για την μετάδοση του. Η απλή μεταφορά του ιού από άτομο σε άτομο δεν είναι ικανή να προκαλέσει την φλεγμονή (Λάλουσης, 2015; Μορτάκης, 2007).

Συνεπώς ο βασικός τρόπος μετάδοσης του HPV ιού είναι μέσω της σεξουαλικής επαφής, είτε μέσω της διείσδυσης είτε ακόμη και κάποιες φορές χωρίς ολοκληρωμένη σεξουαλική επαφή. Λόγω ακριβώς της ευκολίας που παρουσιάζει στην μετάδοση του, κάθε σεξουαλικά ενεργό άτομο κινδυνεύει να μολυνθεί από αυτόν. Υπολογίζεται μάλιστα ότι περισσότερο από το 75% των σεξουαλικά ενεργών ατόμων θα προσβληθούν από τουλάχιστον ένα στέλεχος του ιού στην διάρκεια της ζωής τους ( Μορτάκης, 2007; Θεοδωριδου & Ατσάλη, 2007).

Πρόσφατες όμως επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν, ότι η μόλυνση μπορεί να συμβεί και μέσω μη γεννητικής μετάδοσης, αν και η πιθανότητα είναι σαφώς μικρότερη. Ειδικότερα η μετάδοση των HPV μπορεί να συντελεστεί και με τους εξής τρόπους :

- μέσω της λύσεως της συνέχειας του δέρματος με δερματικές εκδορές, σχισμές και ήπιες δερματικές βλάβες κατά την διάρκεια της σεξουαλικής επαφής, εφόσον

ένας από τους δύο είναι φορέας της λοίμωξης. Η χρήση του προφυλακτικού μειώνει επιβεβαιωμένα την πιθανότητα μετάδοσης του ιού (σύμφωνα μάλιστα και με αρκετές μελέτες έως και 70%), ωστόσο δεν μπορεί να την αποκλείσει και πλήρως. Οι αιτίες είναι αφενός το προφυλακτικό δεν καλύπτει εξ' ολοκλήρου τις περιοχές του δέρματος που μπορεί να μολυνθούν και αφετέρου η HPV λοίμωξη είναι καθαρά τοπική και μπορεί συχνά να υπάρχουν αλλοιώσεις μη ορατές σε όλη την περιγεννητική περιοχή.

- μέσω της κάθετης μετάδοσης, από την μολυσμένη μητέρα στο έμβρυο ή στο βρέφος. Ο ιός ανιχνεύεται στο αμνιακό υγρό, στους υμένες, στον τροφοβλαστικό ιστό και στο αίμα του ομφάλιου λώρου και συνεπώς μπορεί να μεταδοθεί και κατά την διάρκεια της κύησης και του τοκετού. Η κλινική επίπτωση αυτής της μόλυνσης, δεν είναι ιδιαίτερα σημαντική, εφόσον στις περισσότερες περιπτώσεις είναι παροδική. Στα περισσότερα μάλιστα νεογνά ο ιός δεν ανιχνεύεται ένα χρόνο μετά τον τοκετό.
- με στοματική επαφή (περιπτώσεις θηλωμάτων στόματος). Η στοματική μόλυνση συνδέεται περισσότερο με τον ανδρικό παρά με τον γυναικείο πληθυσμό. Αποτελεί μάλιστα μια από τις πιο κοινές μορφές της HPV- λοίμωξης μεταξύ των ομοφυλόφιλων νεαρών ανδρών.
- με αυτοενοφθαλμισμό με την βοήθεια χεριών που έρχονται σε άμεση επαφή με τους βλεννογόνους και με την χρήση μολυσμένων με τον ιό αντικειμένων. (Κόκκαλης, 2012; Αλάουσης, 2015; Μορτάκης, 2004; Σταματάκη, 2010)

Μέσω της αναφοράς στους τρόπους μετάδοσης γίνεται κατανοητό, γιατί η λοίμωξη από τους ιούς HPV , αποτελεί ένα από τα πιο κοινά σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα σε παγκόσμια κλίμακα και γιατί μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν αποτελεσματικοί τρόποι για τον ουσιαστικό περιορισμό της.

Σε ότι αφορά τώρα στον χρόνο επώασης, πολλά στοιχεία δεν είναι πλήρως διασαφηνισμένα. Συνήθως κυμαίνεται από 15 ημέρες έως 8 μήνες. Μετά το συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, ακολουθεί η φάση της ενεργού φλεγμονής και στην συνέχεια και αν το επιτρέψει η ανοσιακή απόκριση του οργανισμού, ακολουθεί η φάση της εξισορρόπησης για άλλους 3 με 6 μήνες. Η διαδικασία ολοκληρώνεται με την αψώτερη φάση. Μετά την συμπλήρωση δύο χρόνων, από την πρώτη επαφή με τον ιό, σε ένα ποσοστό 80-90% των περιπτώσεων έχουμε αυτόματη υποστροφή. Και σε ένα μόνο μικρό ποσοστό των περιστατικών, όπου υπάρχει λοίμωξη από υψηλού κινδύνου στελέχη του ιού, αυξάνεται μόνο σημαντικά η πιθανότητα της εμφάνισης κακοήθειας (Γεροδήμου κ.ά., 2014).

### **2.3.1. Ο ρόλος των ανδρών στην μετάδοση της HPV λοίμωξης**

Ο ρόλος του αρσενικού ερωτικού συντρόφου στην διασπορά της HPV λοίμωξης έχει αποτελέσει συστηματικά αντικείμενο μελετών για πολλούς ερευνητές.

Ο ανδρικός παράγοντας εμπλέκεται –όπως άλλωστε και στα περισσότερα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα- ενεργά στην επιδημιολογική αλυσίδα της HPV λοίμωξης. Δρώντας στις περισσότερες περιπτώσεις απλά ως φορέας, μεταφέρει και μεταδίδει την λοίμωξη στον γυναικείο πληθυσμό, χωρίς να νοσεί, ενώ συγχρόνως αποδεικνύεται και

ικανότερος στο να υποστρέφει τις προκληθείσες από τον ιό αλλοιώσεις πιθανότατα λόγω του διαφορετικού επιθηλίου του γεννητικού του συστήματος (Castellsague et al., 2003).

Ήδη από την δεκαετία του 1980 οι Buckley και οι συνεργάτες του, έστρεψαν το ενδιαφέρον των ερευνών τους στον ανδρικό παράγοντα, επισημαίνοντας τον κίνδυνο που υπήρχε ακόμα και στις μονογαμικές γυναίκες να νοσήσουν από τον ιό, λόγω της σεξουαλικής συμπεριφοράς των συζύγων τους. Το 1982 μάλιστα προτάθηκε ένα νέο επιδημιολογικό μοντέλο, σύμφωνα με το οποίο τα υψηλά ποσοστά καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, που σημειώθηκαν σε συγκεκριμένες χώρες του κόσμου, θα μπορούσαν να εξηγηθούν μόνο μέσα από τον μεγάλο αριθμό ερωτικών συντρόφων των ανδρών ακόμα και κατά την διάρκεια του έγγαμου βίου τους. Διάφορες μελέτες ασθενών-μαρτύρων, που πραγματοποιήθηκαν αργότερα, επιβεβαίωσαν αυτούς τους υπολογισμούς, παρουσιάζοντας την συσχέτιση που όντως τελικά υπήρχε ανάμεσα στην υγεία των ανδρών και τον τραχηλικό καρκίνο των γυναικών (Sanjose & Castellsague, 2001).

Μέχρι σήμερα, η λοίμωξη από τους HPV ιούς στους άνδρες δεν έχει μελετηθεί το ίδιο διεξοδικά, όπως και στις γυναίκες. Ειδικότερα, δεδομένα σχετικά με την επίπτωση και την διάρκεια της HPV-λοίμωξης καθώς και σχετικά με την ανοσολογική απάντηση του ξενιστή, δεν είναι δυστυχώς διαθέσιμα. Λίγες μόνο μελέτες υπάρχουν και μας παρέχουν τις απαραίτητες πληροφορίες για να προσεγγίσουμε την φυσική ιστορία της HPV-μόλυνσης στους άνδρες και την δυνητική εμπλοκή της με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (Sanjose & Castellsague, 2001; Παπανικολάου, 2008).

Παράλληλα, επειδή η λοίμωξη από τους HPV γονότυπους δεν εμφανίζει συνήθως συμπτώματα στους άνδρες, ο επιπολασμός της στον ανδρικό πληθυσμό, δεν είναι ακόμα ακριβώς γνωστός. Έχει όμως αναφερθεί ότι ίσως τελικά να είναι όμοιος με αυτόν που παρατηρείται στις γυναίκες και όπως και στις γυναίκες διαφοροποιείται ανάλογα με την ηλικία. Ωστόσο ο κίνδυνος της μόλυνσης από τους HPV ιούς, όπως αυτός υπολογίζεται από τα αντισώματα του ορού, εμφανίζεται πολύ χαμηλότερος στους άνδρες από ότι στις γυναίκες, ίσως λόγω των διαφορών που υπάρχουν ανάμεσα στα δύο φύλα στην ανάπτυξη αντισωμάτων μετά την διαδικασία της μόλυνσης. (Sanjose & Castellsague, 2001; Παπανικολάου, 2008).

Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων των μέχρι στιγμής ερευνών είναι ότι οι άνδρες μπορεί και αυτοί να είναι φορείς των ογκογόνων στελεχών του HPV που ανευρίσκονται στον τραχηλικό καρκίνο. Σπανίως όμως εμφανίζουν συμπτώματα και η μόλυνση μετά από κάποιο διάστημα εξαλείφεται από μόνη της. Το μεγαλύτερο ενδιαφέρον που παρουσιάζει η μόλυνση HPV στους άνδρες είναι η πιθανή σύνδεση της με την μετάδοση του προβλήματος στις γυναίκες. Γυναίκες λοιπόν με σεξουαλικές επαφές έστω και με περιορισμένο αριθμό ανδρών διατρέχουν και αυτές υψηλό κίνδυνο για μόλυνση από τους HPV λόγω της αυξημένης σεξουαλικής δραστηριότητας των ανδρών συντρόφων τους (Sanjose & Castellsague, 2001; Παπανικολάου, 2008).

## **2.4. Μηχανισμός HPV μόλυνσης**

Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) είναι ένας σεξουαλικά μεταδιδόμενος ιός, που εισχωρεί μέσα στον ανθρώπινο οργανισμό, μέσω των μικροτραυματισμών του επιθηλίου του γεννητικού βλεννογόνου κατά την διάρκεια της σεξουαλικής επαφής. Αποτελεί ένα αποκλειστικά ενδοεπιθηλιακό παθογόνο με κύκλο ζωής και



αναπαραγωγής , που καθορίζεται αποκλειστικά από την διαφοροποίηση των επιθηλιακών κυττάρων ( Παπαδοπούλου-Αλατάκη, 2008).

Απαραίτητη προϋπόθεση για να προσβάλλει και τα υγιή κύτταρα, είναι η ύπαρξη της λεγόμενης “ζώνης μετάπλασης ” , μιας περιοχής δηλαδή όπου το ένα είδος επιθηλίου μεταπίπτει σε ένα άλλο, όπως συμβαίνει στον τράχηλο, στον στοματοφάρυγγα και στο ορθό. Η ζώνη μετάπλασης είναι μια περιοχή εξαιρετικά ευάλωτη και ευπαθής, όπου λόγω της ανωριμότητας των κυττάρων που την αποτελούν και λόγω του μικρού της πάχους, αναπτύσσονται και οι περισσότερες τραχηλικές νεοπλασίες (Κόκκαλης, 2012).

Σε άλλα ανατομικά σημεία, σε σημεία όπου δεν υπάρχει η ζώνη μεταπλαστικού επιθηλίου, η λύση της συνέχειας του γεννητικού βλεννογόνου επιτρέπει στον ιό να έρθει σε άμεση επαφή με τα κύτταρα που βρίσκονται στις βαθύτερες στιβάδες. Με αυτόν τον τρόπο αποφοιδωμένα επιθηλιακά κύτταρα του μολυσμένου ατόμου που περιέχουν πλήρη ιϊκά σωματίδια, εισέρχονται μέσα στον ξενιστή και αφού αποδομούνται πλήρως, απελευθερώνουν τον ιό ο οποίος με την σειρά του μολύνει τα υγιή κύτταρα της βαθύτερης στιβάδας του επιθηλίου του οργανισμού-στόχου (Κόκκαλης, 2012).

Τα κύτταρα της βασικής ( βαθύτερης) στιβάδας του δέρματος, πολλαπλασιάζονται συνεχώς και ανεβαίνουν προοδευτικά στην επιφάνεια του δέρματος, όπου εκεί ολοκληρώνουν τον κύκλο ζωής τους. Αυτόν τον μηχανισμό πολλαπλασιασμού της βασικής στιβάδας είναι, που εκμεταλλεύεται ο ιός HPV, για να πολλαπλασιαστεί, καθώς από μόνος του δεν διαθέτει την ικανότητα αναπαραγωγής. Διεισδύει λοιπόν στον πυρήνα των κυττάρων του ξενιστή και εκεί αναπαράγεται, χρησιμοποιώντας τον γενετικό μηχανισμό του κυττάρου-ξενιστή για να πολλαπλασιάσει το DNA και τις πρωτεΐνες της καψιδίου του. Κατορθώνει συνεπώς εντέχνως να αναπαραχθεί και να ωριμάσει “φυσιολογικά ” μαζί με τα επιθηλιακά κύτταρα της βασικής και επιφανειακής στιβάδας. Μετά τον επιτυχή πολλαπλασιασμό του, τα νέα ιϊκά σωματίδια, απελευθερώνονται μέσα στο κύτταρο και προσβάλλουν τα γειτονικά υγιή κύτταρα. Η υπέρμετρη παραγωγή νέων HPV ιών, συνδέεται με την δημιουργία μεγάλων ποσοτήτων ενζύμων και πρωτεϊνών και ακολούθως την λοίμωξη των κυττάρων. Αυτά τα κύτταρα είναι που ανιχνεύει ακριβώς η κυτταρολογική εξέταση κατά Παπανικολάου και που αποτελούν την πρώτη σαφή ένδειξη της μόλυνσης από τον ιό (Κόκκαλης, 2012).

Μετά την διαδικασία της μόλυνσης είναι πολύ πιθανόν να ακολουθήσει και η λοίμωξη. Ο HPV-ιός προσπαθεί να χειραγωγήσει το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή, προκειμένου να επιβιώσει και να αναπαραχθεί. Εάν όμως το ανοσοποιητικό σύστημα είναι αρκετά αποτελεσματικό και κινητοποιεί επιτυχώς όλους τους απαιτούμενους μηχανισμούς άμυνας του ξενιστή (ειδικούς και μη ειδικούς), ο ιός μπορεί να σταματήσει να πολλαπλασιάζεται. Εάν πάλι η άμυνα του οργανισμού υστερεί σημαντικά, είναι πολύ πιθανόν να ακολουθήσει η υποτροπή της λοίμωξης, με την ανάπτυξη προκαρκινικών αλλοιώσεων. Γενικά η εξέλιξη της λοίμωξης είναι πολύ αργή και απαιτούνται 10-30 έτη, για να αναπτυχθεί διηθητικός καρκίνος, γεγονός που το επιβεβαιώνουν άλλωστε και ο ίδιοι επιδημιολογικοί δείκτες : οι HPV-λοιμώξεις είναι συνηθέστερες γύρω στην ηλικία των 20 ετών, ενώ η εμφάνιση διηθητικών καρκίνων μετά την ηλικία των 30.

## **2.5. Φυσική πορεία της HPV λοίμωξης**

Η λοίμωξη από τον HPV-ιό αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την εμφάνιση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας αλλά και ενός σημαντικού ποσοστού των καρκίνων του αιδοίου, του κόλπου, του πέους, του πρωκτού καθώς και του στοματοφάρυγγα. Το

99,7% των τραχηλικών καρκίνων, έχει επιβεβαιωθεί επιστημονικά ότι φέρουν το DNA του ιού. Οι γονότυποι υψηλού κινδύνου HPV 16 και HPV 18 ενοχοποιούνται για το 70% των καρκίνων του τραχήλου, εφόσον οι φορείς τους εμφανίζουν έως και 200 φορές περισσότερες πιθανότητες να νοσήσουν μελλοντικά καρκίνο του τραχήλου ή άλλες μορφές νεοπλασίας στο κατώτερο γεννητικό σύστημα (Παπανικολάου, 2008).

Ο χρόνος από την λοίμωξη μέχρι την απελευθέρωση του ιού είναι περίπου 3 εβδομάδες, χρόνος που ουσιαστικά απαιτείται για την πλήρη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων. Η περίοδος μεταξύ της λοίμωξης και των πρώτων αλλοιώσεων ποικίλλει και μπορεί να κυμαίνεται από εβδομάδες έως και ολόκληρους μήνες. Το γεγονός αυτό αποτελεί και μια επιπλέον ένδειξη ότι ο ιός μπορεί να αποφύγει σταθερά και αποτελεσματικά την ανοσοαπόκριση (Κανακούδη- Τσακαλίδου, 2009; Παπαδοπούλου-Αλατάκη, 2008).

Στα περισσότερα περιστατικά, η λοίμωξη από τον HPV-ιό, είναι τελείως ασυμπτωματική και συνήθως καταστέλλεται αυτόματα από μόνη της μετά από ελάχιστους μήνες, χωρίς να προκαλεί κάποιο ιδιαίτερο πρόβλημα υγείας. Ακόμη και οι χαμηλού βαθμού ιστολογικές αλλοιώσεις καταστέλλονται (στο 30-50% των περιπτώσεων) και αυτές μόνες τους μέσα σε 6 ή 12 μήνες από την εμφάνισή τους, χωρίς να απαιτείται η θεραπευτική τους αντιμετώπιση. Οι επιμένουσες μόνο βλάβες (χαμηλού και υψηλού βαθμού) παρουσιάζουν μεγαλύτερη πιθανότητα εξαλλαγής σε διηθητικό καρκίνωμα και χρειάζεται να αντιμετωπιστούν και ιατρικά. Η λοίμωξη με χαμηλού κινδύνου γονότυπους του HPV (και ιδίως τους γονότυπους 6,11, 42 και 44) συνδέεται συνήθως με την εμφάνιση οξυτενών κονδυλωμάτων και χαμηλού κινδύνου γονότυπους. Η λοίμωξη με ογκογόνους γονότυπους, η οποία εμμένει και περισσότερο, συσχετίζεται με υψηλόβαθμες βλάβες, οι οποίες με την σειρά τους μπορεί να οδηγήσουν σε διάφορες μορφές καρκίνου και στα δύο φύλα ανεξαιρέτως (Κανακούδη- Τσακαλίδου, 2009; Παπανικολάου, 2008).

Η κακοήθης εξαλλαγή ωστόσο δεν παρατηρείται και σε όλα τα περιστατικά με λοιμώξεις από υψηλού κινδύνου γονότυπους. Σημαντικός παράγοντας στην αρνητική αυτή εξέλιξη της νόσου, πέρα από την μόλυνση με τα ογκογόνα στελέχη του ιού, είναι και η επίμονη της λοίμωξης. Ο ορισμός βέβαια μιας λοίμωξης ως επίμονης μέχρι στιγμής δεν έχει διασαφηνιστεί επαρκώς και καθορίζεται σε πολύ μεγάλο βαθμό από την ευαισθησία και την συχνότητα της εφαρμογής της διαγνωστικής μεθόδου που έχει επιλεγεί. Η πλειοψηφία των ερευνητών θεωρεί ότι στην πραγματικότητα ο HPV-ιός δεν μεταπίπτει ποτέ σε “λανθάνουσα κατάσταση”, για να ενεργοποιηθεί και να οδηγήσει εκ νέου σε αλλοιώσεις στον τράχηλο με την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή. Το πιο πιθανόν είναι ότι όταν υποχωρήσει πλήρως να εξασφαλίζεται μια ανοσία για κάποιο μικρό χρονικό διάστημα, απέναντι σε αυτόν τον γονότυπο που προκάλεσε τη νόσο. Η επανεμφάνιση μιας HPV-λοίμωξης μετά από μεγάλο διάστημα, αυτό δηλαδή που ορίζεται γενικά ως εμμένουσα ή επίμονη λοίμωξη, οφείλεται στο ότι ο HPV βρισκόταν μέχρι πρότινος τουλάχιστον σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις, κάτι που δεν επέτρεπε την ταυτοποίηση του με τις ήδη υπάρχουσες διαγνωστικές μεθόδους, και τώρα πλέον έχει αρχίσει να πολλαπλασιάζεται (Κανακούδη- Τσακαλίδου, 2009; Παπανικολάου, 2008).

Άλλοι παράγοντες που επίσης ευνοούν σημαντικά την διαδικασία της καρκινογένεσης λόγω της λοίμωξης από τον HPV-ιό, είναι το ιικό φορτίο και η κατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή. Η συγκέντρωση του ιικού φορτίου, μπορεί να

είναι υψηλή σε χαμηλού βαθμού αλλοιώσεις, που μπορεί και μετέπειτα να υποχωρήσουν και από μόνες τους, και εξαιρετικά χαμηλή σε προχωρημένο στάδιο καρκίνου όπου το DNA του ιού έχει ήδη προχωρήσει στην διαδικασία της ενσωμάτωσης. Μπορεί ωστόσο στο επιθήλιο όπου έχει αναπτυχθεί το καρκίνωμα να συνυπάρχουν και αλλοιώσεις από άλλους γονότυπους του ιού, που βρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις. Η καταστολή επίσης του ανοσοποιητικού συστήματος, μπορεί να συμβάλλει και αυτή με άμεσο τρόπο στην αύξηση του ιϊκού φορτίου και ακολούθως στην εξέλιξη της νόσου (Κανακούδη-Τσακαλίδου, 2009; Παπανικολάου, 2008).

Η διαδικασία της καρκινογένεσης από τον HPV-ιό είναι στην πραγματικότητα εξαιρετικά χρονοβόρα. Συνήθως απαιτεί 10-20 έτη από την πρώτη επαφή και μόλυνση με τον ιό. Αυτό στην πράξη σημαίνει ότι αν για παράδειγμα η εμμένουσα λοίμωξη παρουσιαστεί στην ηλικία των 25 ετών, η εμφάνιση του διηθητικού καρκίνου θα γίνει περίπου στην ηλικία των 45 ετών. Δυστυχώς μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν αξιόλογοι πρώιμοι δείκτες που να επιβεβαιώνουν την πιθανότητα που έχει μια HPV-λοίμωξη να εξελιχθεί αρνητικά. Πλέον κάθε περιστατικό εμμένουσας λοίμωξης θεωρείται ότι μπορεί να καταλήξει σε κακοήθεια (Κανακούδη-Τσακαλίδου, 2009; Παπανικολάου, 2008).

## 2.6. Στάδια της HPV λοίμωξης

Εάν το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή το επιτρέψει, η λοίμωξη από τον ιό HPV εξαπλώνεται μέσα σε ελάχιστο χρονικό διάστημα στο δέρμα και στους βλεννογόνους του κατώτερου γεννητικού συστήματος. Στην γυναίκα, οι βλάβες εντοπίζονται στον τράχηλο, στο αιδοίο, στον κόλπο, στο περίνεο και στην περιπρωκτική περιοχή. Ενώ στους άνδρες οι βλάβες ανευρίσκονται κυρίως στην περιοχή του πέους και πιο σπάνια στο εφηβαίο, στην περιοχή του όσχεου και την περιπρωκτική περιοχή. Το στάδιο αυτό αποτελεί την “φάση της ενεργού μόλυνσης”, στην διάρκεια της οποίας μπορεί να εμφανιστούν οι βλάβες που περιγράφηκαν παραπάνω. Αναλυτικότερα τα στάδια της HPV λοίμωξης είναι τα ακόλουθα:

### A. Φάση Επώασης (*Incubation Phase*):

Ο μολυσματικός κύκλος του HPV ξεκινάει με την είσοδο και εγκατάσταση του ιού διαμέσου του τραυματισμού του επιθηλιακού ιστού. Στις γυναίκες, η ζώνη μετάπλασης του τραχήλου και ο οπίσθιος θόλος του κόλπου, αποτελούν τα συχνότερα σημεία εντοπισμού αλλοιώσεων. Αντίστοιχα στους άνδρες, τα κυριότερα σημεία που εντοπίζονται οι βλάβες είναι η στεφάνη, ο χαλινός και το έσω πέταλο της ακροποσθίας (Δίνας, 2004; Τογκαρίδου, 2012).

Όταν λοιπόν ο ιός HPV καταφέρει να διεισδύσει στο εσωτερικό των κυττάρων του επιθηλίου του ξενιστή μέσω της κυτταρικής μεμβράνης, το γονιδίωμα του HPV, αφού έχει αποβάλλει ήδη το πρωτεϊνικής σύστασης καψίδιο του με την δράση ειδικών λυσοσωματικών ενζύμων (απέκδυση), μεταφέρεται στον πυρήνα τους (διατηρώντας την επισωματική του μορφή). Η φάση αυτή που συνήθως διαρκεί από 6 εβδομάδες έως 8 μήνες χαρακτηρίζεται από την εκτεταμένη εξάπλωση της HPV μόλυνσης και έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία μιας σταθερής φλεγμονής (Δίνας, 2004; Κουτσός, 2014; Τογκαρίδου, 2012).

### B. Φάση Ενεργού Έκφρασης (*Active Expression Phase*):

Στην περίπτωση όπου οι μηχανισμοί ανοσίας του ξενιστή αποτυγχάνουν να ελέγξουν την HPV λοίμωξη, ο ιός καταφέρνει να διεισδύσει στα κύτταρα της βασικής στιβάδας, οδηγώντας σταδιακά σε υπερπλασία αυτής της περιοχής. Τα κύτταρα λοιπόν της βασικής στιβάδας, εφόσον διαφοροποιηθούν και ωριμάσουν, μεταβαίνουν σταδιακά στις ανώτερες (επιφανειακές) στιβάδες, μεταφέροντας και εκεί την λοίμωξη, όπου παρουσιάζεται κοιλοκυτταρική ατυπία ή άλλες χαρακτηριστικές ενδείξεις της φλεγμονής που οφείλονται στον ιό. Ταυτόχρονα παρατηρείται μια υπερπλασία του επιθηλίου και των αγγείων με αποτέλεσμα την εμφάνιση κλινικών ή υποκλινικών αλλοιώσεων (Δίνας, 2004; Κουτσός, 2014; Τογκαρίδου, 2012).

Όταν οι αλλοιώσεις που παρουσιάζονται είναι πιο έντονες στα αγγεία, τότε δημιουργούνται τα λεγόμενα εξωφυτικά κονδυλώματα ως συνέπεια αυτών των προσεκβολών του στρώματος. Όταν όμως οι μεταβολές που παρουσιάζονται είναι πιο έντονες στο επιθήλιο, τότε εμφανίζονται υποκλινικές αλλοιώσεις, γνωστές επίσης και ως λευκάζουσες αλλοιώσεις (επειδή ακριβώς μπορούν να εντοπιστούν μόνο μετά την εμβροχή τους με διάλυμα οξικού οξέος 5% κατά την διάρκεια της κολποσκόπησης) (Δίνας, 2004; Κουτσός, 2014; Τογκαρίδου, 2012).

#### Γ. Φάση Εξισορρόπησης ( *Host Containment Phase*):

Μέσα σε περίπου 6 μήνες από την πρώτη προσβολή από τον HPV, ακολουθεί μια φάση εξισορρόπησης της ιογόνου δράσης από το ανοσοποιητικό σύστημα, με αποτέλεσμα να πάψουν να εμφανίζονται νέες αλλοιώσεις ή να επιβραδυνθεί σημαντικά ο ρυθμός εμφάνισης τους. Δεν είναι μάλιστα σπάνιες περιπτώσεις ασθενών, όπου κατά την διάρκεια της φάσης αυτής παρουσίασαν μόνιμη υποχώρηση των αλλοιώσεων και χωρίς θεραπεία, επειδή το ανοσοποιητικό σύστημα κατάφερε να εξουδετερώσει τον ιό (Δίνας, 2004; Τογκαρίδου, 2012).

#### Δ. Απώτερη Φάση ( *Late Phase*):

Ξεκινάει χρονικά περίπου 9 μήνες μετά την πρώτη εμφάνιση αλλοίωσης. Οι ασθενείς σε αυτό το στάδιο, διακρίνονται σε δύο κατηγορίες:

- σε αυτούς που η HPV λοίμωξη βρίσκεται συνεχώς σε ύφεση και πλέον θεωρείται ότι έχουν θεραπευτεί (αν και το DNA του ιού εξακολουθεί να ανιχνεύεται στον οργανισμό τους ακόμα και μετά από αρκετά χρόνια).
- και σε αυτούς τους ασθενείς, των οποίων η λοίμωξη εμφανίζει συνεχώς υποτροπές ή βρίσκεται σε φάση ενεργού ενεργού έκφρασης. Η ομάδα αυτή διατρέχει και τον μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσει μελλοντικά διηθητικό καρκίνο, ιδιαίτερα όταν οι αλλοιώσεις προκαλούνται από τους ογκογόνους γονότυπους του HPV (Δίνας, 2004; Τογκαρίδου, 2012).

## 2.7. Μηχανισμοί ανοσοδιαφυγής του HPV ιού

Το ανοσοποιητικό σύστημα συχνά αγνοεί ή αδυνατεί να εντοπίσει την HPV λοίμωξη για μεγάλο χρονικό διάστημα. Αυτό πιθανόν οφείλεται στους αποτελεσματικούς μηχανισμούς ανοσοδιαφυγής που έχει αναπτύξει ο ίδιος ο ιός προκειμένου να επιβιώσει και που στην καλύτερη περίπτωση οδηγούν στην καθυστέρηση της ενεργοποίησης του μηχανισμού ειδικής ανοσίας και στην χειρότερη περίπτωση ευνοούν την ανάπτυξη και εγκατάσταση μια εμμένουσας, χρόνιας λοίμωξης (Κανακούδη- Τσακαλίδου, 2009; Ταμπακούδης, 2002).

Επειδή λοιπόν ο HPV είναι ένας επιθηλιότροπος ιός, θεωρητικά η εισβολή του στον ανθρώπινο οργανισμό θα έπρεπε να εντοπίζεται πρώτα από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα του επιθηλιακού ιστού, τα κύτταρα Langerhans. Τα ενεργοποιημένα πλέον LC's θα έπρεπε να μεταναστεύσουν στους λεμφαδένες και να παρουσιάσουν το αντιγόνο στα αδρανή Τα-λεμφοκύτταρα, τα οποία μετά την ενεργοποίηση και την διαφοροποίησή τους, θα επέστρεφαν στο σημείο της βλάβης, για να καταστρέψουν τα μολυσμένα κερατινοκύτταρα. Αυτό όμως στην πραγματικότητα δεν συμβαίνει επειδή ο HPV χρησιμοποιεί μια σειρά από μηχανισμούς διαφυγής (Παπαδοπούλου-Αλατάκη, 2008):

### 2.7.1. Μη ειδική ανοσιακή απάντηση

Η ανοσιακή απάντηση του οργανισμού στην HPV λοίμωξη αρχίζει από τα κύτταρα του Langerhans, τα ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα και τα κύτταρα της κεράτινης στιβάδας, που βρίσκονται στην επιδερμίδα και στο τραχηλικό επιθήλιο:

#### ➤ *Τα κύτταρα Langerhans*

Σε αντίθεση με τα άλλα δένδριτικά κύτταρα του στρώματος, τα κύτταρα Langerhans δεν ενεργοποιούνται από την ενσωμάτωση των καψιδίων του HPV ιού – ένα φαινόμενο που ουσιαστικά έχει ως συνέπεια την αναστολή της ωρίμανσης των LC's και της ανοσιακής απόκρισης ενάντια των καψειδικών πρωτεϊνών (Παπαδοπούλου-Αλατάκη, 2008)

#### ➤ *Τα κερατινοκύτταρα*

Ο ιός HPV μολύνει κυρίως τα κερατινοκύτταρα της βασικής στιβάδας του τραχηλικού επιθηλίου και τα βλαστοκύτταρα. Τα κερατινοκύτταρα λοιπόν, που αποτελούν το βασικό στόχο του HPV, συμμετείχαν ενεργά στην διαδικασία της ανοσιακής απόκρισης του οργανισμού, λειτουργώντας ως μη εξιδεικευμένα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Ειδικότερα διαθέτουν την μοναδική ικανότητα, να παρουσιάζουν τα ιικά πεπτιδία, ενόσω ο HPV ιός πολλαπλασιάζεται στο εσωτερικό τους, χωρίς να επάγει την λύση τους. Ωστόσο έχουν ένα βασικό μειονέκτημα: δεν εκφράζουν τα HLA τάξης II μόρια καθώς και τα συνδιεγερτικά B7 μόρια, που είναι απαραίτητα για την έκφραση της μη ειδικής ανοσιακής απάντησης (Παπαδοπούλου-Αλατάκη, 2008; Amador-Molina et al., 2013).

#### ➤ *Οι ιντερφερόνες*

Οι ιντερφερόνες είναι ένα σύνολο ένα σύνολο φυσικών πρωτεϊνών, οι οποίες αποτελούν βασικό μέρος του ανοσοποιητικού μας συστήματος. Οι ιντερφερόνες INF-α και INF-β, διαθέτουν αντιϊκές και ανοσοδιεγερτικές ικανότητες και λειτουργούν ως “συνδετικός κρίκος” μεταξύ της μη ειδικής και ειδικής ανοσίας και ταυτοχρόνως ενεργοποιούν τα ανώτερα δένδριτικά κύτταρα. Συνεπώς ακόμα και επί της απουσίας της κυτταρόλυσης και του κυτταρικού θανάτου, τα μολυσμένα από τον HPV κερατινοκύτταρα, θα έπρεπε και πάλι να ενεργοποιήσουν τις ιντερφερόνες τύπου I (Παπαδοπούλου-Αλατάκη, 2008).

Ωστόσο οι περισσότεροι DNA ιοί διαθέτουν από μόνοι τους μηχανισμούς που αναστέλλουν την σύνθεση της ιντερφερόνης και φυσικά οι HPV δεν αποτελούν εξαίρεση σε αυτόν τον κανόνα. Οι υψηλού κινδύνου γονότυποι καταστέλλουν την

γονιδιακή έκφραση της ιντερφερόνης INF-α, ενώ οι ογκοπρωτεΐνες E6 και E7 αναστέλλουν την μεταφορά του μηνύματος των ιντερφερόνων, οδηγώντας με αυτόν τον τρόπο στην καταστολή της έκκρισης των INF-α και INF-β (Παπαδοπούλου-Αλατάκη, 2008).

➤ *Οι κυτταροκίνες*

Κατά την διάρκεια της HPV λοίμωξης παρατηρείται μία πολύ μικρή ή σχεδόν καθόλου απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, οι οποίες είναι ιδιαίτερα σημαντικές για την ενεργοποίηση και μετανάστευση των δενδριτικών κυττάρων στον λεμφικό ιστό, αλλά και την ενεργοποίηση των Τα-λεμφοκυττάρων και των φυσικών κυτταροκτόνων (Παπαδοπούλου-Αλατάκη, 2008).

Ειδικότερα οι κυτταροκίνες TNF-α και TNF-β αποτελούν παράγοντες νέκρωσης των όγκων με ισχυρή αντιϊκή και αντινεοπλασματική δράση. Έχει επιβεβαιωθεί όμως ότι τα μολυσμένα από τον HPV κύτταρα δεν παρουσιάζουν ευαισθησία στην δράση των TNF, ιδιαίτερα κατά την διάρκεια της νεοπλασματικής εξεργασίας. Ο TGF-β είναι επίσης ένας αυξητικός παράγοντας με πολύ σημαντικό ρόλο στην διαδικασία της ανοσοκαταστολής. Τα προσβεβλημένα όμως από τον HPV κύτταρα παρουσιάζουν ανθεκτικότητα και στον TGF-β κατά την διάρκεια της νεοπλασματικής εξεργασίας (Παπαδοπούλου-Αλατάκη, 2008; Τραϊνού, 2015).

### **2.7.2. Ειδική ανοσιακή απάντηση**

Ο βασικός μηχανισμός του HPV ιού προκειμένου να αποφύγει την ανοσιακή επιτήρηση και να επιβιώσει, είναι να μην γίνει αντιληπτός, διατηρώντας “ένα χαμηλό προφίλ”.

Ο κύκλος βέβαια της HPV λοίμωξης αποτελεί και αυτός από μόνος του, έναν αρκετά αποτελεσματικό μηχανισμό ανοσοδιαφυγής, εφόσον παρεμποδίζει την ανίχνευση του ιού από τον ξενιστή: η HPV λοίμωξη περιορίζεται αποκλειστικά στα επιθηλιακά τραχηλικά κύτταρα και ο ιϊκός πολλαπλασιασμός δεν προκαλεί την κυτταρόλυση ή τον κυτταρικό θάνατο των μολυσμένων κερατινοκυττάρων –γεγονός που θα ενεργοποιούσε το ανοσιακό σύστημα- καθώς είναι ήδη προγραμματισμένο να πεθάνουν από φυσικά αίτια (Τογκαρίδου, 2012; Τραϊνού, 2015).

Συνεπώς η HPV λοίμωξη δεν συνοδεύεται από φλεγμονή καθώς δεν υπάρχει ένα “εμφανές σήμα” κινδύνου, το οποίο και να προειδοποιεί το ανοσοποιητικό σύστημα για την παρουσία του ιού. Το γεγονός αυτό μπορεί να οδηγήσει σε επίμονη λοίμωξη εφόσον ο ξενιστής πιθανότατα εξακολουθεί να αγνοεί την παρουσία του αντιγόνου για μεγάλο χρονικό διάστημα (Τογκαρίδου, 2012; Τραϊνού, 2015).

### **2.7.3. Κυτταρική ανοσία**

Χαμηλή κυτταροτοξική ανοσιακή απάντηση έχει εντοπιστεί σε άτομα με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σε αρχικό στάδιο. Οι πρωτεΐνες E3, E6 και E7 έχουν αναγνωρισθεί ως βασικοί ανοσιακοί στόχοι, αλλά δεν γνωρίζουμε με ακρίβεια μέχρι τώρα αν σε αυτή την διαδικασία του οργανισμού συμμετέχουν ενεργά τα T-κυτταροτοξικά ή άλλα αντιγονοειδικά κύτταρα όπως τα φυσικά κυτταροκτόνα (Τογκαρίδου, 2012; Τραϊνού, 2015).

Ο ιός HPV ασκεί αρνητική επίδραση στην έκφραση των πρωτεϊνών του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (MAC τάξης I και II), εμποδίζοντας με αυτόν τον τρόπο τόσο τα κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα όσο και τα Τα-βοηθητικά λεμφοκύτταρα να αναγνωρίσουν την παρουσία του. Είναι χαρακτηριστικό άλλωστε και το γεγονός ότι οι ογκοπρωτεΐνες E6 και E7 ακόμα και όταν εκφράζονται από τα κερατινοκύτταρα, τα κατασταλτικά T- λεμφοκύτταρα αδυνατούν να τα αναγνωρίσουν (Τογκαρίδου, 2012; Τραϊνού, 2015).

#### **2.7.4 Αντισωματική απάντηση (χυμική ανοσία)**

Η HPV λοίμωξη δεν εξαπλώνεται σε ολόκληρο το ανθρώπινο σώμα και συνεπώς δεν παρουσιάζεται ιαμία, η οποία θα οδηγούσε και στην άμεση ενεργοποίηση της χυμικής ανοσίας. Εξειδικευμένα αντισώματα εμφανίζονται σε πολλούς αλλά όχι και σε όλους τους οργανισμούς μετά από την εκδήλωση μιας HPV λοίμωξης και στρέφονται εναντίον επιτόπων της L1 καψείκης πρωτεΐνης του ιού. Ένα λοιπόν ποσοστό , της τάξεως μόλις του 50-70% των ασθενών θα καταφέρουν να αναπτύξουν αντισώματα σε πολύ όμως χαμηλά επίπεδα (Τραϊνού, 2015).

Τα αντισώματα αυτά, εάν παράγονταν επαρκώς, θα μπορούσαν να προλάβουν και να ελέγξουν αποτελεσματικά την επέκταση της λοίμωξης και να εξασφαλίσουν την προστασία του οργανισμού από μία μελλοντική υποτροπή. Συνεπώς η εμφάνιση μιας λοίμωξης δεν εξασφαλίζει απαραίτητα και την ανοσία από μια μελλοντική λοίμωξη: ένα άτομο λοιπόν μπορεί να προσβληθεί και να νοσήσει από τον ίδιο γονότυπο πολλές φορές και να εμφανίσει πολλαπλές, εμμένουσες λοιμώξεις από ένα ογκογόνο γονότυπο (Τραϊνού, 2015).

### **2.8. Παράγοντες κινδύνου**

Κατά την διάρκεια της τελευταίας 50ετίας, έχουν γίνει συστηματικά πολλές επιδημιολογικές μελέτες, για να προσδιοριστούν οι αιτιολογικοί παράγοντες που συνδέονται με την εμφάνιση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Οι περισσότερες από αυτές, έχουν συγκρίνει γυναίκες με κάποιας μορφής CIN ή διηθητικού καρκίνου, με γυναίκες με φυσιολογικά ευρήματα στον τράχηλο. Οι γυναίκες μάλιστα αυτές που αποτέλεσαν και το δείγμα, κατηγοριοποιούνταν κατά ηλικία, οικογενειακή και κοινωνική κατάσταση, ώστε να διαπιστωθεί το αίτιο ή συνυπεύθυνοι παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη σοβαρών ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων στον τράχηλο. Παρά τις εκτεταμένες μελέτες, δεν αναδείχτηκε ένας μοναδικός παράγοντας ως αίτιο και είναι τελικά πολύ πιθανόν ένας μεγάλος αριθμός παραγόντων να επιδρούν συνδυαστικά στην εξέλιξη της νόσου.

Οι παράγοντες αυτοί που συμβάλλουν στην εξέλιξη της HPV λοίμωξης, μπορούν να διακριθούν σε τρεις μεγάλες κατηγορίες:

- σε παράγοντες που σχετίζονται με τον ιό HPV
- σε παράγοντες που σχετίζονται με τον ξενιστή
- σε παράγοντες που σχετίζονται με το περιβάλλον του ξενιστή ή εξωγενείς παράγοντες.

## **2.8.1. Παράγοντες σχετικοί με τον ιό HPV**

### **A.Ο γονότυπος του ιού**

Ο HPV-ιός, ο οποίος μεταδίδεται κυρίως μέσω της σεξουαλικής επαφής, αποτελεί απαραίτητο αιτιολογικό παράγοντα για την εμφάνιση τραχηλικού καρκίνου. Έχει επιβεβαιωθεί άλλωστε ότι τα θετικά σε HPV-DNA test περιστατικά καρκίνου στον τράχηλο από τον ιό, αγγίζουν το 99,7% (Παπανικολάου, 2008; Τογκαρίδου, 2012).

Η εξέλιξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ακολουθεί τα εξής στάδια: μόλυνση από τον ιό, εκδήλωση και επιμονή της HPV-λοίμωξης, εξέλιξη σε προκαρκινική βλάβη και τέλος εξέλιξη σε διηθητικής μορφής καρκίνωμα (Τογκαρίδου, 2012).

Η πιθανότητα αυτόματης υποστροφής μιας HPV-λοίμωξης ή αντίθετα η σταδιακή της εξέλιξη σε νεοπλασία, καθορίζεται άμεσα από τον γονότυπο του ιού. Και ενώ υπάρχουν πολλοί γονότυποι, οι οποίοι συνδέονται με την διαδικασία της καρκινογένεσης, αυτοί που παρουσιάζουν και τον μεγαλύτερο κίνδυνο είναι οι HPV 16 και HPV 18. Ειδικότερα οι γονότυποι 16 και 18 συνδέονται με το καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο, ενώ ο HPV 18 συνδέεται αποκλειστικά με το αδενοκαρκίνωμα (Παπανικολάου, 2008; Τογκαρίδου, 2012).

### **B. Η ενσωμάτωση του HPV ιού**

Η εξέλιξη μιας εμμένουσας HPV- λοίμωξης σε αρχόμενο ή διηθητικό καρκίνο συνδέεται άμεσα με την κατάσταση στην οποία και ανευρίσκεται το γονιδίωμα του ιού στα κύτταρα του επιθηλιακού ιστού (αν βρίσκεται δηλαδή ενσωματωμένος με το κυτταρικό γονιδίωμα του ξενιστή ή αν έχει διατηρήσει την επισωματική του μορφή). Η ενσωμάτωση του ιϊκού DNA αποτελεί ένα κρίσιμο σημείο για την εξέλιξη της νόσου σε διηθητικό καρκίνο. Ακόμη και αν η διαδικασία της ενσωμάτωσης του HPV ιού δεν πραγματοποιηθεί, προκαλούνται σημαντικές μεταλλάξεις στο κυτταρικό γονιδίωμα (όπως τετρασωμίες ή τρισωμίες). Ο ανευπλοειδισμός και οι διάφορες χρωμοσωμικές διαταραχές που δημιουργούνται, προωθούν με την σειρά τους την διαδικασία ενσωμάτωσης του DNA του ιού (Παπανικολάου, 2008).

Η ενσωμάτωση του HPV πραγματοποιείται πριν ακριβώς την περιοχή των γονιδίων E6 και E7, στην περιοχή των γονιδίων E1 και E2 και έχει ως συνέπεια την διάσπαση της αλληλουχίας του E2, η οποία έχει την ικανότητα να καταστέλλει την ανεξέλεγκτη παραγωγή αντιγράφων του ιού. Η συχνότητα εντοπισμού του ενσωματωμένου ή μη γονιδιώματος καθορίζεται από τον γονότυπο του ιού, τον βαθμό εξέλιξης της νόσου και φυσικά την μέθοδο ταυτοποίησης που έχει χρησιμοποιηθεί. (Νικολαΐδου κ.ά., 2007; Παπανικολάου, 2008).

Σε βιοψίες με προδιηθητικό καρκίνωμα, ο HPV εντοπίστηκε ενσωματωμένος με το κυτταρικό γονιδίωμα μόνο στο 50% των περιπτώσεων όπου η λοίμωξη οφειλόταν στον γονότυπο 16, αλλά σχεδόν στο 94% των περιπτώσεων όπου η λοίμωξη οφειλόταν στον γονότυπο 18. Αποδεικνύεται λοιπόν ότι η διαδικασία της ενσωμάτωσης δεν είναι απαραίτητη σε όλα τα περιστατικά με λοίμωξη από τον HPV 16, σε αντίθεση με τα περιστατικά με λοίμωξη από τον HPV 18. Σε μία πρόσφατη μελέτη μάλιστα διαπιστώθηκε ότι η ενσωμάτωση στην πραγματικότητα γίνεται τυχαία, σε οποιοδήποτε σημείο του γενετικού κώδικα, αλλά φυσικά με μια σταθερή προτίμηση στα εύαλωτα σημεία. Η ενσωμάτωση του ιϊκού γονιδιώματος στα επιθηλιακά κύτταρα της βασικής



στιβάδας, πραγματοποιείται πριν την μετάλλαξη μιας αλλοίωσης από τον χαμηλό στον υψηλό βαθμό (Παπανικολάου, 2008).

Η ανίχνευση των ενσωματωμένων μορφών του HPV-ιού θα μπορούσε να αξιοποιηθεί μελλοντικά και ως προγνωστικός δείκτης για να διαπιστωθεί το στάδιο εξέλιξης της νόσου, μολονότι η παρουσία της ενσωμάτωσης δεν σχετίζεται απαραίτητα με την ενεργοποίηση της διαδικασίας μεταγραφής του ιού. Η ταυτοποίηση της έλλειψης της πρωτεΐνης E2 θα μπορούσε επίσης να χρησιμοποιηθεί μελλοντικά ως διαγνωστικός δείκτης (Παπανικολάου, 2008).

### **Γ. Η επιμονή της λοίμωξης**

Η επιμονή της λοίμωξης αποτελεί επίσης έναν πολύ σημαντικό παράγοντα για την εμφάνιση προδιηθητικών αλλοιώσεων και τελικά καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας.

Οι περισσότερες HPV λοιμώξεις αυτιώνται και υποχωρούν με την βοήθεια των μηχανισμών ανοσιακής απόκρισης του ξενιστή. Σε ελάχιστες μόνο περιπτώσεις χαρακτηρίζονται από την επιμονή του ιού που οφείλεται είτε στην ανεξέλεγκτη παραγωγή αντιγράφων του, είτε στην ενεργοποίηση του μετά από μια μακρά περίοδο κατά την οποία βρίσκεται σε “λανθάνουσα κατάσταση” (Παπανικολάου, 2008; Τογκαρίδου, 2012).

Μια HPV-λοίμωξη χαρακτηρίζεται ως επίμονη όταν αυτή εντοπίζεται σε δύο ή και περισσότερους διαγνωστικούς ελέγχους. Ωστόσο αυτός ο ορισμός είναι σχετικά αυθαίρετος, εφόσον τα διαστήματα που παρεμβάλλονται μεταξύ των διαφόρων επαναληπτικών εξετάσεων ποικίλλουν από τους 2 μήνες έως τα 7 χρόνια. Είναι προφανές όμως ότι όσο η HPV-λοίμωξη παραμένει στον οργανισμό, τόσο αυξάνεται και η πιθανότητα εξέλιξης της σε διηθητικής μορφής καρκίνωμα (Παπανικολάου, 2008; Τογκαρίδου, 2012).

Μπορεί βέβαια να εμφανιστούν και βλάβες στα επιθηλιακά κύτταρα του τραχήλου σε διάστημα μικρότερο από το αναμενόμενο, χωρίς αυτό να αναιρεί σε καμία περίπτωση το γεγονός ότι η επιμονή της λοίμωξης είναι αναγκαία για την εξέλιξη της νόσου. Μολαταύτα δεν έχει διασαφηνιστεί πλήρως εάν η επιμονή της HPV-λοίμωξης χαρακτηρίζεται από την συνεχή ταυτοποίηση του ιού ή υπάρχει μια χρονική περίοδος, όπου ο ιός εξακολουθεί να υπάρχει στον ξενιστή αλλά χωρίς να εντοπίζεται. Αρκετές μάλιστα έρευνες που πραγματοποιήθηκαν κατά διαστήματα, έχουν δείξει ότι με την εκρίζωση ενός γονότυπου από τον οργανισμό, σπάνια υπάρχει η πιθανότητα επανεμφάνισης του. Η εμφάνιση του ίδιου γονότυπου μπορεί να συνδέεται είτε με καινούργια λοίμωξη είτε με ενεργοποίηση του μετά από μια μακράν περίοδο κατά την οποία βρισκόταν σε λανθάνουσα κατάσταση (Παπανικολάου, 2008; Τογκαρίδου, 2012).

### **Δ. Λοίμωξη από πολλαπλούς γονότυπους**

Η μόλυνση από πολλαπλούς γονότυπους και στα δύο φύλα είτε παράλληλα είτε διαδοχικά, αυξάνει την διάρκεια της λοίμωξης όπως και τον κίνδυνο εμφάνισης χαμηλού και υψηλού βαθμού αλλοιώσεων (Παπανικολάου, 2008; Rousseau et al., 2003; Plummer et al., 2007).

Ο κίνδυνος εμφάνισης νέας λοίμωξης από διαφορετικό γονότυπο δεν συνδέεται με την ήδη υπάρχουσα λοίμωξη από άλλο τύπο και δεν φαίνεται να οδηγεί σε ανταγωνισμό

μεταξύ των διαφόρων γονότυπων στον οργανισμό του ξενιστή (Παπανικολάου, 2008; Τογκαρίδου, 2012).

Είναι προφανές ότι η λοίμωξη με έναν διαφορετικό γονότυπο του ιού αυξάνει αισθητά την πιθανότητα για μια καινούργια λοίμωξη. Η εμφάνιση αλληπάλληλων λοιμώξεων από διαφορετικούς γονότυπους δεν οφείλεται σε μόλυνση από διαφορετικό ή τον ίδιο σύντροφο. Το πιο πιθανό σενάριο είναι να είχαν μεταδοθεί συγχρόνως όλοι οι HPV-γονότυποι και απλά να διαφέρει μόνο ο κύκλος ζωής τους (Παπανικολάου, 2008; Τογκαρίδου, 2012).

### **E. Το ιϊκό φορτίο**

Η συγκέντρωση του ιικού φορτίου θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί και ως διαγνωστικός παράγοντας για την μελλοντική εξέλιξη της νόσου σε δυσπλασία ή ακόμη και σε καρκίνο (Παπανικολάου, 2008; Τογκαρίδου, 2012).

Από τις περισσότερες γυναίκες που έχουν προσβληθεί από τους HPV-γονότυπους υψηλής επικινδυνότητας, οι σοβαρότερες βλάβες στο τραχηλικό επιθήλιο είναι συνηθέστερες σε αυτές που παρουσιάζουν τις μεγαλύτερες συγκεντρώσεις ιικού φορτίου (Παπανικολάου, 2008; Τογκαρίδου, 2012).

Παλαιότερα υπήρχε η πεποίθηση ότι θα μπορούσε να αξιοποιηθεί και ως διαγνωστικός δείκτης αλλά τελικά αποδείχτηκε ότι η σχέση μεταξύ ιικού φορτίου και εμφάνισης αλλοιώσεων δεν είναι και τόσο απλή, διότι υπάρχουν πολυάριθμες επιδημιολογικές έρευνες που έχουν δείξει μεγαλύτερες συγκεντρώσεις σε χαμηλού βαθμού αλλοιώσεις από ότι σε υψηλές. Άλλωστε δεν έχει καταστεί μέχρι στιγμής εφικτό να προσδιοριστεί με ακρίβεια η ποσότητα εκείνη του ιικού φορτίου πάνω από την τιμή της οποίας η λοίμωξη εξελίσσεται σε κακοήθεια (Παπανικολάου, 2008; Τογκαρίδου, 2012).

## **2.8.2. Παράγοντες σχετικοί με τον ξενιστή**

### **A. Ενδογενείς ορμόνες**

Πρόσφατες πειραματικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η έκφραση του HPV, προάγεται από διάφορες ενδογενείς ορμόνες όπως για παράδειγμα τα οιστρογόνα. Οι υψηλές συγκεντρώσεις οιστρογόνων στον οργανισμό συμβάλλουν στην ταχύτερη ωρίμανση της ζώνης μετάπλασης, στην ενεργοποίηση της κυτταρικής και της χυμικής ανοσίας και τέλος στην αύξηση των επιπέδων των κυτταροκινών στο αίμα και των βλεννωδών εκκρίσεων στον τράχηλο. Η προστατευτική ή επιβλαβής τους δράση καθορίζεται σε πολύ μεγάλο ποσοστό από τον γονότυπο του ιού και φυσικά από το στάδιο στο οποίο βρίσκεται η λοίμωξη. Στην περίπτωση ύπαρξης εμμένουσας HPV-λοίμωξης τα οιστρογόνα και ιδίως η προγεστερόνη συνδέονται με την ενεργοποίηση της διαδικασίας της ογκογένεσης (Παπανικολάου, 2008).

### **B. Η σεξουαλική δραστηριότητα**

Η σχέση μεταξύ της σεξουαλικής δραστηριότητας και της εμφάνισης τραχηλικού καρκίνου, έχει επισημανθεί εδώ και δεκαετίες στις περισσότερες από τις επιδημιολογικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί. Ιδιαίτερα, η ηλικία έναρξης της σεξουαλικής δραστηριότητας αποτελεί έναν ισχυρό παράγοντα συσχέτισης. Γυναίκες με έναρξη των σεξουαλικών επαφών σε ηλικία μικρότερη των 17 ετών, εμφανίζουν

συχνότερα αλλοιώσεις όλων των βαθμών στο κατώτερο γεννητικό σύστημα σε σύγκριση με άλλες γυναίκες που είχαν την πρώτη επαφή σε μεγαλύτερη ηλικία. Συνεπώς όσο μικρότερη είναι η ηλικία έναρξης των σεξουαλικών σχέσεων, τόσο πολλαπλασιάζεται και ο κίνδυνος για την ανάπτυξη υψηλού βαθμού βλαβών στο τραχηλικό επιθήλιο (Harris et al., 1980; Τογκαρίδου, 2012).

Ο μεγάλος αριθμός σεξουαλικών συντρόφων και οι τακτικές σεξουαλικές επαφές είναι και αυτοί παράγοντες που φαίνεται ότι δρουν καθοριστικά στην εξέλιξη της HPV λοίμωξης. Όσο μεγαλύτερο λοιπόν αριθμό σεξουαλικών συντρόφων είχε μια γυναίκα κατά την διάρκεια τη σεξουαλικής της ζωής τόσο μεγαλύτερος είναι και ο κίνδυνος εμφάνισης HPV λοίμωξης (Τογκαρίδου, 2012).

### **Γ. Ανοσοκαταστολή**

Η μόλυνση με τους HPV ιούς δεν συνδέεται απαραίτητα και με την εκδήλωση της νόσου. Η εκδήλωση ή μη της HPV λοίμωξης εξαρτάται κυρίως από την ανοσολογική απόκριση του οργανισμού του ξενιστή.

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων το ανοσοποιητικό σύστημα δεν επιτρέπει την ανάπτυξη της HPV λοίμωξης. Είναι χαρακτηριστικό άλλωστε το γεγονός ότι από τις περισσότερες γυναίκες που μολύνονται από τον ιό, ελάχιστες είναι αυτές που θα εμφανίσουν αργότερα την διηθητική μορφή της νόσου. Έτσι μόνο στην περίπτωση όπου το ανοσοποιητικό σύστημα δεν λειτουργήσει ικανοποιητικά απέναντι στην μόλυνση, θα ακολουθήσει η εμφάνιση προκαρκινικών βλαβών.

Ανοσοκατεσταλμένα άτομα -όπως δέκτες μοσχευμάτων, καρκινοπαθείς και οροθετικοί στον HIV ιό- εμφανίζουν πιο συχνά την λοίμωξη από τον HPV. Γυναίκες μάλιστα οροθετικές στον HIV ιό έχουν πολύ περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν λοίμωξη από πολλαπλούς γονότυπους, που μπορεί να εξελιχθούν και CIN. Η επιμονή του HPV σε αυτές τις ομάδες ίσως να οφείλεται στην σημαντική ελάττωση των μορίων της ομάδας HLA II και στην παρουσία ταυτόχρονα ανώριμων κυττάρων του Langerhans στο κατώτερο γεννητικό σύστημα (Παπανικολάου, 2008).

## **2.8.3. Περιβαλλοντικοί παράγοντες**

### **A. Το κάπνισμα**

Αρκετές δημοσιευμένες έρευνες έχουν υποδείξει ότι το κάπνισμα αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση CIN ή διηθητικού καρκίνου, όπως είναι άλλωστε και για άλλες μορφές επιθηλιακού καρκίνου. Έχουν γίνει μάλιστα και υποθέσεις, ότι ακόμα και το παθητικό κάπνισμα μπορεί να λειτουργήσει επιβαρυντικά στους φορείς της HPV λοίμωξης (Παπανικολάου, 2008).

Η νικοτίνη και τα παράγωγα της έχουν ανιχνευθεί στην τραχηλική βλέννη σε γυναίκες καπνιστές και θεωρείται ότι έχει ανοσοκατασταλτική δράση. Οι πολυκυκλικοί υδρογονάνθρακες που περιέχονται στον καπνό σχηματίζουν προσμίξεις στο γονιδίωμα των επιθηλιακών κυττάρων του τραχήλου, τα οποία μετέπειτα μπορεί να εμφανίσουν μεταλλάξεις και νεοπλασματικές εξαλλαγές (Simons et al., 1995; Παπανικολάου, 2008).

### **B. Ο αριθμός των τοκετών**

Ο αριθμός των τοκετών αποδεικνύεται πως πολλαπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου από πλακώδες επιθήλιο, όχι όμως και από αδenoκαρκίνωμα. Η ηλικία στον πρώτο τοκετό αποτελεί επίσης ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τους γονότυπους HPV16 και HPV 18. Σε μία έρευνα μάλιστα που πραγματοποιήθηκε αποκλειστικά για το ογκοκατασταλτικό γονίδιο FHIT τόσο σε υγιείς γυναίκες όσο και σε γυναίκες που παρουσιάζουν προδιηθητικό και διηθητικό τραχηλικό καρκίνωμα, διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες με ένα ή περισσότερα παιδιά ή οι συστηματικές καπνίστριες παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου σε νεαρή ηλικία ιδιαίτερα αν είναι ετερόζυγες στα C και T αλληλία του γονιδίου (Παπανικολάου, 2008).

### **Γ. Άλλα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα**

Ένα μεγάλο σύνολο από σεξουαλικά μεταδιδόμενους ιούς έχουν ενοχοποιηθεί στο παρελθόν ότι εμπλέκονται με την έναρξη της διαδικασίας της ογκογένεσης από τους HPV. Σε αυτούς του ιούς συμπεριλαμβάνονται ο έρπης των γεννητικών οργάνων, η τριχομονάδα του κόλπου και τα χλαμύδια.

#### **➤ HSV (ο ιός του απλού έρπητα)**

Με βάση τα αποτελέσματα επιδημιολογικών ερευνών, ιός του απλού έρπητα τύπου 2 είχε συνδεθεί αιτιολογικά στο παρελθόν –και ιδιαίτερα στις δεκαετίες του 1960 και 1970) με την εμφάνιση τραχηλικής νεοπλασίας. Από τα αποτελέσματα όμως σχετικά πρόσφατων μελετών με τις σύγχρονες μεθόδους μοριακής ανάλυσης επιβεβαιώθηκε ότι δεν υπάρχει σύνδεση μεταξύ του HSV-2 της εμφάνισης τραχηλικού καρκίνου (Λουφόπουλος, 1999).

Οι ειδήμονες σήμερα συγκλίνουν περισσότερο στην άποψη ότι δρα συνεργικά με τον HPV-ιό στην διαδικασία της ογκογένεσης και αυτό διότι ανιχνεύθηκε μεγαλύτερη συγκέντρωση αντισωμάτων του HSV-2 σε ασθενείς με HPV και CIN ή τραχηλικό καρκίνο (Λουφόπουλος, 1999).

#### **➤ Τα χλαμύδια**

Η προηγούμενη λοίμωξη με χλαμύδια, που έχει ταυτοποιηθεί μάλιστα και ορολογικά, έχει θεωρηθεί ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση τραχηλικής δυσπλασίας και καρκίνου. Νεότερα στοιχεία καταλήγουν στην εκδοχή ότι οι ασθενείς με *Chlamydia trachomatis* έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης νεοπλασίας, εφόσον οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν ήδη “εμμένουσα λοίμωξη” από τους υψηλού κινδύνου γνότυπους ή είναι συστηματικοί καπνιστές (Λουφόπουλος, 1999).

Το πιο χαρακτηριστικό είναι ότι η πιθανότητα αυτή αφορά μόνο τον καρκίνο από πλακώδες επιθήλιο και όχι το ενδοτραχηλικό αδenoκαρκίνωμα, ενώ είναι ευρέως γνωστό ότι η λοίμωξη με *Chlamydia* συνδέεται κυρίως με την περιοχή του ενδοτράχηλου (Λουφόπουλος, 1999).

#### **➤ Άλλοι μικροβιακοί παράγοντες**

Με εξαίρεση την λοίμωξη που οφείλεται στην τριχομονάδα, η οποία συγγέεται με την ύπαρξη CIN στο τραχηλικό επιθήλιο επειδή στην εξέταση της κολποσκόπησης παρουσιάζει οπτικά παρόμοια εικόνα, για το mycoplasma, τον ιό Epstein-Barr και τους αναερόβιους μικροοργανισμούς δεν έχει διασαφηνιστεί πλήρως εάν συνδέονται με την διαδικασία καρκινογένεσης στον τράχηλο. Ο μόνος ρόλος που μπορεί μετα βεβαιότητας

να τους αποδοθεί είναι η συμμετοχή τους στην μείωση της ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού (Λουφόπουλος, 1999).

#### **Δ. Μέθοδοι αντισύλληψης**

Τα από του στόματος αντισυλληπτικά δισκία (οιστρογόνο και προγεσταγόνο) αποτελούν τα πλέον χρησιμοποιούμενα σκευάσματα στην σύγχρονη ενδοκρινολογική και γυναικολογική πράξη. Η αντισυλληπτική τους δράση είναι πολύπλευρη, αλλά βασίζεται κυρίως στην αναστολή της διαδικασίας της ωοθυλακιορρηξίας, μέσω της αναστολής της δράσης των γοναδοτροπινών (Κατσίκης κ.ά., 2008).

Τα τελευταία χρόνια η συσχέτιση ανάμεσα στην λήψη ορμονικής αντισύλληψης και στην εξέλιξη της HPV λοίμωξης έχει μελετηθεί συστηματικά. Αν και τα αποτελέσματα των περισσότερων ερευνών ήταν αντιφατικά και δεν οδήγησαν σε ένα επιβεβαιωμένο αποτέλεσμα, πλέον πιστεύεται ότι τα αντισυλληπτικά δισκία ενισχύουν την έκφραση των ογκογονιδίων E6 και E7 που περιέχονται στον HPV 16, οδηγώντας σταδιακά σε καταστροφή της TP53 και σε αναστολή της δράσης της κατά την διάρκεια της απόπτωσης. Καμία ωστόσο από τις μελέτες δεν έχει καταλήξει σε συσχέτιση ανάμεσα στην χρήση ορμονικής αντισύλληψης και στην εξέλιξη σε CIN III και διηθητικής μορφής καρκίνου σε γυναίκες φορείς του HPV ιού (Παπανικολάου, 2008).

#### **Ε. Διατροφικοί παράγοντες**

Ο ρόλος της διατροφής στην εμφάνιση ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων από τον HPV έχει γίνει αντικείμενο εκτεταμένων μελετών με αμφιλεγόμενα όμως αποτελέσματα. Ουσίες όπως τα καροτινοειδή, οι τοκοφερόλες και το ασκορβικό οξύ –ουσίες δηλαδή με πολύ ισχυρή αντιοξειδωτική δράση που έχουν την ικανότητα να δεσμεύουν τις ενδοκυτταρικές ρίζες – συμβάλλουν θεωρητικά στην αντιμετώπιση της HPV λοίμωξης, προλαμβάνοντας την καταστροφή του κυτταρικού DNA. Ενώ άλλες όπως το φυλλικό οξύ, η βιταμίνες C, E και ιδιαίτερα η βιταμίνη A σχετίζονται με την μείωση της συχνότητας των ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων (Παπανικολάου, 2008).

## **2.9. Διάγνωση των HPV λοιμώξεων**

Οι λοιμώξεις από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων, μπορούν να διαγνωσθούν μόνο μέσα από την ύπαρξη των τυπικών κλινικών αλλοιώσεων. Για τις υποκλινικές λοιμώξεις είναι επιβεβλημένη η εργαστηριακή επιβεβαίωση, με την χρήση κυτταρολογικών, ιστολογικών, ανοσοκυτταροχημικών και μοριακών τεχνικών ανίχνευσης των νουκλεϊκών οξέων (Cubie, 2011).

### **2.9.1 Μορφολογική ταυτοποίηση**

Η ιστολογική εξέταση, η κολποσκόπηση και η κυτταρολογική εξέταση υπήρξαν –με την συγκεκριμένη χρονολογική σειρά – οι κυριότερες μέθοδοι διάγνωσης των παθολογικών καταστάσεων που συνδέονται με τους HPV ιούς. Αυτές, οι ίδιες εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται ακόμη μέχρι σήμερα για τον ίδιο σκοπό και θεωρούνται μάλιστα αξιόπιστες και αναντικατάστατες. Συνεπώς παρά τις προόδους που έχουν σημειωθεί στον τομέα της μοριακής βιολογίας και βιοϊατρικής, -που συνέβαλαν στην κατανόηση της δομής και της λειτουργίας των θηλωματοϊών- οι διαγνωστικές και θεραπευτικές διαδικασίες που αφορούν τις αλλοιώσεις που προκαλούνται από τους HPV, έχουν ελάχιστα διαφοροποιηθεί μέσα στις τελευταίες δεκαετίες (Αγοραστός, 1999).

Η κυτταρολογική εξέταση, η κολποσκόπηση και η ιστολογική εξέταση συνεχίζουν κατά συνέπεια να αποτελούν τον “κανόνα” σε ό,τι αφορά την αξιολόγηση της κατάστασης των κυττάρων του τραχηλικού επιθηλίου. Τις τελευταίες όμως δεκαετίες και κυρίως μέσα από την κλινική εφαρμογή αυτών των μεθόδων, έγιναν αντιληπτές οι σημαντικές τους αδυναμίες, οι οποίες έχουν σαν αποτέλεσμα είτε την λανθασμένη διάγνωση της νόσου σε υγιείς γυναίκες είτε την λανθασμένη μη διάγνωση της νόσου σε γυναίκες που πραγματικά νοσούν. Και ενώ στην πρώτη περίπτωση, η ψευδώς θετική διάγνωση μπορεί να οδηγήσει σε μια περιττή θεραπευτική διαδικασία στον τράχηλο με σημαντικές ψυχολογικές, οικονομικές και οργανικές συνέπειες, στην δεύτερη περίπτωση δηλαδή στην ψευδώς αρνητική διάγνωση το κόστος για την υγεία και του ατόμου μπορεί να είναι πραγματικά τεράστιο (Αγοραστός, 1999).

➤ *Ο κυτταρολογικός έλεγχος τραχηλικού επιχρίσματος*

Η κυτταρολογική εξέταση κατά Παπανικολάου (ή όπως επικράτησε την καθομιλουμένη τεστ Παπανικολάου) προσέφερε κατά την διάρκεια της τελευταίας 50 ετίας την δυνατότητα του πιο επιτυχημένου μαζικού προσυμπτωματικού ελέγχου στον γυναικείο πληθυσμό σε ό,τι αφορά τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Η εισαγωγή και εφαρμογή αυτής της διαγνωστικής μεθόδου στις περισσότερες χώρες του δυτικού κόσμου, συνέβαλε ιδιαίτερα στην πρόωμη διάγνωση της νόσου και οδήγησε σε σημαντικότερη μείωση στα ποσοστά της θνητότητας και της επίπτωσης της νόσου (Αγοραστός & Δίνας, 2007) (Ρούσσο, 2016).

Στην κλινική πράξη η εξέταση Παπανικολάου είναι μια πολύ απλή και εύκολη εξέταση που δεν απαιτεί εξειδικευμένο και ακριβό εξοπλισμό : Η λήψη των κολποτραχηλικών επιχρισμάτων, που απαιτούνται, γίνεται τόσο από τον εξωτράχηλο ( με την χρήση ξύλινης ή πλαστικής σπάτουλας Ayer ) όσο και από τον ενδοτράχηλο ( με την ειδική ψύκτρα ή με βαμβακοφόρο στυλεό). Κατ’ αυτόν τον τρόπο συλλέγονται τα πλακώδη κύτταρα από το εξωτερικό μέρος του τραχήλου, τα αδενικά κύτταρα από τον ενδοτράχηλο και τα μεταπλαστικά κύτταρα από την ζώνη μετάπλασης (Αγοραστός & Δίνας, 2007; Ρούσσο, 2016).

Ο κυτταρολογικός έλεγχος του τραχηλικού επιχρίσματος βασίζεται στο ότι τα κύτταρα που αποφοιδώνονται από τα επιθήλια συγκεκριμένων ιστών , μπορούν να χρησιμοποιηθούν μετέπειτα για εξέταση και εξαγωγή συμπερασμάτων, σχετικά με τους ιστούς από τους οποίους και προέρχονται. Δεν προσφέρει σε καμία περίπτωση μια οριστική και επιβεβαιωμένη διάγνωση απλά υποδεικνύει τα περιστατικά που χρειάζονται επιπλέον έλεγχο με άλλες διαγνωστικές μεθόδους. Η ανίχνευση επομένως στο τεστ χαμηλού ή υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων, δεν αποκαλύπτει σε καμία περίπτωση την ύπαρξη αναπτυσσόμενου διηθητικού καρκίνου (Ιατράκης, 2015).

Μορφολογικά η λοίμωξη από τους ιούς HPV αναγνωρίζεται στα κολποτραχηλικά επιχρίσματα, από την ύπαρξη ειδικών κυττάρων που ονομάζονται κοιλοκύτταρα. Τα κοιλοκύτταρα, είναι κύτταρα της επιπολής ή της ενδιάμεσης στιβάδας που παρουσιάζουν μια μεγάλη πρωτοπλασματική μεμβράνη γύρω από τον πυρήνα τους και συνδέονται άμεσα με την μόλυνση του τραχηλικού επιθηλίου από τους HPV (Cubie, 2011)

➤ *Κολποσκόπηση*

Η κολποσκόπηση είναι η επισκόπηση του δέρματος και των βλεννογόνων του κατώτερου γεννητικού συστήματος, με την χρήση του κατάλληλου οργάνου, που ονομάζεται κολποσκόπιο. Το κολποσκόπιο είναι ένα ειδικά κατασκευασμένο διοφθαλμικό στερεοσκοπικό μικροσκόπιο, χαμηλής ισχύος με πολύ δυνατό φωτισμό, που μεγεθύνει την υπό εξέταση περιοχή μέχρι 2,5 φορές, με το οποίο εξετάζεται το τραχηλικό επιθήλιο και άλλα σημεία όπως ο κόλπος, το αιδοίο και το περίνεο. Κατά την διάρκεια της εξέτασης, εάν κριθεί μάλιστα απαραίτητο, γίνεται η λήψη βιοψιών. Με βάση κάποια μορφολογικά χαρακτηριστικά που υπάρχουν στην επιφάνεια του επιθηλιακού ιστού, εντοπίζονται και επιλέγονται τα πιο ύποπτα σημεία για την λήψη υλικού (Ιατράκης, 2015).

Το κολποσκόπιο επινοήθηκε στα 1920 από τον Hinselman, ο οποίος και λίγα χρόνια αργότερα ανακοίνωσε και τα πρώτα συμπεράσματα του από την χρήση του οργάνου, σε ό,τι αφορά τον εντοπισμό και την διάγνωση της παθολογίας του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Ο ίδιος μετέπειτα καθιέρωσε και την χρήση του διαλύματος οξικού οξέος για την ανίχνευση περιοχών που παρουσιάζουν ατυπία (Ρούσσο, 2016).

Και ενώ αρχικά η μέθοδος της κολποσκόπησης ήταν ανταγωνιστική με την μέθοδο της κυτταρολογικής εξέτασης, που τελικά και επικράτησε, πλέον εφαρμόζεται σε συνδυασμό με αυτήν για τον έλεγχο των τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων. Στα ύποπτα λοιπόν ή αμφισβητούμενα ευρήματα του κυτταρολογικού ελέγχου, η κολποσκόπηση μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στην οριστικοποίηση της διάγνωσης, όπως και στον ανατομικό καθορισμό της επιθηλιακής βλάβης και στον βαθμό εξέλιξης της (Ιατράκης, 2015; Κανελλόπουλος, 2017).

### **2.9.2. Μοριακή διάγνωση και τυποποίηση του HPV ιού**

Στην καθημερινή κλινική πράξη, η κυτταρολογική εξέταση των τραχηλικών επιχρισμάτων (τεστ Παπανικολάου), εξακολουθεί να είναι ακόμη ο κατ' εξοχήν τρόπος διάγνωσης των HPV αλλοιώσεων. Σε περίπτωση μάλιστα ύπαρξης αμφιβολιών, το αποτέλεσμα της διάγνωσης επικυρώνουν η εξέταση της κολποσκόπησης (ή αλλιώς δοκιμασία οξικού οξέος) και η ιστολογική εξέταση βιοψικού υλικού. Όλα τα παραπάνω όμως αποτελούν έμμεσους και δευτερεύοντες τρόπους διάγνωσης, που εφαρμόζονται από την στιγμή που έχουν ήδη επέλθει αλλοιώσεις σε κυτταρικό επίπεδο (Μπεθουμούτης κ.ά., 2009).

Πλέον στην εποχή μας και με την ανάπτυξη των τεχνικών μοριακής διάγνωσης, η προσπάθεια έγκειται στην έγκαιρη ανίχνευση της λοίμωξης, προτού αυτή προχωρήσει σε περαιτέρω αλλοιώσεις. Με δεδομένο ότι ο ιός HPV δεν μπορεί να καλλιεργηθεί *in vitro* σε συμβατικές συνεχείς κυτταροκαλλιέργειες, όπως δηλαδή οι περισσότεροι ιοί, οι διαγνωστικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται, συνίστανται στην προσπάθεια ανεύρεσης και ταυτοποίησης του ιϊκού DNA στα ανθρώπινα κύτταρα. Τα δείγματα που χρησιμοποιούνται για την απομόνωση του ιϊκού DNA είναι επιχρίσματα, υλικό από βιοψίες και ιστοί που έχουν μονιμοποιηθεί σε παραφίνη (Μπεθουμούτης κ.ά., 2009).

Οι σπουδαιότερες δοκιμασίες ανίχνευσης των HPV, που εφαρμόζονται στην πράξη, είναι η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης και η τεχνική του *in situ* υβριδισμού. Η τεχνική PCR μάλιστα μπορεί να εφαρμοσθεί πολύ εύκολα από κύτταρα που λαμβάνονται από την περιοχή της μεταβατικής ζώνης του επιθηλίου. Τα πλακώδη κύτταρα της επιφάνειας του τραχήλου που λαμβάνονται περιέχουν μεγάλο αριθμό ιϊκών

σωματιδίων γεγονός που καθιστά ακόμη πιο προσιτή την ανίχνευση και ταυτοποίηση του ιού με την ενισχυτική ικανότητα της PCR.

#### ➤ PCR (αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης)

Η PCR είναι μια καινούρια μοριακή τεχνική, η οποία έφερε πραγματική επανάσταση στον τομέα της σύγχρονης έρευνας και διάγνωσης των λοιμώξεων, εφόσον μπορεί να ταυτοποιήσει και να πολλαπλασιάσει και την μικρότερη ποσότητα γενετικού υλικού. Αποτελεί την πλέον ευαίσθητη και αποδοτική μέθοδο για την ανίχνευση των HPV και εφαρμόζεται ικανοποιητικά σε κύτταρα που λαμβάνονται κυρίως από την γύρω περιοχή της μεταβατικής ζώνης και σε τραχηλικές βιοψίες φρέσκου ή μονιμοποιημένου σε παραφίνη ιστού, σε μεμονωμένα δείγματα ή ακόμα και σε μία τρίχα. (Καπράνος, 2006).

Στην HPV λοίμωξη, η τεχνική PCR βασίζεται στην ανίχνευση μιας μικρής περιοχής του ιού, η οποία διατηρείται σε όλους τους γονότυπους του HPV. Η περιοχή αυτή είναι η L1, η οποία αποτελείται κατά προσέγγιση από 450-500 νουκλεοτιδικές βάσεις. Οι εκκινητές που συνήθως χρησιμοποιούνται είναι MY9/11 και οι GP5/6. Μετά τον πολλαπλασιασμό αυτής της περιοχής L1, το δείγμα επωάζεται με διάφορους ανιχνευτές (probes) που αντιστοιχούν σε διάφορους γονότυπους του ιού. Συνεπώς εάν στο αρχικό δείγμα υπήρχε ο HPV ιός, αυτός μέσα από τον πολλαπλασιασμό θα “υβριδιστεί” μαζί με τον αντίστοιχο ανιχνευτή κατά το τελευταίο στάδιο της διαδικασίας (Καπράνος, 2006; Μπεθουμούτης κ.ά., 2009).

Η PCR παρά την ριζική αλλαγή που επέφερε στις συμβατικές διαγνωστικές μεθόδους, δεν κατάφερε ακόμα να λύσει το πρόβλημα της “αξιολόγησης του θετικού”, το πρόβλημα δηλαδή της θετικής προγνωστικής αξίας. Ενώ αποτελεί μια μέθοδο με μεγάλη αναλυτική ικανότητα και υψηλή ευαισθησία, δεν παρουσιάζει αντίστοιχα και μεγάλη ευαισθησία στην κλινική πράξη: Μπορεί να ανιχνεύσει δηλαδή το DNA του ιού στο τραχηλικό δείγμα, ανεξάρτητα από το στάδιο στο οποίο αυτός βρίσκεται, ωστόσο δεν μπορεί να διαχωρίσει εάν ο HPV ιός βρίσκεται σε λανθάνουσα κατάσταση ή αν έχει προχωρήσει σε ενσωμάτωση στο ανθρωπινό κυτταρικό DNA (Καπράνος, 2006; Μπεθουμούτης κ.ά., 2009).

#### ➤ In situ Υβριδισμός (FISH)

Ο φθορίζων εντοπισμένος / επιτόπιος υβριδισμός είναι μια κυτταρογεννητική μοριακή τεχνική, η οποία χρησιμοποιεί DNA ή RNA ιχνηθέτες σημασμένους με φθοριοφόρο μόριο, για τον μορφολογικό εντοπισμό της γενετικής πληροφορίας. Εφαρμόζεται συνήθως σε βιοψίες και κωνοειδείς εκτομές καθώς και σε κυτταρικά επιχρίσματα τραχήλου (Κυριαζής κ.ά., 2014; Μπεθουμούτης κ.ά., 2009).

Ενώ οι κλασικές τεχνικές της μοριακής βιολογίας όπως η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης και η Southern blot, πιστοποιούν απλώς την παρουσία μιας αλληλουχίας DNA ή RNA, ο in situ υβριδισμός είναι η μόνη τεχνική, η οποία εντοπίζει τον ιό μέσα στο κύτταρο στο οποίο βρίσκεται και μας παρέχει ταυτόχρονα σημαντικές μορφολογικές πληροφορίες όπως για παράδειγμα πόσα και ποια κύτταρα εμφανίζουν την λοίμωξη από τον ιό, σε ποιο υπό-κυτταρικό διαμέρισμα εντοπίζεται ο ιός και τι είδους βλάβες έχει προκαλέσει (Καπράνος, 2006; Μπεθουμούτης κ.ά., 2009).

Τέλος μπορεί να μας πληροφορήσει αξιόπιστα και εύκολα για την κατάσταση στην οποία και ανευρίσκεται το γονιδίωμα του ιού, εάν δηλαδή έχει διατηρήσει την επισωματική το μορφή και πολλαπλασιάζεται ανεξάρτητα από το κυτταρικό DNA ή εάν



έχει ενσωματωθεί στο DNA του κυττάρου ξενιστή και επομένως δεν έχει πλέον την δυνατότητα του ανεξάρτητου πολλαπλασιασμού και αναπαράγεται παθητικά και συγχρόνως με το κυτταρικό γονιδίωμα (Καπράνος, 2006; Μπεθουμούτης κ.ά., 2009).

➤ *Σύλληψη του υβριδίου (Hybrid Capture II)*

Η τεχνική σύλληψης του υβριδίου σε διάλυμα χημειοφωταύγειας είναι η παλαιότερη και η πλέον δοκιμασμένη μοριακή τεχνική, που έχει εγκριθεί και από τον FDA (Food and Drug Administration). Εφαρμόζεται συνήθως σε ένα εναιώρημα τραχηλικών κυττάρων ή σε δείγματα βιοψίας φρέσκου ιστού και μπορεί να ταυτοποιήσει συνολικά 13 γονότυπους υψηλού κινδύνου και 5 χαμηλού. Συνήθως χρησιμοποιεί μείγματα RNA probes για τους γονότυπους του HPV τα οποία είναι προσκολλημένα σε ένα σταθερό υπόστρωμα (Καπράνος, 2006; Μπεθουμούτης κ.ά., 2009).

Ο εντοπισμός του υβριδίου γίνεται με αντισώματα έναντι του υβριδίου RNA : DNA που είναι συνδεδεμένα με αλκαλική φωσφατάση και με χημειοφωταύγεια, η οποία ποσοτικοποιείται. Βασικός περιορισμός όμως σε αυτήν την μέθοδο, αποτελεί η έλλειψη εσωτερικού ελέγχου, που να ποσοτικοποιεί το αρχικό δείγμα και να δίνει με αυτόν τον τρόπο μια προσέγγιση του ιϊκού φορτίου. Έτσι παρ' όλο που η μέθοδος χαρακτηρίζεται ημιποσοτική και παρουσιάζει χαμηλότερη ευαισθησία από άλλες αντίστοιχες μεθόδους (όπως για παράδειγμα την PCR) έχει διαπιστωθεί ότι παρουσιάζει μεγάλη ευαισθησία στην κλινική πράξη (Καπράνος, 2006; Μπεθουμούτης κ.ά., 2009).

### **2.9.3. Ορολογικές διαδικασίες**

Η έλλειψη της ύπαρξης καθαρού αντιγόνου, παρεμπόδισε όλα αυτά τα χρόνια, την ικανοποιητική ανάπτυξη των ορολογικών μεθόδων διάγνωσης. Κλινικές μελέτες, που ανέφεραν την ανίχνευση αντισωμάτων ενάντια σε κυτταρικά προϊόντα (ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες και συνθετικά πεπτιδία) από την δράση των ογκογόνων πρωτεϊνών E6 και E7 σε γυναίκες με σοβαρές ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις, υποδεικνύουν ότι ίσως τελικά να υπάρχει μια αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας αντισωμάτων και της ανεπαρκούς διάγνωσης (Greenwood κ.ά., 2011).

Η πρόσφατη ανάπτυξη ιϊκών σωματιδίων που παρουσιάζουν πολλές ομοιότητες με τον ιό, σε συστήματα έκφρασης ευκαρυωτικών κυττάρων με την χρήση baculovirus ή ανασυνδυασμένων στελεχών δαμαλίτιδας, έχει πλέον επιτρέψει τον εντοπισμό αντισωμάτων ενάντια συγκεκριμένων HPV γονότυπων. Τέτοιες δοκιμασίες έχουν αποδειχτεί ιδιαίτερα χρήσιμες για την ανίχνευση μιας παλαιότερης λοίμωξης και είναι “ιδανικές” για επιδημιολογικές έρευνες (Cubie, 2011).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

### «Η πρωτογενής πρόληψη του καρκίνου τραχήλου της μήτρας»

#### 3.1. Η πρωτογενής πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας

Η πρόληψη, σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, αποσκοπεί στην ελάττωση της πιθανότητας εμφάνισης ή εξελικτικής επιδείνωσης διαφόρων νοσημάτων και των συνεπειών τους για το άτομο, την κοινωνία και το περιβάλλον μέσω εξειδικευμένων προγραμμάτων για την προαγωγή υγείας. Η προαγωγή υγείας, που αποτελεί βασικό στοιχείο της έννοιας της πρόληψης, προέκυψε ουσιαστικά από την διαπίστωση ότι τα σημαντικότερα προβλήματα υγείας, που αφορούν μεγάλες πληθυσμιακές ομάδες, δεν αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά μόνο με την άμεση ιατρική παρέμβαση αλλά και με την έγκαιρη διάγνωση σε πολύ πρώιμο στάδιο. Η πρόληψη άλλωστε είναι αυτή που διαμορφώνει με πιο ουσιαστικό τρόπο τους επιδημιολογικούς δείκτες (ειδικότερα τους δείκτες νοσηρότητας και θνησιμότητας), συγκριτικά με την θεραπευτική διαδικασία. Είναι μάλιστα χαρακτηριστικό ότι σε διεθνές επίπεδο κάθε φορά που παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στα ποσοστά της θνησιμότητας, αυτό ήταν απόρροια της σωστής εφαρμογής κάποιων προληπτικών κυρίως μέτρων και όχι θεραπευτικών (όπως για παράδειγμα εφαρμογή μαζικών εμβολιασμών ή προσυμπτωματικών ελέγχων) (Σιδηροπούλου, 2010).

Η αλληλεπίδραση μεταξύ της οικονομικής κατάστασης και του τομέα της Υγείας, έχει επισημανθεί ουκ ολίγες φορές όσο βελτιώνεται η κοινωνικοοικονομική κατάσταση μιας χώρας τόσο πιο πρόσφορο γίνεται και το έδαφος για την βελτίωση του τομέα της πρόληψης. Τα πεδία δράσης της πρόληψης άλλωστε, έχουν αποδεδειγμένα επεκταθεί σημαντικά λόγω της βελτίωσης του βιοτικού επιπέδου, από τον περιορισμό των λοιμώξεων, στην προστασία από όλα σχεδόν τα νοσήματα που “πλήττουν” πλέον τον σύγχρονο άνθρωπο (όπως ατυχήματα στους χώρους εργασίας, καρδιοαγγειακά νοσήματα και διάφορες μορφές καρκίνου που σχετίζονται με τον σύγχρονο τρόπο ζωής) (Σιδηροπούλου, 2010).

Η πρόληψη λοιπόν αποτελεί μια δυναμική διεργασία, που διαχωρίζεται σε 3 επίπεδα, τα οποία με την σειρά τους οριοθετούν και 3 επίπεδα δράσεων:

- Η Πρωτογενής Πρόληψη, που εφαρμόζεται προληπτικά πριν την εμφάνιση του αιτιολογικού παράγοντα, περιλαμβάνει όλα εκείνα τα μέτρα που συμβάλλουν στην μείωση της επίπτωσης της συγκεκριμένης νόσου στον γενικό πληθυσμό, δηλαδή στην ελάττωση της συχνότητας εμφάνισης των νέων περιστατικών. Τα μέτρα αυτά μπορεί να εφαρμοσθούν τόσο σε ατομική όσο και σε ομαδική βάση. Σημαντικά παραδείγματα πρωτογενούς πρόληψης αποτελούν οι μαζικές ανοσοποιήσεις για την πρόληψη λοιμωδών νοσημάτων, η εξασφάλιση καθαρού πόσιμου νερού και η φθορίωση του, η διαχείριση των λυμάτων και η αγωγή υγείας για θέματα που αφορούν την σωστή διατροφή και το κάπνισμα (Κωνσταντινίδης, 2008; Σιδηροπούλου, 2010).
- Η Δευτερογενής Πρόληψη, που εφαρμόζεται και αυτή πριν την εκδήλωση του παθογόνου παράγοντα, αποσκοπεί στην ελάττωση του επιπολασμού μιας ασθένειας στον συνολικό πληθυσμό, δηλαδή στην έγκαιρη διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση. Μπορεί και αυτή να εφαρμοστεί τόσο σε ατομικό όσο και σε ομαδικό επίπεδο. Χαρακτηριστικά παραδείγματα της αποτελούν η

εφαρμογή της μαστογραφίας και το τεστ Παπανικολάου στον γυναικείο πληθυσμό και ο έλεγχος όλων των νεογνών για συγγενή υποθυρεοειδισμό. Ο βασικός της στόχος είναι η έγκαιρη διάγνωση της νόσου, που ήδη υπάρχει, για την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της και θεραπεία (Κωνσταντινίδης, 2008; Σιδηροπούλου, 2010).

- Η Τριτογενής Πρόληψη, που πραγματοποιείται μετά την εκδήλωση του παθολογικού αίτιου, αποσκοπεί ουσιαστικά στην μείωση των συμπτωμάτων, στην αποκατάσταση και στην πρόληψη των πιθανών βλαβών μιας ενεργούς ασθένειας, μέσω ολοκληρωμένων προγραμμάτων αποκατάστασης και επαγγελματικής ή κοινωνικής επανένταξης (Κωνσταντινίδης, 2008; Σιδηροπούλου, 2010).

Μια από τις μορφές καρκίνου, όπου η έννοια της “πρόληψης” παίζει ουσιαστικό ρόλο, εφόσον μπορεί να προληφθεί και να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά, εάν διαγνωσθεί έγκαιρα, είναι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας. Ο καρκίνος του τραχήλου αποτελεί σήμερα διεθνώς τον πιο συχνά διαγιγνωσκόμενο τύπο καρκίνου που παρατηρείται μεταξύ των γυναικών, μετά τον καρκίνο του μαστού. Και παρόλο που μπορεί να αποφευχθεί με την συστηματική εφαρμογή των μαζικών προσυμπτωματικών ελέγχων, εξακολουθεί να παραμένει η κυριότερη αιτία θανάτου στον γυναικείο πληθυσμό, εφόσον κάθε χρόνο οδηγεί στον θάνατο περισσότερες από 266.000 γυναίκες (Αγοραστός, 2008; Αμπραχίμ κ.ά, 2012).

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας σε δευτερογενές επίπεδο προλαμβάνεται μέσω συστηματικών ελέγχων για τον εντοπισμό και την θεραπεία γυναικών με προκαρκινικές αλλοιώσεις και σημεία πρώιμων σταδίων καρκίνου. Το τεστ Παπανικολάου, η ευρεία υιοθέτηση του οποίου ξεκίνησε μαζικά από την δεκαετία του 1950, αποτελεί σήμερα την πιο αξιόπιστη και αποδοτική μέθοδο δευτερογενούς πρόληψης, που μπορεί να εντοπίσει τις αλλοιώσεις μετά την έναρξη ή και μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας της ογκογένεσης. Η ανίχνευση της παρουσίας και της τυποποίησης του HPV γονιδιώματος σε κυτταρολογικό τραχηλικό υλικό (το γνωστό ευρέως και ως HPV-DNA test), αποτελεί επίσης μια πολύ αποτελεσματική μέθοδο δευτερογενούς πρόληψης, που έχει αρχίσει ήδη να εφαρμόζεται σε πολύ μεγάλη κλίμακα στα περισσότερα κράτη του δυτικού κόσμου μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με το τεστ Παπ (Αγγελλοπούλου κ.ά., 2015; Αγοραστός, 2008; Αγοραστός, 2015; Αμπραχίμ κ.ά, 2012).

Από την άλλη πλευρά, η πρόληψη του τραχηλικού καρκίνου σε πρωτογενές επίπεδο επιτυγχάνεται κατά κύριο λόγο μέσω της εφαρμογής των μαζικών εμβολιασμών για την αποφυγή της HPV-λοίμωξης και δευτερευόντως μέσω της επαρκούς ενημέρωσης του πληθυσμού. Τα τελευταία χρόνια, η ανακάλυψη του HPV-εμβολίου ως μέτρο πρόληψης ενάντια στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, έφερε κυριολεκτικά επανάσταση στο πεδίο της σύγχρονης ιατρικής επιστήμης. Σε θεωρητικό υπόβαθρο, το νέο αυτό σχετικά πολυδύναμο εμβόλιο μπορεί να μειώσει αισθητά τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Σήμερα μάλιστα και έπειτα από την πολύ σημαντική διαπίστωση ότι ο HPV-ιός συνδέεται αποδεδειγμένα με την εμφάνιση νεοπλασίας και σε άλλα όργανα πέρα από τον τράχηλο, άρχισαν ήδη να περιλαμβάνονται στον εμβολιασμό και τα νεαρά αγόρια (Αγοραστός, 2015; Παπανάκου, 2013).

Στις περισσότερες χώρες του δυτικού κόσμου, την ενημέρωση του κοινού επωμίζεται το ίδιο το κράτος μέσα από εξειδικευμένα προγράμματα που ξεκινούν από τα σχολεία. Έντυπο υλικό και ιστοσελίδες στο διαδίκτυο που τις έχουν επιμεληθεί αποκλειστικά

επαγγελματίες υγείας αναλαμβάνουν την ενημέρωση και την ευαισθητοποίηση του κοινού . Αντίστοιχες προσπάθειες, που έχουν γίνει κατά καιρούς για την πρόληψη και άλλων μορφών καρκίνου , έχουν αποδειχτεί ιδιαίτερα αποτελεσματικές σε ότι συνδέεται ιδιαίτερα με την συμμετοχή του κοινού (Αγοραστός, 2015; Παπανάκου, 2013).

Ως εκ των ανωτέρω, γίνεται λοιπόν κατανοητό ότι η πιο αποδοτική μέθοδος πρόληψης σε ότι αφορά τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, είναι η προφύλαξη από την HPV-λοιμώση. Οι δύο ήδη υπάρχουσες δυνατότητες πρόληψης, δηλαδή αυτές του HPV εμβολιασμού ως μεθόδου πρωτογενούς πρόληψης και του τεστ Παπανικολάου ως μεθόδου δευτερογενούς πρόληψης διαμορφώνουν μια εξαιρετικά αποτελεσματική και πολλά υποσχόμενη στρατηγική πρόληψης ενάντια σε αυτή την μορφή καρκίνου που κυριολεκτικά μαστίζει τον σύγχρονο κόσμο (Αγοραστός, 2008; Αγοραστός, 2015; Παπανάκου, 2013).

### **3.2. Τα εμβόλια ενάντια στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας**

Μισό αιώνα μετά την θεμελιώδη ανακάλυψη της κυτταρολογικής εξέτασης των κοιλιοτραχηλικών επιχρισμάτων από τον διαπρεπή Έλληνα βιολόγο και ιατρό Γεώργιο Παπανικολάου, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας εξακολουθεί να αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα του τομέα της Δημόσιας Υγείας.

Στις ανεπτυγμένες χώρες η εφαρμογή οργανωμένων προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου ενάντια στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας –αρχικά μόνο με την κυτταρολογική δοκιμασία κατά Παπανικολάου και αργότερα συνδυαστικά μαζί με άλλες διαγνωστικές δοκιμασίες όπως η κυτταρολογία της υγρής φάσης και η μέθοδος ανίχνευσης HPV DNA, οδήγησε σε σαφή ελάττωση της συχνότητας και της θνητότητας της νόσου (Αγοραστός, 2007).

Ωστόσο κάτι αντίστοιχο δεν έχει παρατηρηθεί στις χώρες του αναπτυσσόμενου κόσμου, όπου η επίπτωση της πάθησης ολοένα και αυξάνει. Σε αρκετές χώρες μάλιστα της Αφρικής και της Νοτιοανατολικής Ασίας, αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου γυναικών από καρκίνο. Κάθε χρόνο υπολογίζεται ότι διαγιγνώσκονται περίπου 500.000 νέα περιστατικά τραχηλικού καρκίνου, ενώ σημειώνονται και 250.000 θάνατοι σε παγκόσμιο επίπεδο. Οι επιδημιολόγοι εκτιμούν ότι το 2050 τα νέα περιστατικά της νόσου θα διπλασιασθούν, αγγίζοντας τα 1.000.000 ανά έτος (Αγοραστός, 2007).

Αποτελεί ευτύχημα ότι η κατάσταση αυτή είναι πολύ πιθανόν να αντιστραφεί στο άμεσο μέλλον κυρίως μέσω της κυκλοφορίας του νέου εμβολίου κατά του HPV ιού. Το νέο αυτό εμβόλιο, έπειτα από παρατηρήσεις και έρευνες περίπου 15 ετών, έχει κυκλοφορήσει και έχει ενταχθεί ήδη σε αρκετά από τα εθνικά προγράμματα εμβολιασμού ανά τον κόσμο, με τα αποτελέσματα της εφαρμογής του να είναι κάτι παραπάνω από εντυπωσιακά. Πρόκειται για ένα «προφυλακτικό εμβόλιο» κατά της μόλυνσης από τον ιό, ενώ σε εξέλιξη βρίσκονται ταυτόχρονα οι έρευνες για την δημιουργία ενός θεραπευτικού εμβολίου, ενάντια δηλαδή στις ήδη υπάρχουσες κυτταρικές αλλοιώσεις που οφείλονται στην επιβλαβή δράση του ιού (Αγοραστός, 2007).

Ως προφυλακτικό εμβόλιο θεωρείται η ενδομυϊκή χορήγηση στο υγιές άτομο, μιας ουσίας που περιέχει την καψειδική πρωτεΐνη L1 των δύο πλέον νοσογόνων γονότυπων του HPV (δηλαδή του HPV 16 και HPV 18). Η πρωτεΐνη αυτή βρίσκεται υπό την μορφή των ακίνδυνων σωματιδίων VLP's , που είναι πανομοιότυποι σχεδόν με τα καψίδια του

ιού και δεν περιέχουν απλά το DNA του ιού. Η άμυνα του οργανισμού του εμβολιασμένου ατόμου απαντά στην χορήγηση της L1 πρωτεΐνης, μέσω της λεγόμενης «χυμικής ανοσίας», δηλαδή μέσω της παραγωγής εξειδικευμένων αντισωμάτων εναντίον της, με συνέπεια τα αντισώματα αυτά σε μία μελλοντική μόλυνση από τον ιό, να μην επιτρέψουν την εύκολη είσοδο των ιικών σωματιδίων στα επιθηλιακά κύτταρα του τραχήλου. Με αυτόν τον τρόπο, επιτυγχάνεται η ανοσοποίηση του εμβολιασθέντος ατόμου, για τους πιο επικίνδυνους γονότυπους του HPV (Αγοραστός, 2007).

Είναι πολύ σημαντικό επομένως να διασαφηνισθεί ότι τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα εμβόλια, δεν προφυλάσσουν από όλους τους ογκογόνους γονότυπους του HPV αλλά μόνο από τους HPV 16 και 18, που είναι οι πλέον επικίνδυνοι, εφόσον ενοχοποιούνται για περίπου 70-80% των περιστατικών τραχηλικού καρκίνου σε παγκόσμιο επίπεδο. Από τα δύο μέχρι στιγμής κυκλοφορούντα προφυλακτικά εμβόλια, το ένα είναι διδύναμο (Cervarix από την εταιρεία Glaxo-Smith-Kline) και δρα εναντίον των γονότυπων 16 και 18, και το άλλο είναι τετραδύναμο (Gardasil της εταιρείας Merck) και προφυλάσσει όχι μόνο από τους τύπους 16 και 18 αλλά και από τους μη ογκογόνους γονότυπους 6 και 11 που είναι υπεύθυνοι για την εμφάνιση των λεγόμενων οξυτενών κονδυλωμάτων. Ήδη μάλιστα έχει κυκλοφορήσει και ένα νέο εμβόλιο στις Η.Π.Α., το λεγόμενο 9-δύναμο εμβόλιο, που αναμένεται να προσφέρει ακόμη μεγαλύτερη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα από ότι τα δύο που έχουν ήδη προηγηθεί (Αγοραστός, 2007).

Επίσης δεν έχει διευκρινιστεί ακόμα εάν ο εμβολιασμός για τον HPV ιό, θα επηρεάσει ή θα αλλάξει την μέχρι τώρα ισχύουσα πρακτική του ευκαιριακού ή προγραμματισμένου προληπτικού ελέγχου με το τεστ Παπανικολάου και το HPV DNA τεστ. Το πιο πιθανόν είναι ότι μελλοντικά θα ισχύουν τα ακόλουθα: ο HPV εμβολιασμός θα εφαρμόζεται συστηματικά σε κορίτσια ηλικίας 9-12 ετών, ενώ το εμβόλιο θα διατίθεται επίσης και στις νέες, σεξουαλικά ενεργές ή μη γυναίκες ανεξάρτητα από το αν έχουν προσβληθεί από τον ιό ή όχι. Συγχρόνως με τον εμβολιασμό, όλες οι γυναίκες πρέπει ανά τακτά χρονικά διαστήματα να ελέγχονται με τεστ Παπανικολάου ή HPV DNA τεστ (ή έναν συνδυασμό και των δυο), σε ένα αποτελεσματικό και συνεπές εθνικό σύστημα προσυμπτωματικού πληθυσμιακού ελέγχου. Αντιστοίχως, οι ήδη μολυσμένες με τον ιό γυναίκες θα πρέπει να υποβάλλονται περαιτέρω σε εξειδικευμένες εξετάσεις και να ακολουθούν την αντίστοιχη θεραπεία (Αγοραστός, 2007; Παυλίδου κ.ά., 2008).

Συμπερασματικά ο εμβολιασμός εναντίον της HPV λοίμωξης δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να υποκαταστήσει άλλες στρατηγικές πρόληψης και αυτό επειδή δεν επιτυγχάνεται η ανοσιακή προστασία από όλους τους γονότυπους του ιού. Οι γυναίκες που έχουν εμβολιασθεί, θα πρέπει να συνεχίσουν να ελέγχονται κανονικά στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης. Ωστόσο ο HPV εμβολιασμός μπορεί να επιτρέψει την έναρξη των προσυμπτωματικών ελέγχων σε μεγαλύτερη ηλικία, την αύξηση των μεσοδιαστημάτων ελέγχου και την ελάφρυνση της παρακολούθησης των προ-διηθητικών αλλοιώσεων, που αφορούν τον τράχηλο της μήτρας. Γίνεται λοιπόν αντιληπτό ότι ο εμβολιασμός και ο ασυμπτωματικός έλεγχος πρέπει να αλληλοσυμπληρώνονται και ότι η παραμέληση της τακτικής διενέργειας εξετάσεων θα μπορούσε να αυξήσει και πάλι τα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και άλλων μορφών καρκίνου, που οφείλονται στον HPV ιό (Αγοραστός, 2007; Αγοραστός, 2015; Παυλίδου κ.ά., 2008).

### 3.3. Τα είδη των εμβολίων

Η ανάπτυξη και εφαρμογή των προφυλακτικών εμβολίων ενάντια σε συγκεκριμένους γονότυπους του HPV ιού, ήταν το αποτέλεσμα μιας πολυετούς και επίπονης επιστημονικής έρευνας, η οποία ξεκίνησε το 1993 και έδωσε τα πρώτα θετικά αποτελέσματα μόλις το 2002, με την δημοσίευση στις Η.Π.Α της πρώτης επιτυχημένης εφαρμογής του HPV εμβολιασμού στον άνθρωπο (Διακομανώλης, 2008).

Τα εμβόλια που έχουν παρασκευαστεί μέχρι σήμερα, έχουν προληπτική και όχι θεραπευτική δράση, δηλαδή δεν χορηγούνται για την θεραπεία των προκαρκινικών αλλοιώσεων ή του διηθητικού καρκίνου ή ακόμα και των κονδυλωμάτων. Ιδανικά μάλιστα, θα πρέπει να εφαρμόζονται πριν από την έναρξη των σεξουαλικών επαφών, επειδή ο οργανισμός δεν έχει εκτεθεί ακόμα σε στελέχη του ιού και επειδή ανταποκρίνεται καλύτερα στον εμβολιασμό σε μικρότερη ηλικία (Διακομανώλης, 2008).

Υπάρχουν μέχρι στιγμής τρία εμπορικά διαθέσιμα προφυλακτικά εμβόλια για τον HPV ιό. Το πρώτο είναι ένα διδύναμο εμβόλιο (Cervarix) που προφυλάσσει αποκλειστικά από τους υψηλού κινδύνου γονότυπους HPV 16 και 18. Το δεύτερο είναι ένα τετραδύναμο εμβόλιο (Gardasil HPV-4) που παρέχει προστασία όχι μόνο από τους ιδιαίτερα επικίνδυνους γονότυπους 16 και 18 αλλά και από τους 6 και 11 που ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη των γεννητικών κονδυλωμάτων. Και το τρίτο και τελευταίο εμβόλιο, που κυκλοφόρησε μόλις το 2014, είναι εννιαδύναμο εμβόλιο το οποίο πέρα από τους γονότυπους που περιέχονταν στα δύο προηγούμενα εμβόλια (τους HPV 6,11,16,18) περιέχει και τα στελέχη 31,33,45,52 και 58 που επίσης ευθύνονται για περισσότερο από το 20% των περιστατικών του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

#### 3.3.1. Το τετραδύναμο εμβόλιο

Το τετραδύναμο εμβόλιο (ή Gardasil όπως είναι η εμπορική του ονομασία, της εταιρείας Merck & Co), είναι ένα ανοσοενισχυμένο μη λοιμογόνο ανασυνδυασμένο εμβόλιο, που προστατεύει από τους υψηλού κινδύνου γονότυπους HPV 16 και HPV 18, που είναι υπεύθυνοι περίπου για το 70% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας, και από τους χαμηλού κινδύνου γονότυπους 6 και 11, που είναι υπεύθυνοι για το 90% περίπου των γεννητικών κονδυλωμάτων (Διακομανώλης, 2008).

Το εμβόλιο περιέχει τα ακίνδυνα ιόμορφα σωματίδια VLP's που προσομοιάζουν την καψιδική πρωτεΐνη L1 των HPV γονότυπων 6,11,16 και 18. Παράγεται με ειδική γονιδιακή τεχνολογία με την χρήση ζυμομυκήτων και το ανοσοενισχυτικό του πρόσθετο περιλαμβάνει 225 μg θεικού υδροφωσφορικού αργιλίου. Συγκεκριμένα η κάθε δόση του εμβολίου περιέχει: 40μg HPV 16 VLP, 20μg HPV 18 VLP, 20μg HPV 6 VLP και 40μg HPV 11 VLP (Τογκαρίδου, 2012).

Το εμβόλιο Gardasil πήρε έγκριση από τον οργανισμό FDA στην Αμερική τον Ιούνιο του 2006 και από τον αντίστοιχο Ευρωπαϊκό Οργανισμό τον Σεπτέμβριο του 2006 για κορίτσια και αγόρια ηλικίας 9-15 ετών και γυναίκες 15-26 ετών. Στην χώρα μας κυκλοφόρησε το 2007 και χορηγούνταν δωρεάν από τα ασφαλιστικά ταμεία μέχρι τον Δεκέμβριο του 2016 (Διακομανώλης, 2008).

Το δοσολογικό σχήμα του περιλαμβάνει την χορήγηση 3 δόσεων των 0,5ml με ενδομυϊκή ένεση στον δελτοειδή μυ του άνω βραχίονα σε 0 ημέρες, 2 και 6 μήνες. Εάν

υπάρχει ανάγκη η 2η δόση χορηγείται έναν μήνα μετά την πρώτη δόση και η 3η και τελευταία δόση χορηγείται τουλάχιστον τρεις μήνες μετά την δεύτερη. Η σειρά που διακόπηκε συνεχίζει κανονικά. Η ανάγκη για την εφαρμογή αναμνηστικής δόσης δεν έχει επιβεβαιωθεί μέχρι σήμερα (Αγοραστός, 2015; Καβαλιώτης, 2008;Τογκαρίδου, 2012).

Πριν από την επίσημη έγκριση και κυκλοφορία του Gardasil, προηγήθηκαν συστηματικές κλινικές δοκιμές, διάρκειας τουλάχιστον 5 ετών, με την συμμετοχή περισσότερων από 20.000 γυναικών ηλικίας 15-26 ετών στις Η.Π.Α, για να διαπιστωθεί η αποδοτικότητα του νέου εμβολίου. Ως κριτήριο για την αξιολόγηση της κλινικής αποτελεσματικότητας του HPV εμβολίου ορίστηκε από τον FDA και τον WHO, η σημαντική μείωση των CIN2 και CIN3 ενδοεπιθηλιακών τραχηλικών αλλοιώσεων στα άτομα που εμβολιάστηκαν. Στο διάστημα αυτών των δοκιμών, το τετραδύναμο εμβόλιο αποδείχτηκε ιδιαίτερα αποτελεσματικό τόσο στην πρόληψη των υψηλού βαθμού αλλοιώσεων που προκαλούνται από τους γονότυπους HPV 16 και 18 όσο και στην πρόληψη των οξυτενών κονδυλωμάτων (Τογκαρίδου, 2012).

### **3.3.2. Το διδύναμο εμβόλιο**

Το διδύναμο εμβόλιο (ή Cervarix της εταιρείας GlaxoSmithkline) είναι και αυτό ένα ανοσοενισχυμένο μη λοιμογόνο ανασυνδυασμένο εμβόλιο που προφυλάσσει από τους γονότυπους HPV 16 και 18. Ενδείκνυται ιδιαίτερα, για την πρόληψη της υψηλού βαθμού τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (Διακομανώλης, 2008).

Το εμβόλιο Cervarix, περιέχει και αυτό ιόμορφα σωματίδια των γονότυπων HPV 16 και HPV 18. Παράγεται με ειδική γονιδιακή τεχνολογία σε σύστημα έκφρασης βακιλοϊών. Το ανοσοενισχυτικό πρόσθετο του εμβολίου είναι 500 μg υδροξειδίου του αργιλίου και 50 μg μονοφωσφολιπιδίου A, το οποίο προσροφάται σε ένυδρο υδροξείδιο του αργιλίου. Σε κάθε δόση του εμβολίου περιέχονται : 20μg HPV 16 VLP και 20μg HPV 18 VLP (Τογκαρίδου, 2012).

Το Cervarix εγκρίθηκε από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή (E.M.A) για κορίτσια και νεαρές γυναίκες ηλικίας 10-26 ετών. Στην Ελλάδα κυκλοφόρησε το 2007 και χορηγούνταν δωρεάν από τα ασφαλιστικά ταμεία μέχρι τον Δεκέμβριο του 2016 (Διακομανώλης, 2008).

Το δοσολογικό σχήμα του περιλαμβάνει 3 ενδομυϊκές ενέσεις των 0,5 ml στον δελτοειδή μυ του άνω βραχίονα σε 0 μέρες, 1 και 6 μήνες. Εάν υπάρχει ανάγκη η 2η δόση χορηγείται έναν μήνα μετά την πρώτη δόση και η 3η και τελευταία δόση χορηγείται τουλάχιστον τρεις μήνες μετά την δεύτερη. Η σειρά που διακόπηκε συνεχίζει κανονικά. Η ανάγκη για την εφαρμογή αναμνηστικής δόσης δεν έχει επαληθευθεί μέχρι σήμερα. (Αγοραστός, 2015; Καβαλιώτης, 2008;Τογκαρίδου, 2012).

### **3.3.3. Το εννιαδύναμο εμβόλιο**

Το εννιαδύναμο εμβόλιο (ή Gardasil 9 όπως είναι και η εμπορική του ονομασία, της εταιρείας Merck & Co), είναι ένα ανοσοενισχυμένο μη λοιμογόνο ανασυνδυασμένο 9-δύναμο εμβόλιο, το οποίο πέρα από τους 4 υψηλού κινδύνου γονότυπους που περιέχονται στο τετραδύναμο Gardasil (δηλαδή τους γονότυπους HPV 6,11,16 και 18)

συμπεριλαμβάνει και τους γονότυπους 31,33,45,52 και 58 που είναι εξίσου υπεύθυνοι για την εμφάνιση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας όπως και άλλων μορφών καρκίνου στην περιγεννητική περιοχή (Παλιούμπη, 2017).

Το εμβόλιο Gardasil-9 είναι και αυτό ένα ενέσιμο εναιώρημα, το οποίο δεν περιέχει τμήματα RNA ή DNA του ιού, που μπορεί να μεταδώσουν ή να προκαλέσουν τη νόσο, αλλά μόνο τις ακίνδυνες καψιδικές πρωτεΐνες L1 για τους 9 συγκεκριμένους γονότυπους του HPV-ιού. Χορηγείται με ενδομυϊκή ένεση στον δελτοειδή μυ του άνω βραχίονα ή στον μηρό. Σε κάθε δόση του αναλυτικά περιέχονται : 60μg HPV 16 VLP, 40 μg HPV 11 και 18 VLP, 30 μg HPV 6 VLP και 20μg HPV 31,33,45,52 και 58 (Παλιούμπη, 2017; Laprise et al., 2016).

Το Gardasil-9 πήρε επισήμως έγκριση από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) τον Δεκέμβριο του 2014 για γυναίκες και άνδρες νεαρής ηλικίας. Το 2016 όμως, έπειτα και από εισηγήσεις του αρμόδιου πάνω σε θέματα ανοσοποίησης φορέα ACIP, υπήρξε μια σημαντική αναθεώρηση στο δοσολογικό σχήμα χορήγησης του: πλέον η εφαρμογή του 9-δύναμου εμβολίου συνίσταται να γίνεται σε άτομα ηλικίας 11 έως <15 ετών με το δοσολογικό σχήμα των δύο δόσεων ( δηλαδή σε 0,6,12 μήνες , με την δεύτερη δόση να χορηγείται εντός των 6-12 μηνών από την πρώτη) ή των τριών δόσεων (δηλαδή σε 0,2,6 μήνες, με την δεύτερη δόση να χορηγείται εντός δύο μηνών από την πρώτη δόση και την τρίτη δόση τουλάχιστον σε 6 μήνες από την δεύτερη ). Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται σε μικρότερο χρονικό διάστημα η μέγιστη δυνατή απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος των εμβολιασθέντων ατόμων σε σχέση με το παλαιό δοσολογικό σχήμα χορήγησης (Παλιούμπη, 2017; Laprise et al., 2016; Petrosky et al., 2015).

Στην Ευρώπη, η αντίστοιχη Επιτροπή πάνω σε ζητήματα ανοσοποίησης ενέκρινε την χρήση του για κορίτσια και αγόρια 11 έως <15 ετών και γυναίκες και άντρες ηλικίας 15-26 ετών. Στην χώρα μας, έπειτα από τις συγκεκριμένες συστάσεις, έχει κυκλοφορήσει και αντικαταστήσει ήδη από τον Ιούλιο του 2017 το τετραδύναμο εμβόλιο της ίδιας εταιρείας, που εφαρμοζόταν μέχρι πρότινος.

### **3.4. Σύνθεση και παρασκευή**

Η μη δυνατότητα σύνθεσης HPV- εμβολίων είτε από πλήρεις ζώντες εξασθενημένους είτε από αδρανοποιημένους HPV ιούς, οδήγησε τους επιστήμονες στην αναζήτηση εναλλακτικών λύσεων για την επίτευξη της ανοσοποίησης ενάντια στην HPV-λοίμωξη. Άλλωστε η χρήση ενός εμβολίου, που θα περιείχε εξασθενημένα στελέχη του ιού, πιθανόν να έθετε σε σοβαρό κίνδυνο τα υγιή άτομα που θα εμβολιάζοντα, κάτι που σίγουρα από δεοντολογικής άποψης δεν ήταν ορθό . Με την σημαντική πρόοδο ωστόσο που σημειώθηκε , ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια, στον τομέα της βιοτεχνολογίας έγινε πλέον πραγματικότητα, η σύνθεση στο εργαστήριο τρισδιάστατων μορφωμάτων από την πρωτεΐνη L1 του ιϊκού καψιδίου, τα οποία έχουν παρόμοια εμφάνιση με τα ισομάτια του HPV ιού και είναι γνωστά ως VLP's (δηλαδή Virus Like Particles). Τα L1 VLP's λοιπόν είναι καψίδια του ιού που φέρουν εξωτερικά την ίδια δομή χωρίς ωστόσο και να φέρουν το DNA του ιού. Με αυτόν τον τρόπο μπορούν να προκαλέσουν την ανοσιακή απόκριση του οργανισμού με παρόμοιο όπως ο ιός τρόπο, χωρίς ωστόσο να έχουν λοιμογόνο δράση. Τα L1 VLP's στην πραγματικότητα, δεν αποτελούν από μόνα τους ισχυρά ανοσογόνα και για να ενισχυθεί η ανοσογονική τους σύνθεση και για να αποτελέσουν ακολούθως συστατικά εμβολίων, πρέπει να προσροφηθούν σε ανοσοενισχυτικά πρόσθετα ( Κανακούδη-Τσακαλίδου, 2009).



Από τις πρώτες έρευνες που πραγματοποιήθηκαν σε πειραματόζωα αποδείχτηκε, ότι η ανοσοποίηση με εμβόλια που περιέχουν τα κατασκευασμένα στο εργαστήριο καψίδια L1 VLP's, προκαλούν την άμεση ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, εξασφαλίζοντας μάλιστα εφ' όρου ζωής την προστασία των εμβολιασμένων ζώων από τον ιό HPV. Ακολούθησαν φυσικά και άλλες κλινικές έρευνες που πραγματοποιήθηκαν σε δεκάδες ερευνητικά κέντρα ανά τον κόσμο, για να διαπιστωθεί ο μηχανισμός δράσης των συγκεκριμένων εμβολίων και το 2006 κυκλοφόρησαν πλέον και επίσημα τα πρώτα εμβόλια για τον HPV-ιό, το διδύναμο Cervarix και το τετραδύναμο Gardasil. Το διδύναμο Cervarix προστατεύει έναντι των γονότυπων HPV 16 και HPV 18, ενώ το τετραδύναμο Gardasil προστατεύει όχι μόνο από τους γονότυπους 16 και 18, αλλά από τους γονότυπους 6 και 1, που είναι υπεύθυνοι και για το 90% των οξυτενών κονδυλωμάτων ( Κανακούδη-Τσακαλίδου, 2009).

Και τα δύο αυτά εμβόλια παρασκευάζονται σε καλλιέργειες με την τεχνολογία “του ανασυνδυασμού” σε ζυμομύκητες ( *Saccharomyces cerevisiae*) ή σε baculovirus και μετά την απομόνωση της καψιδικής πρωτεΐνης L1, γίνεται προσρόφηση σε ανοσοενισχυτικά πρόσθετα. Το αντιγόνο συνεπώς και στα δύο εμβόλια είναι η πρωτεΐνη L1 που αποτελεί βασική πρωτεΐνη του ιικού καψιδίου. Τα L1 VLP's των δύο εμβολίων με το να είναι προσροφημένα σε ισχυρές ανοσοενισχυτικές ουσίες, εξασφαλίζουν την υψηλή ανοσιακή απόκριση του οργανισμού και πιθανόν κάποιου βαθμού κυτταρικού τύπου ανοσιακή απάντηση. Βέβαια οι ανοσοενισχυτικές ουσίες των δύο εμβολίων, διαφέρουν σημαντικά. Το Cervarix ειδικότερα περιέχει το ανοσοενισχυτικό πρόσθετο ASO4, που είναι υδροξείδιο του αργιλίου με μονοφωσφορικό λιπίδιο A, ενώ το Gardasil περιέχει την ανοσοενισχυτική ουσία θειικό υδροξυφωσφορικό αργίλιο ( Κανακούδη-Τσακαλίδου, 2009).

Γενικά η καινοτόμος ανοσοενισχυτική ουσία ASO4 είχε χρησιμοποιηθεί και παλαιότερα στην σύνθεση και άλλων εμβολίων όπως αυτό κατά της ηπατίτιδας B, προκειμένου να επιτευχθεί η καλύτερη ανοσολογική απόκριση με τον υψηλότερο τίτλο αντισωμάτων σε σύγκριση με το συμβατικό εμβόλιο της ηπατίτιδας B που εμπεριείχε αποκλειστικά υδροξείδιο του αργίλου. Η χρησιμοποίηση λοιπόν της ανοσοενισχυτικής ASO4 και στο διδύναμο Cervarix είχε ως αποτέλεσμα την παραγωγή και την έκκριση μεγαλύτερης συγκέντρωσης αντισωμάτων για τον γονότυπο 18, που διαρκεί μάλιστα και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε σύγκριση με το Gardasil. Σε θεωρητικό πλαίσιο, η μεγαλύτερη αντισωματική συγκέντρωση θα μπορούσε να συσχετιστεί με την μεγαλύτερη διάρκεια ανοσίας και την μικρότερη ανάγκη εφαρμογής αναμνηστικής δόσης ( Κανακούδη-Τσακαλίδου, 2009).

### **3.5. Μηχανισμός δράσης και διασταυρούμενη προστασία**

Ο μηχανισμός δράσης με τον οποίο τα εμβόλια δρουν και προφυλάσσουν τον οργανισμό ενάντια στην HPV-λοιμώση, δεν έχει διασαφηνιστεί πλήρως μέχρι σήμερα. Οι κλινικές δοκιμές αποκλειστικά σε πειραματόζωα απέδειξαν ότι το βασικό στοιχείο, για την επίτευξη της ανοσοποίησης του οργανισμού, είναι οι υψηλές συγκεντρώσεις σε εξουδετερωτικά αντισώματα αντί-VLP και αντί-L1 στον ορό του αίματος. Τα αντισώματα αυτά παίζουν σπουδαίο ρόλο, διότι αποδείχτηκε ότι ακόμα και μόνο με την απλή και ουσιαστικά παθητική μεταφορά τους από τα εμβολιασμένα στα μη εμβολιασμένα πειραματόζωα, διασφαλίστηκε η πλήρης προστατευτική ανοσία των τελευταίων ( Κανακούδη-Τσακαλίδου, 2009).

Θεωρητικά ωστόσο η εξασφάλιση της προστατευτικής ανοσίας απέναντι στον HPV ιό, μέσω αντισωμάτων που κυκλοφορούν ελεύθερα στον ορό του αίματος, αποδεικνύεται εξαιρετικά δύσκολη υπόθεση, από την στιγμή που η HPV-λοίμωξη αναπτύσσεται αυστηρά τοπικά, χωρίς μάλιστα να προηγηθεί στάδιο ιαιμίας. Τα εμβόλια λοιπόν προκειμένου να θεωρηθούν αποτελεσματικά θα πρέπει να διασφαλίζουν κατά κύριο λόγο την παρουσία εξουδετερωτικών αντισωμάτων στον τράχηλο. Με τα δύο νέα πολυδύναμα εμβόλια, που είναι ήδη διαθέσιμα, έχει αποδειχτεί ότι πράγματι τα εξουδετερωτικά αντισώματα καταφθάνουν και διαχέονται στα υγρά του τραχήλου, διασφαλίζοντας την απαιτούμενη προστασία (Κανακούδη-Τσακαλίδου, 2009).

Σε κάθε περίπτωση όμως, ένα βασικό ερώτημα που εξακολουθεί να παραμένει αναπάντητο, είναι το πόσο διαρκεί η προσφερόμενη προστασία με τα HPV εμβόλια. Μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν αξιόπιστοι δείκτες που να επιβεβαιώνουν το χρονικό διάστημα για το οποίο εξασφαλίζεται η προστατευτική ανοσία. Τα αποτελέσματα ωστόσο των μέχρι τώρα ερευνών, έχουν δείξει ότι ο τίτλος των αντισωμάτων που προκαλείται από την χορήγηση των εμβολίων, είναι πολύ υψηλότερος από αυτόν που προκαλείται μέσω μιας φυσικής HPV-λοίμωξης, εφόσον παραμένει στον ορό του αίματος για τουλάχιστον 5-6 χρόνια μετά τον εμβολιασμό. Με το Cervarix μάλιστα η προστασία αυτή αγγίζει τα 6,4 χρόνια. Ο υψηλότερος αριθμός αντισωμάτων παρατηρήθηκε για τον γονότυπο 16 και ο χαμηλότερος για τον 18. Σε πρόσφατα μάλιστα δημοσιευμένες μελέτες, υπολογίστηκε ότι τα αντισώματα ενάντια στον HPV 16 μπορεί να επιβιώσουν στον οργανισμό έως και 30 χρόνια. Βέβαια από τις μελέτες αυτές δεν προέκυψαν αξιόπιστα δεδομένα που να συνδέουν την παρουσία των συγκεκριμένων αντισωμάτων με την διάρκεια προστασίας ως προς την ανάπτυξη υψηλού βαθμού αλλοιώσεων των τραχηλικών βλεννογόνων. Το μόνο συνεπώς που γνωρίζουμε με βεβαιότητα, είναι ότι η ασφάλεια που παρέχουν, ως προς τις υψηλού βαθμού αλλοιώσεις που προκαλούνται από τον γονότυπο 18, διαρκούν 100% για 4 χρόνια μετά τον εμβολιασμό, ανεξάρτητα από τον τίτλο των αντισωμάτων (Κανακούδη-Τσακαλίδου, 2009).

Και τα δύο νέα εμβόλια μολαταύτα έχουν καταδείξει στοιχεία διασταυρούμενης προστασίας κατά της εμμένουσας HPV-λοίμωξης, αλλά κυρίως κατά των γονότυπων HPV 45, 33 και 31, οι οποίοι αποτελούν και τους 3 συχνότερους ογκογόνους γονότυπους μετά τους HPV 16 και 18. Η διασφάλιση της διασταυρούμενης προστασίας, είναι εξαιρετικά κρίσιμο ζήτημα διότι θα αυξήσει σημαντικά το συνολικό ποσοστό της προστατευτικής ανοσίας απέναντι στην HPV -λοίμωξη και ακολούθως απέναντι στους HPV- σχετιζόμενους καρκίνους (Κανακούδη-Τσακαλίδου, 2009).

### **3.5.1. Ηλικίες εφαρμογής εμβολίου**

Μέχρι πρότινος ο εμβολιασμός ενάντια στον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων εφαρμοζόταν πρωτίστως σε έφηβες και νεαρές γυναίκες, με στόχο να μειωθούν αισθητά οι πιθανότητες εμφάνισης, στην διάρκεια της ενήλικης ζωής (περίπου στην ηλικία των 40 ετών), σοβαρών προκαρκινικών αλλοιώσεων στον τράχηλο, που θα μπορούσαν να εξελιχθούν μετέπειτα σε καρκίνο. Έπειτα όμως από τα πρόσφατα αποτελέσματα κλινικών μελετών, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας εξέδωσε νέες συστάσεις, προτείνοντας τον εμβολιασμό ρουτίνας και άλλων πληθυσμιακών ομάδων: πλέον λοιπόν προτείνεται ο προφυλακτικός εμβολιασμός ατόμων ηλικίας 11 έως > 15 ετών και των δύο φύλων, αλλά και ατόμων (νεαρών γυναικών και ανδρών) πέραν αυτής της

ηλικίας μέχρι 26 ετών, εφόσον δεν έχουν εμβολιαστεί (ως ένα catch-up program). Το είδος του εμβολίου και η επιλογή του κατάλληλου δασολογικού σχήματος χορήγησης καθορίζονται σε πολύ μεγάλο βαθμό από την συχνότητα εμφάνισης των σχετιζόμενων με τον HPV-αλλοιώσεων στον γενικό πληθυσμό όπως και από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του πληθυσμού, στον οποίον και εφαρμόζεται το πρόγραμμα εμβολιασμού (Κανακούδη-Τσακαλίδου, 2009; World Health Organization, 2017)

Σε κάθε περίπτωση όμως η επιλογή της προεφηβικής ηλικίας για την εφαρμογή του HPV- εμβολιασμού ασφαλώς και δεν είναι τυχαία. Οι λόγοι που δικαιολογούν αυτήν την επιλογή είναι αναλυτικά οι ακόλουθοι:

- 1) Για να περιορισθεί η πιθανότητα εμφάνισης μιας HPV-λοίμωξης είναι πολύ σημαντικό ο εμβολιασμός να εφαρμοσθεί πριν από την πρώτη έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας, η οποία στις περισσότερες αναπτυγμένες χώρες, τοποθετείται στο μέσον σχεδόν της εφηβικής ηλικίας ή ακριβώς μετά την εφηβική ηλικία, δηλαδή στα πρώτα χρόνια της ενήλικης ζωής. Είναι χαρακτηριστικό άλλωστε το γεγονός ότι στις Η.Π.Α. το 60% των κοριτσιών ηλικίας 12 ετών έχουν συνάψει ήδη ολοκληρωμένες σεξουαλικές σχέσεις, ενώ στην Αγγλία το 50% των κοριτσιών ηλικίας 13 ετών έχουν ήδη ενεργή σεξουαλική δραστηριότητα. Στην χώρα μας, για την οποία και μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν διαθέσιμα επιδημιολογικά στοιχεία, αποδεικνύεται πως σχεδόν το 20% των κοριτσιών ηλικίας 16 ετών έχουν συνάψει σεξουαλικές σχέσεις (Κανακούδη-Τσακαλίδου, 2009; Κωνσταντόπουλος, 2008).
- 2) Η ιδανική ηλικία από καθαρά επιστημονική άποψη για την εφαρμογή του HPV-εμβολιασμού, είναι η ηλικία ακριβώς λίγο πριν την έναρξη της εφηβείας, όπου το ανοσοποιητικό σύστημα είναι και πιο αποτελεσματικό. Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες τόσο σε κορίτσια όσο και σε αγόρια της συνιστώμενης ηλικίας και με τα δύο εμβόλια, επιβεβαίωσαν ότι όντως η αντισωματική απάντηση σε αυτήν την ηλικία είναι πολύ πιο υψηλή από ότι σε μεγαλύτερα άτομα. Πιο συγκεκριμένα ο τίτλος των αντισωμάτων είναι υψηλότερος όταν ο HPV-εμβολιασμός πραγματοποιηθεί μέχρι την ηλικία των 9 ετών. Στην συνέχεια παρουσιάζει μια απότομη και ξαφνική μείωση μέχρι την ηλικία των 13 ετών και λίγο αργότερα σταθεροποιείται, ακολουθώντας μια ελαφρώς πτωτική πορεία για τα επόμενα χρόνια. Για αυτόν ακριβώς τον λόγο η περιεφηβική ηλικία είναι η ιδανικότερη για την έναρξη του εμβολιασμού (Κανακούδη-Τσακαλίδου, 2009; Κωνσταντόπουλος, 2008).
- 3) Για να εξασφαλίσουμε το μέγιστο της αποτελεσματικότητας των δύο νέων εμβολίων, θα πρέπει να πετύχουμε προηγουμένως όσον το δυνατόν υψηλότερα ποσοστά εμβολιαστικής κάλυψης για τον πληθυσμό –στόχο (δηλαδή να εμβολιασθεί τουλάχιστον το 80% του συνολικού πληθυσμού). Ειδικότερα σε ότι αφορά το HPV-εμβόλιο, αυτό μπορεί να επιτευχθεί καλύτερα κυρίως μέσω του εμβολιασμού των εφήβων κατά την διάρκεια της υποχρεωτικής εκπαίδευσης. Διαφορετικά η πληθυσμιακή ομάδα των εφήβων είναι πολύ δύσκολο να προσεγγισθεί, για να συμμετάσχει στις διαδικασίες του εμβολιασμού (Κανακούδη-Τσακαλίδου, 2009; Κωνσταντόπουλος, 2008).

### **3.6. Παρενέργειες, ενδείξεις και αντενδείξεις**

Τα HPV εμβόλια έχουν αποδειχθεί μέχρι στιγμής 100% αποτελεσματικά και ασφαλή. Η εμπειρία μάλιστα από την μέχρι τώρα εφαρμογή τους σε πληθυσμιακές ομάδες εφήβων

κοριτσιών και αγοριών (9-15 ετών), απέδειξε ότι δεν προκαλούν κάποιες σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις πέρα από τις συνηθισμένες σε σύγκριση με άλλα εμβόλια που πραγματοποιούνται στις ίδιες ηλικίες. Κατά κανόνα έχουν αναφερθεί μόνο ήπιες ενοχλήσεις όπως : ήπιος πόνος (σε ποσοστό 84%), ελαφρύς κνησμός, οίδημα ή ερυθρότητα στο σημείο χορήγησης του εμβολίου, δεκατική πυρετική κίνηση και πολύ σπάνια πυρετός με πάνω 380C(Αγοραστός, 2015; Καβαλιώτης, 2008).

Σε ό,τι αφορά τα διάφορα περιστατικά ζάλης, απώλειας συνείδησης και τάσεων λιποθυμίας, που είχαν κατά καιρούς σημειωθεί, αυτά είναι περιστατικά εντελώς συνηθισμένα και αναμενόμενα από την στιγμή που η πληθυσμιακή ομάδα που εμβολιάζεται είναι κυρίως έφηβοι. Για αυτόν τον λόγο και συστήνεται στο άτομο κατά την διάρκεια του εμβολιασμού αλλά και έπειτα, να βρίσκεται σε καθιστή ή ξαπλωμένη θέση (για τουλάχιστον 15 λεπτά). Βαριές όμως ανεπιθύμητες αντιδράσεις μέχρι στιγμής δεν έχουν καταγραφεί. Ακόμα και ορισμένες περιπτώσεις του συνδρόμου παράλυσης Guillain-Barré και ορισμένοι θάνατοι που παρατηρήθηκαν και που λαμβασμένα αποδόθηκαν στα συγκεκριμένα εμβόλια, φαίνεται ότι τελικά δεν συνδέονται με αυτά. Άλλωστε παρόμοια περιστατικά είχαν παρατηρηθεί και έπειτα από την χορήγηση του τετραδύναμου συζευγμένου εμβολίου κατά του μηνιγγοτιδόκοκκου, όπως και έπειτα από την χορήγηση του εμβολίου γρίπης (Αγοραστός, 2015; Καβαλιώτης, 2008).

Οι ενδείξεις του HPV-εμβολίου είναι: η πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, η πρόληψη των προκαρκινικών τραχηλικών αλλοιώσεων, των αλλοιώσεων των εξωτερικών γεννητικών οργάνων, των προκαρκινικών αλλοιώσεων στην περιοχή του αιδείου και φυσικά των οξυτενών κονδυλωμάτων (Καβαλιώτης, 2008).

Ως κύριες αντενδείξεις θεωρούνται η εγκυμοσύνη, η παρουσία οξείας λοίμωξης, η ύπαρξη ιστορικού αλλεργικής αντίδρασης σε μύκητες και σε άλλα συστατικά του εμβολίου. Ο θηλασμός δεν αποτελεί σε καμία περίπτωση αντένδειξη για τον εμβολιασμό, ούτε φυσικά και η ύπαρξη κάποιου αυτοάνοσου νοσήματος (Αγοραστός, 2015; Καβαλιώτης, 2008).

Το εμβόλιο μπορεί να χορηγηθεί μαζί με τα άλλα εμβόλια, που παρέχονται συστηματικά στις συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες, χωρίς να υπάρξει κάποιου είδους επίπτωση (Καβαλιώτης, 2008).

Προς το παρόν η διάρκεια προστασίας δεν έχει προσδιοριστεί με ακρίβεια, ωστόσο υπολογίζεται ότι παραμένει για τουλάχιστον 8 έτη, χωρίς να απαιτείται η εφαρμογή κάποιας αναμνηστικής δόσης (Αγοραστός, 2015; Καβαλιώτης, 2008).

Πριν την χορήγηση του εμβολίου δεν απαιτείται ο έλεγχος αντισωμάτων όπως ούτε η εφαρμογή του τεστ Παπανικολάου. Μετά μάλιστα τον εμβολιασμό δεν είναι επίσης απαραίτητος ο έλεγχος αντισωμάτων. Όμως κάθε περίπτωση το εμβόλιο δεν πρέπει να καταργήσει το τεστ της κυτταρολογικής εξέτασης, εφαρμογή του πρέπει να συνεχιστεί κανονικά ανά τακτά χρονικά διαστήματα (Καβαλιώτης, 2008).

Το εμβόλιο μπορεί να χορηγηθεί σε γυναίκες με παθολογικά ευρήματα στο τεστ Παπανικολάου ή σε γυναίκες με γεννητικά κονδυλώματα και αυτό διότι μπορεί να μην έχουν μολυνθεί με κάποιον από τους γονότυπους που εμπεριέχουν τα δύο εμβόλια. Δεν αποτελεί επίσης αντένδειξη η χορήγηση τους σε άτομα που βρίσκονται σε ανοσοκαταστολή (λόγω της πιθανής περιορισμένης ανοσιακής απόκρισης του ξενιστή)

και σε θηλάζουσες γυναίκες. Η χορήγηση του δεν ενδείκνυται μόνο στην περίπτωση εγκυμοσύνης (Καβαλιώτης, 2008).

### 3.7. Αποτελεσματικότητα

Η αξιοπιστία και η αποτελεσματικότητα ενός νέου, πειραματικού εμβολίου αξιολογείται με βάση αυστηρά πρωτόκολλα κλινικών δοκιμών που έχουν ήδη καθοριστεί από αρμόδιους φορείς, όπως την προστατευτική ανοσία που επιδεικνύει το εμβολιασμένο άτομο απέναντι στην κλινική νόσο (απέναντι στο φυσικό αντιγόνο όταν εκτεθεί σε αυτό με άμεσο τρόπο), με την διάρκεια αυτής της προστατευτικής ανοσίας και φυσικά με την συχνότητα εμφάνισης των διαφόρων παρενεργειών του (Κανακούδη-Τσακαλίδου, 2009).

Σε ότι όμως αφορά συγκεκριμένα την αποτελεσματικότητα των HPV εμβολίων εναντίον των ογκογόνων γονότυπων HPV 16 και HPV 18, ο καθορισμός αντίστοιχων κριτηρίων, συναντά κάποια σημαντικά εμπόδια. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στο γεγονός ότι οι σοβαρότερες συνέπειες μιας HPV- λοίμωξης γίνονται ορατές μετά την παρέλευση αρκετών ετών και επομένως τέτοιου είδους χρονοβόρες μελέτες δεν μπορούν να πραγματοποιηθούν για λόγους δεοντολογίας. Η ανίχνευση άλλωστε υψηλόβαθμων ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων απαιτεί οπωσδήποτε άμεση ιατρική παρέμβαση, για να αποφευχθεί η εξέλιξη σε διηθητικής μορφής καρκίνο και από ηθικής απόψεως δεν επιτρέπεται η οποιαδήποτε αναβολή στην εφαρμογή της θεραπείας. Συνεπώς ως βασικό κριτήριο για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των νέων HPV-εμβολίων ορίζεται η ανάπτυξη υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων στο τραχηλικό επιθήλιο (CIN2,CIN3) (Κανακούδη-Τσακαλίδου, 2009).

Βασιζόμενες λοιπόν σε αυτά τα αρκετά αυστηρά κριτήρια, αρκετές έρευνες απέδειξαν ότι τα δύο HPV εμβόλια είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά, με >90% μείωση της εμμένουσας HPV-λοίμωξης και >98% μείωση των υψηλού βαθμού βλαβών στο τραχηλικό βλεννογόνο για τους γονότυπους 16 και 18. Η χορήγηση του διδύναμου εμβολίου σε έφηβες και σε γυναίκες νεαρής ηλικίας (16-25 ετών) και του τετραδύναμου εμβολίου σε γυναίκες αντίστοιχης ηλικίας (15-26 ετών), που ήταν αρνητικές στο DNA HPV τεστ για τους ορότυπους 16 και 18 και που είχαν σεξουαλικές σχέσεις με <7 ερωτικούς συντρόφους πριν από τον εμβολιασμό, έδειξε υψηλή απόδοση και για τα δύο εμβόλια. Αναλυτικότερα, μια έρευνα αποτελεσματικότητας για το τετραδύναμο εμβόλιο, που περιελάμβανε την παρακολούθηση ενός δείγματος γυναικών για ένα διάστημα 4 χρόνων μετά την χορήγηση του εμβολίου (δηλαδή για 44 μήνες περίπου μετά την ολοκλήρωση του εμβολιασμού), απέδειξε ότι παρ' όλο που το 40% των γυναικών που εμβολιάστηκαν ήταν αρνητικές στον HPV 18, η αποτελεσματικότητα ενάντια στον γονότυπο αυτόν, παρέμεινε σε πολύ υψηλά επίπεδα –πλησιάζοντας μάλιστα το 98%- σε αντίθεση με την ομάδα που έλαβε placebo (Κανακούδη-Τσακαλίδου, 2009).

Από την άλλη πλευρά μια παρόμοια μελέτη που αφορούσε αποκλειστικά το διδύναμο εμβόλιο Cervarix και περιελάμβανε την συστηματική παρακολούθηση ενός δείγματος γυναικών επί 4,5 χρόνια μετά την εφαρμογή του εμβολιασμού, κατέδειξε ότι το 98% των γυναικών ήταν οροθετικές στον HPV 16 και HPV 18 στο τέλος της έρευνας και ότι η αποτελεσματικότητα κατά της HPV 16 και 18 λοίμωξης ήταν και αυτή αρκετά υψηλή (συγκεκριμένα περίπου 95%). Τα πρώτα αυτά αποτελέσματα αποδεικνύουν ότι η εφαρμογή του HPV εμβολίου, σε νεαρές υγιείς γυναίκες που έχουν ήδη σεξουαλική ζωή, μπορεί να προστατεύσει αποτελεσματικά από υψηλού βαθμού αλλοιώσεις ή ακόμα

και τραχηλικό καρκίνο, που συνδέεται με τους γονότυπους 16 και 18 (Κανακούδη-Τσακαλίδου, 2009).

### **3.7.1. Ασφάλεια HPV εμβολίων**

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα πολυάριθμων, ελεγχόμενων ερευνών που διεξήχθησαν πριν και μετά την αδειοδότηση τους, τα δύο ήδη κυκλοφορούντα, πολυδύναμα HPV-εμβόλια αποδεικνύονται μέχρι τώρα όχι απλά ανεκτά αλλά και εξαιρετικά ασφαλή, εφόσον δεν συσχετίζονται αιτιολογικά με την εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Ειδικότερα, πριν την έγκριση της κυκλοφορίας τους και στα πλαίσια ειδικών κλινικών δοκιμών, το τετραδύναμο Gardasil μελετήθηκε επισταμένως σε περισσότερους από 29.000 άνδρες και γυναίκες, ενώ το διδύναμο Cervarix μελετήθηκε αποκλειστικά σε περισσότερες από 30.000 γυναίκες. Από τον Ιούνιο του 2006, όπου και ξεκίνησε και επισήμως η κυκλοφορία τους και μέχρι σήμερα έχουν καταγραφεί ελάχιστα σοβαρά περιστατικά, που ουσιαστικά δεν εμπνέουν φόβο για την ασφάλεια των δύο εμβολίων (Αγοραστός, 2015; Γκίνη κ.ά., 2016).

Οι οποιασδήποτε λοιπόν ανεπιθύμητες του HPV-εμβολιασμού –που σημειωτέον είναι εξαιρετικά σπάνιες- συνήθως αφορούν ήπιες ενοχλήσεις όπως άλγος, έντονο κνησμό, κεφαλαλγία, οίδημα ή ερυθρότητα στο σημείο χορήγησης του εμβολίου, δηλαδή σωματικές εκδηλώσεις που μπορεί να παρατηρηθούν με όλα τα φαρμακευτικά σκευάσματα και δη με τα εμβόλια. Πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες όπως το σύνδρομο Guillain- Barre, περιστατικά παράλυσης, θρομβοεμβολικά επεισόδια, επιληπτικές κρίσεις, αναφυλαξία ή ακόμα και θάνατος, που αρχικά λανθασμένα συσχετίστηκαν με τα HPV-εμβόλια, στην πράξη ουδέποτε παρατηρήθηκαν. Σύμφωνα άλλωστε με τις επίσημες θέσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας και άλλων επίσημων φορέων, η εμφάνιση μιας σοβαρής παθολογικής κατάστασης μετά την χορήγηση ενός εμβολίου δεν αποτελεί σαφέστατα απόδειξη αιτιώδους συσχέτισης παρά μόνο χρονικής (Αγοραστός, 2015; Γκίνη κ.ά., 2016).

Σε ότι αφορά την χορήγηση του εμβολίου σε έγκυες γυναίκες, επειδή τα επιστημονικά στοιχεία σχετικά με την δράση του κατά την διάρκεια της κύησης είναι ελάχιστα, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται. Η εφαρμογή του HPV-εμβολιασμού σε μια ήδη υπάρχουσα εγκυμοσύνη, δεν αποτελεί σε καμία περίπτωση ένδειξη για την διακοπή της, εφόσον δεν συνδέεται αποδεδειγμένα με τον κίνδυνο αποβολής ή τερατογένεσης. Εάν μάλιστα διαπιστωθεί κύηση, μετά την 1η ή την 2η δόση του HPV-εμβολιασμού, η χορήγηση πρέπει να ολοκληρωθεί κανονικά μετά το τέλος της. Οι θηλάζουσες γυναίκες μπορούν επίσης να εμβολιασθούν, εφόσον δεν υπάρχουν δεδομένα για αρνητικές επιπτώσεις στο νεογνό. Ο HPV-εμβολιασμός ωστόσο δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε άτομα με έντονη αλλεργική προδιάθεση (που είναι πολύ πιθανόν αλλεργικά και στα διάφορα συστατικά του εμβολίου) ή σε άτομα που βρίσκονται σε ανοσοκαταστολή. Επίσης είναι καλύτερο να αναβάλλεται σε άτομα που εμφανίζουν πυρετό (Αγοραστός, 2015).

Είναι λοιπόν προφανές ότι η ασφάλεια των HPV-εμβολίων αποτελεί σίγουρα ένα σημαντικό ζήτημα της Δημόσιας Υγείας και για αυτόν ακριβώς τον λόγο πρέπει να βρίσκεται υπό στενή και διαρκή παρακολούθηση από τους αρμόδιους φορείς σε ολόκληρο τον κόσμο, για την πιθανή εμφάνιση σοβαρών παρενεργειών στο εγγύς μέλλον (Αγοραστός, 2015; Γκίνη κ.ά., 2016).

### 3.8. Εμβολιασμός και των ανδρών

Η χρήση των δύο προφυλακτικών εμβολίων προστατεύει τους πληθυσμούς των γυναικών από τα πιο διαδεδομένα και νοσογόνα στελέχη του HPV ιού, που ενοχοποιούνται για περίπου το 70% των περιστατικών του τραχηλικού καρκίνου. Σύμφωνα λοιπόν με εκτιμήσεις των Εθνικών Κέντρων για τον έλεγχο των ασθενειών, συνολικά το 25% των γυναικών έχουν εμβολιασθεί με ένα από τα δύο υπάρχοντα εμβόλια. Σήμερα πλέον, και μετά την διαπίστωση ότι η HPV λοίμωξη εμφανίζεται με την ίδια συχνότητα και στα δύο φύλα, ο επόμενος στόχος είναι ο εμβολιασμός να εφαρμοσθεί με επιτυχία και στον ανδρικό πληθυσμό (Αγγελοπούλου κ.ά., 2015).

Το Νοέμβριο του 2009 η εταιρεία Merck, που παράγει ένα από τα δύο διαθέσιμα εμβόλια, ανακοίνωσε την ολοκλήρωση της αρχικής της μελέτης της που αποδεικνύει ότι το εμβόλιο Gardasil έχει έως και 90% θετικά αποτελέσματα στην πρόληψη των γεννητικών βλαβών των εξωτερικών γεννητικών οργάνων που προκαλούνται από τους γονότυπους 6,11, 16 και 18 σε άνδρες ηλικίας 16-26 ετών (Αγγελοπούλου κ.ά., 2015).

Τον Οκτώβριο του 2011, η Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών των Η.Π.Α (ACIP) προχώρησε ένα βήμα παραπάνω και συνέστησε τον εμβολιασμό ρουτίνας με το τετραδύναμο Gardasil σε αγόρια ηλικίας 11-21 ετών. Άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας, δηλαδή από 22-26 ετών, μπορούν επίσης να εμβολιαστούν. Ωστόσο για την βελτιστοποίηση της απόδοσης, το ιδανικό θα ήταν ο HPV εμβολιασμός να έχει ολοκληρωθεί πριν από την έναρξη της οποιασδήποτε σεξουαλικής δραστηριότητας, όπως ακριβώς συστήνεται άλλωστε και για τον γυναικείο πληθυσμό (Τογκαρίδου, 2012; Peng-jun et al., 2015).

Το ερώτημα ακολούθως που ανακύπτει, είναι εάν ο εμβολιασμός των ανδρών θα έχει την ίδια αποτελεσματικότητα και απόδοση (όπως αυτός των γυναικών) ή απλά θα αποτελέσει μια αποτυχημένη και οικονομικά ασύμφορη προσπάθεια. Η συχνότητα εμφάνισης της HPV λοίμωξης στους άνδρες είναι συνήθως πολύ μικρότερη σε σύγκριση με την αντίστοιχη των γυναικών. Οι άνδρες αποτελούν συνήθως ασυμπτωματικούς φορείς της HPV-λοίμωξης, εφόσον συνήθως μεταφέρουν και μεταδίδουν τον HPV-ιό, χωρίς οι ίδιοι να νοσούν, έχοντας συγχρόνως την ικανότητα να υποστρέφουν τις προκληθείσες αλλοιώσεις ιδίως από τους χαμηλού κινδύνου γονότυπους, πιθανότατα λόγω της διαφορετικής ανατομίας και φυσιολογίας του γεννητικού τους συστήματος. Μόνο η λοίμωξη από τους υψηλού κινδύνου γονότυπους HPV 16 και 18 αποδεικνύεται εξαιρετικά επικίνδυνη και για αυτούς, εφόσον συνδέεται με την εμφάνιση καρκίνου στην πρωκτογεννητική περιοχή και στον στοματοφάρυγγα (Τογκαρίδου, 2012).

Το μόνο αποδεδειγμένο όφελος που θα μπορούσε ίσως να ενθαρρύνει με ουσιαστικό τρόπο τον HPV εμβολιασμό στον ανδρικό πληθυσμό, είναι ότι μειώνεται δραστικά η μετάδοση των σχετιζόμενων με τον ιό λοιμώξεων και εξασφαλίζεται εμμέσως η συνολική ανοσία του πληθυσμού. Το HPV-εμβόλιο είναι πλέον επιβεβλημένο –έπειτα από συστάσεις των αρμόδιων φορέων- να χορηγείται και στον ανδρικό πληθυσμό και ιδίως σε άτομα που ανήκουν σε συγκεκριμένες πληθυσμιακές ομάδες με ιδιαίτερα αυξημένη σεξουαλική δραστηριότητα (όπως για παράδειγμα σε ομοφυλόφιλους ή αμφιφυλόφιλους άνδρες) (Τογκαρίδου, 2012).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

### «Προγράμματα εμβολιασμού για τον HPV»

#### 4.1. HPV-εμβολιασμός: η οπτική της δημόσιας υγείας

Ως *Δημόσια Υγεία* ορίζονται όλες εκείνες οι οργανωμένες και νομικά κατοχυρωμένες δραστηριότητες των κυβερνητικών δομών, οι οποίες βελτιώνουν την κατάσταση της υγείας στην κοινότητα ή των ατόμων στην κοινότητα. Ο βασικός στόχος της Δημόσιας Υγείας είναι να επικεντρωθεί το ενδιαφέρον της κοινωνίας σε όλες εκείνες τις διεργασίες που διασφαλίζουν την υγεία του συνολικού πληθυσμού. Για να επιτευχθεί αυτός ο στόχος, πρέπει να πληρούνται προηγουμένως κάποια συγκεκριμένα κριτήρια:

- Οι δραστηριότητες των κυβερνητικών υπηρεσιών για την πρόληψη των νοσημάτων και την προαγωγή της υγείας πρέπει να βασίζονται σε άρτια επιστημονική και τεχνική γνώση.
- Οι προσπάθειες της Δημόσιας Υγείας πρέπει να αντικατοπτρίζουν τις αξίες της κάθε κοινωνίας και ακολούθως να εξασφαλίζουν την συγκατάθεση της (Αρβανιτίδου-Βαγιωνά, 2009; Nies & McEwen, 2001)

Τις τελευταίες δεκαετίες ωστόσο, η κατάσταση στο πεδίο της Δημόσιας Υγείας, έχει μεταβληθεί σημαντικά. Πλέον η προαγωγή της Δημόσιας Υγείας, απαιτεί στρατηγικές και μέτρα πρόληψης, που εκτείνονται πολύ πιο πέρα από εκείνα που περιλαμβάνονται μέχρι στιγμής για τον σχεδιασμό και την εφαρμογή των παραδοσιακών προγραμμάτων. Οι υπηρεσίες της Δημόσιας Υγείας είναι πλέον απαραίτητο, να αναπτυχθούν με τέτοιο τρόπο, ώστε να ανταποκρίνονται πλήρως στις σύγχρονες επιδημιολογικές προκλήσεις και δεδομένα. Με άλλα λόγια, πρέπει να υπάρξει ένας επανακαθορισμός των στόχων και κυρίως ένας επαναπροσδιορισμός της δομής και της οργάνωσης του συστήματος παροχής υγειονομικής φροντίδας (Θεοδώρου κ.ά., 2001).

Ως ένα σοβαρό πρόβλημα της Δημόσιας Υγείας αντιμετωπίζει, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας και τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και ίσως όχι άδικα, καθώς ο αριθμός των νέων περιστατικών από την συγκεκριμένη νόσο ολοένα και αυξάνει. Ενδεικτικά, κάθε χρόνο καταγράφονται περισσότεροι από 250.000 θάνατοι και περισσότερα από 500.000 νέα περιστατικά της συγκεκριμένης νόσου σε παγκόσμια κλίμακα. Το 80% μάλιστα αυτών των νέων περιστατικών εντοπίζεται κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου η επίπτωση της συγκεκριμένης νόσου παρουσιάζει και την μεγαλύτερη τάση αύξησης (Αρβανιτίδου-Βαγιωνά, 2009).

Δύο μέχρι στιγμής είναι οι κύριες στρατηγικές για τον περιορισμό της συχνότητας του τραχηλικού καρκίνου: η συστηματική εφαρμογή του προσυμπτωματικού έλεγχου με την κυτταρολογική εξέταση των κολποτραχηλικών επιχρισμάτων (ως μέθοδος δευτερογενούς πρόληψης) και η χρήση των νέων, πολυδύναμων, προφυλακτικών εμβολίων έναντι των HPV-ιών (ως μέθοδος πρωτογενούς πρόληψης) (Καλαμποκάς κ.ά., 2008).

Ο ρόλος και η συνεισφορά του τεστ Παπανικολάου έχει διερευνηθεί και επισημανθεί επανειλημμένα κατά τις προηγούμενες δεκαετίες. Σε γενικές γραμμές, τα ήδη υπάρχοντα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου, μπορούν να εντοπίσουν με πολύ μεγάλη επιτυχία τα μη φυσιολογικά και φλεγμαίνοντα κύτταρα στο τραχηλικό επιθήλιο, συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στον τομέα της έγκαιρης πρόληψης και διάγνωσης.



Ωστόσο η αδυναμία τους συνίσταται στο γεγονός ότι δεν έχουν την ικανότητα να προλαμβάνουν και να εξουδετερώνουν τον βασικό αιτιολογικό παράγοντα, δηλαδή την εξέλιξη μιας απλής μόλυνσης σε μια εμμένουσα λοίμωξη. Είναι άλλωστε χαρακτηριστικό ότι ακόμα και σε αρκετά ανεπτυγμένα οικονομικά κράτη με εξαιρετικά οργανωμένα συστήματα προδιαγνωστικού ελέγχου, χιλιάδες προσβεβλημένες από τον HPV ιό γυναίκες καταλήγουν κάθε χρόνο κυρίως λόγω των προβλημάτων που συνδέονται είτε με την έλλειψη πρόσβασης στις υπηρεσίες υγείας είτε με την λανθασμένη διαχείριση των σοβαρότερων περιστατικών που οφείλονται στην ελλιπή κατανόηση της φυσικής πορείας της νόσου ( Καλαμποκάς κ.ά., 2008).

Από την άλλη πλευρά ο εμβολιασμός εναντίον της HPV-λοίμωξης, που εφαρμόζεται εδώ και μία δεκαετία σε περισσότερες από 100 χώρες με αποτελέσματα πολύ ενθαρρυντικά, έχει αποδειχτεί μέχρι στιγμής μια εξαιρετικά αποτελεσματική στρατηγική πρόληψης, ιδιαίτερα σε πρωτογενές επίπεδο. Οι ειδικοί μάλιστα –τόρα πλέον που η μαζική εφαρμογή του HPV εμβολιασμού γίνεται απτή πραγματικότητα- έχουν αρχίσει ήδη να μελετούν τα οφέλη που αναμφισβήτητα θα προκύψουν για τον τομέα της Δημόσιας Υγείας, μέσω της μαζικής εφαρμογής πιο ολοκληρωμένων και αποδοτικών προγραμμάτων HPV-εμβολιασμού (Αγοραστός, 2015; Καλαμποκάς κ.ά., 2008).

Σε κάθε περίπτωση όμως πρέπει προηγουμένως να γίνει κατανοητή η χρησιμότητα και η συνεισφορά των νέων εμβολίων στον τομέα της πρόληψης: τα δύο λοιπόν ήδη κυκλοφορούντα εμβόλια δεν έχουν θεραπευτική αλλά προληπτική δράση και δεν χορηγούνται για την θεραπεία των προκαρκινικών αλλοιώσεων ή του τραχηλικού καρκίνου ή των οξυτενών κονδυλωμάτων. Ιδανικά μάλιστα πρέπει να χορηγούνται μόνο πριν από την έναρξη των σεξουαλικών επαφών, επειδή μέχρι τότε ο οργανισμός δεν έχει εκτεθεί σε στελέχη του ιού. Έπειτα και από την διαπίστωση ότι ο HPV ιός συνδέεται αιτιολογικά και με άλλες μορφές καρκίνου τόσο στις γυναίκες όσο και στους άνδρες, τα δύο προφυλακτικά εμβόλια αναμένεται να αναδειχτούν στο εγγύς μέλλον σε σημαντικό παράγοντα στον τομέα της πρωτογενούς πρόληψης (Καλαμποκάς κ.ά., 2008).

Συμπερασματικά, γίνεται αντιληπτό ότι από την στιγμή που η εφαρμογή ενός απόλυτα αποτελεσματικού προγράμματος προσυμπτωματικού ελέγχου σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης δεν είναι εφικτή, ο γενικευμένος εμβολιασμός διάφορων πληθυσμιακών ομάδων μπορεί να αποδειχθεί η καλύτερη στρατηγική πρόληψης, όχι μόνο επειδή θα συμβάλλει μακροπρόθεσμα στην ελάττωση των περιστατικών εμφάνισης της νόσου, αλλά γιατί θα μειώσει αισθητά και τα έξοδα στον τομέα της υγείας, εφόσον θα προλαμβάνει τα περιστατικά που θα απαιτούσαν σε διαφορετική περίπτωση μια αρκετά πιο δαπανηρή και χρονοβόρα θεραπευτική αντιμετώπιση (Αγγελουπούλου κ.ά., 2015).

## **4.2. Εφαρμογή HPV-εμβολιασμού**

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί μια ασθένεια με σοβαρότατες επιπτώσεις τόσο στους γενικούς δείκτες νοσηρότητας και θνητότητας, όσο και στους ελάχιστους, διαθέσιμους οικονομικούς πόρους των προγραμμάτων υγείας διεθνώς αλλά και στην χώρα μας (Καλαμποκάς κ.ά., 2008).

Η εκτεταμένη εφαρμογή προγραμμάτων HPV εμβολιασμού κυρίως στην πληθυσμιακή ομάδα ηλικίας 9-15 ετών, αναμένεται να συμβάλλει σημαντικά στο άμεσο μέλλον στην βελτίωση της ποιότητας ζωής των προσβεβλημένων ατόμων και ιδίως στην μείωση των πολύ υψηλών δαπανών για την θεραπευτική αντιμετώπιση των διαφόρων μορφών καρκίνου που οφείλονται στον HPV-ιό (Καλαμποκάς κ.ά., 2008).

Μέχρι σήμερα πάντως έχουν εφαρμοσθεί αρκετές διαφορετικές, εναλλακτικές στρατηγικές για την διανομή του νέου HPV-εμβολίου. Ειδικότερα:

- Κάποιες χώρες επέλεξαν την διάθεση του εμβολίου μόνο μέσα από την συνταγογράφηση. Στην περίπτωση αυτήν μόνο μια μικρή ομάδα του πληθυσμού μπορεί να ωφεληθεί ουσιαστικά από την εφαρμογή του εμβολιασμού (λόγω επιπέδου κόστους και μόρφωσης), ενώ οι ομάδες εκείνες που διατρέχουν πραγματικά υψηλό κίνδυνο από τον ιό δεν θα προσεγγισθούν στο ελάχιστο.
- Άλλες χώρες προτίμησαν να εντάξουν το HPV εμβόλιο στα εθνικά προγράμματα εμβολιασμού τους, αλλά μόνο για τις πληθυσμιακές ομάδες καθορισμένης ηλικίας (σε νεαρά κορίτσια ηλικίας 9-15 ετών), περίπτωση στην οποία θα πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 50 με 60 έτη, ώστε να γίνουν ορατά πρώτα αποτελέσματα ( ώστε να υπάρχει δηλαδή γυναικείος πληθυσμός που θα του έχει χορηγηθεί το εμβόλιο μέχρι την ηλικία των 70 ετών).
- Αρκετές χώρες επίσης επέλεξαν μια στρατηγική με άμεση έναρξη του εμβολιασμού των γυναικών σε πολλές ηλικιακές ομάδες, που θα έχει μελλοντικά ως αποτέλεσμα την ταχύτερη επίτευξη της απόκτησης του 100% των εμβολιασμένων γυναικών.
- Τέλος σε ελάχιστες μόνο περιπτώσεις χώρων (όπως σε αυτές των Η.Π.Α και της Αυστραλίας), εφαρμόστηκε ο εμβολιασμός και στα δύο φύλα και σε πολλές ηλικιακές ομάδες (Iversen, 2006).

### 4.3. Η αποδοχή του εμβολιασμού

Η πλέον σημαντική παράμετρος για την επιτυχία ή αποτυχία του όλου ζητήματος του εμβολιασμού ενάντια στον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων και κατά προέκταση εναντίον του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, είναι η αποδοχή ή μη της διαδικασίας αυτής από τις έφηβες, τις νεαρές γυναίκες ακόμη και τα νεαρά αγόρια, τους γονείς, τους επαγγελματίες υγείας και από όλους τους υπευθύνους υγειονομικούς φορείς σε κάθε κράτος. Έχει υποτεθεί ότι η μειωμένη αποδοχή του προφυλακτικού εμβολιασμού σε ποσοστά < 80% του πληθυσμού των νεαρών γυναικών, μπορεί δυστυχώς να οδηγήσει και σε σημαντική μείωση της επίδρασης του εμβολιασμού στην επίπτωση του τραχηλικού καρκίνου. Και θα είναι ολέθριο πραγματικά, αν στο εγγύς μέλλον θα διαπιστωθεί ότι ένα μόνο μικρό ποσοστό στο σύνολο του παγκόσμιου πληθυσμού, αξιοποίησε αυτή τη νέα δυνατότητα για την πρόληψη των επιπτώσεων νόσο (Αγοραστός, 2006; Γκεσούλη-Βολτυράκη κ.ά., 2010).

Ειδικότερα η αποδοχή του εμβολιασμού ενάντια στον HPV ιό, περιλαμβάνει την προσωπική αποδοχή και την αποδοχή για την ανήλικη κόρη και γιο. Σε παγκόσμιο επίπεδο τα ποσοστά που αφορούν την προσωπική αποδοχή ήταν πολύ υψηλά, ιδιαίτερα στο χρονικό διάστημα ακριβώς πριν από την επίσημη κυκλοφορία των πολυδύναμων εμβολίων. Τα ποσοστά επίσης που αφορούν την αποδοχή του εμβολιασμού για την ανήλικη κόρη ή γιο ήταν εξίσου υψηλά. Όλα αυτά φυσικά στην «πρό-εμβολιασμού» εποχή, σε μελέτες δηλαδή που διεξήχθησαν από το 2003 έως και το 2008 και κατέγραφαν αναλυτικά την πρόθεση των γυναικών να εμβολιαστούν όπως και των γονέων να εμβολιάσουν τα ανήλικα παιδιά τους. Βέβαια πρέπει να διασαφηνιστεί ότι λίγα χρόνια μετά την επίσημη κυκλοφορία των πολυδύναμων HPV εμβολίων και παρά το γεγονός ότι αυτά στις περισσότερες χώρες χορηγούνταν δωρεάν, τα ποσοστά της

εμβολιαστικής κάλυψης όπως και αυτά της αποδοχής του εμβολιασμού ήταν πολύ χαμηλότερα από αυτά που αρχικά αναμενόταν (Τογκαρίδου, 2012).

Στην χώρα μας, σε ότι αφορά στην αποδοχή του εμβολιασμού, τα περισσότερα δεδομένα τα αντλούμε κυρίως από το «Πρόγραμμα Λυσιστράτη». Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτού του προγράμματος, πριν την επίσημη κυκλοφορία των δύο εμβολίων (δηλαδή το 2005-2008), η αποδοχή του HPV εμβολιασμού ήταν πολύ υψηλή, αγγίζοντας μάλιστα το 80%. Μετά όμως την κυκλοφορία τους (το 2009-2011), η κατάσταση αυτή αρχίζει σταδιακά να μεταβάλλεται, με την αποδοχή αυτή να μειώνεται αισθητά (περίπου στο 50%). Σε μια άλλη μελέτη, όπου επίσης διερευνήθηκε η αποδοχή του HPV-εμβολιασμού σε 573 φοιτήτριες ηλικίας 18-25 ετών, διαπιστώθηκε ότι: μόλις το 3% του δείγματος αγνοούσε εντελώς την ύπαρξη των νέων εμβολίων, το 10,74% είχε εμβολιαστεί με τα νέα εμβόλια και από όλες τις υπόλοιπες νεαρές γυναίκες που δεν είχαν εμβολιαστεί το 43,86% δεν επιθυμούσε να εμβολιαστεί, εξαιτίας των αβάσιμων φημών για σοβαρότατες παρενέργειες. Παρατηρείται συνεπώς μια ουσιαστική αλλαγή στην πρόθεση των γυναικών είτε να εμβολιαστούν είτε να εμβολιάσουν τα ανήλικα παιδιά τους, πριν και μετά την κυκλοφορία των εμβολίων (Τογκαρίδου, 2012).

Παρόμοια μεταστροφή συναντούμε και σε αρκετές άλλες χώρες τόσο για τον προσωπικό εμβολιασμό όσο και για τον εμβολιασμό των νεαρών εφήβων. Ο φόβος των παρενεργειών, η αμφιβολία για την αποτελεσματικότητα των νέων πολυδύναμων εμβολίων και κυρίως η ανεπαρκής ενημέρωση, αποτελούν τους κυριότερους λόγους άρνησης του εμβολιασμού στις περισσότερες χώρες. Από μια μελέτη μάλιστα που διενεργήθηκε στην Αυστραλία, διαπιστώθηκε ότι οι περισσότερες γυναίκες και μητέρες επιθυμούν μια πιο διεξοδική ενημέρωση για τον ιό και τις συνέπειες του στην υγεία και στην γονιμότητα, όπως επίσης και για τις θεραπευτικές και προληπτικές δυνατότητες που υπάρχουν μέχρι σήμερα (Γκεσούλη-Βολτυράκη κ.ά.,2010).

Συμπερασματικά οι περισσότερες γυναίκες, τόσο στην χώρα μας όσο και στα υπόλοιπα κράτη, έχουν πραγματικά διάθεση να συνεργαστούν με τις υπεύθυνες υγειονομικές αρχές. Ωστόσο δεν εμφανίζονται πλέον το ίδιο δεκτικές απέναντι και στον HPV-εμβολιασμό όπως άλλοτε. Απαιτείται λοιπόν συνεχής και αναλυτική πληροφόρηση των γυναικών –χωρίς να γίνεται διάκριση στην ηλικία και στην κοινωνικο-οικονομική τους κατάσταση- εφόσον η συμμετοχή τους στα διάφορα προγράμματα εμβολιασμού είναι αυτή που τελικά θα οδηγήσει μελλοντικά σε αισθητή μείωση της συχνότητας εμφάνισης της HPV-λοιμώξεως (Γκεσούλη-Βολτυράκη κ.ά.,2010).

### **4.3.1. Το αντιεμβολιαστικό κίνημα**

Στην εποχή μας οι εμβολιασμοί θεωρούνται μια από τις πιο αποτελεσματικές μορφές πρόληψης και παρέμβασης στο πεδίο της Δημόσιας Υγείας. Μέσω των εμβολιασμών, το προσδόκιμο ζωής έχει αυξηθεί σημαντικά, καθώς πολλά από τα άκρως μεταδοτικά νοσήματα, που κατά τις προηγούμενες δεκαετίες κυριολεκτικά “έπλητταν” μεγάλες ομάδες πληθυσμών, έχουν περιοριστεί σε πολύ μεγάλο βαθμό ή έχουν πλέον εντελώς εκλείψει στον ανεπτυγμένο κόσμο. Είναι άλλωστε χαρακτηριστικό ότι όταν την δεκαετία του 1970 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ανέλαβε και επισήμως το πρόγραμμα ανοσοποίησης, περίπου 5 εκατομμύρια παιδιά κάθε χρόνο πέθαναν παγκοσμίως λόγω διαφόρων μολυσματικών ασθενειών όπως η διφθερίτιδα, ο κοκίτης, ο τέτανος, η παρωτίτιδα, η ιλαρά και η φυματίωση. Τις τελευταίες δεκαετίες ωστόσο και μετά την μαζική εφαρμογή προγραμμάτων εμβολιασμού, επιτεύχθηκε μια σημαντική

μείωση αυτών των θανάτων (μείωση έως και 61% των θανάτων που οφείλονταν σε ιλαρά και μείωση έως και 78% των θανάτων που οφείλονταν σε κοκίτη). Δικαίως λοιπόν η ανάπτυξη των εμβολίων ανακηρύχθηκε ως το μεγαλύτερο επίτευγμα στην Δημόσια Υγεία τον 20ο αιώνα (Φράγκου, 2016).

Τα τελευταία χρόνια ωστόσο, και παρά τα σημαντικά οφέλη που αναμφισβήτητα προέκυψαν από την διεξαγωγή των προγραμμάτων μαζικού εμβολιασμού, εντάθηκε το φαινόμενο της απόρριψης των εμβολίων και της Δυτικής Ιατρικής σχεδόν σε όλα τα ανεπτυγμένα του κόσμου. Το φαινόμενο αυτό, που σε καμία περίπτωση δεν αποτελεί μια “αθώα” τάση που παρατηρήθηκε μόνο επί των ημερών μας, έχει ξεκινήσει ήδη εδώ και πολλές δεκαετίες στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής. Εμπνευστής του μάλιστα υπήρξε ο Wakefield, όταν το 1998 δημοσίευσε ένα αμφιλεγόμενο άρθρο που υποστήριζε πως το MMR εμβόλιο προκαλεί μια σειρά από σοβαρές παρενέργειες με κυριότερη τον αυτισμό. Τον Ιανουάριο του 2010, όταν μια νέα μελέτη αναίρεσε και επισήμως τους ισχυρισμούς του Wakefield, αυτή η συσχέτιση περιγράφηκε χαρακτηριστικά ως “μια από τις πιο καταστροφικές απάτες του 20ου αιώνα” ( Γκίνη κ.ά., 2016).

Από τότε και έπειτα όμως υπήρξε μια έντονη αμφισβήτηση της χρησιμότητας και κυρίως της αποτελεσματικότητας των εμβολίων. Ολοένα και περισσότερα άτομα –και κυρίως γονείς- άκρως επηρεασμένοι από τα αποτελέσματα αναξιόπιστων δημοσιευμάτων, άρχισαν να θεωρούν τα εμβόλια μη ασφαλή και μη αναγκαία. Είναι χαρακτηριστικό άλλωστε πως ακόμη και σήμερα στις Η.Π.Α. περισσότερο από το 40% των γονέων θα καθυστερήσει ή ακόμα και θα αρνηθεί σκόπιμα τον εμβολιασμό των παιδιών του, λόγω της έλλειψης επαρκούς πληροφόρησης αλλά πρωτίστως λόγω προβληματισμών σχετικά με την ασφάλεια τους (Φράγκου, 2016).

Τα εμβόλια, καταπώς φαίνεται, έγιναν θύματα της ίδιας της επιτυχίας τους. Και μολονότι στην πράξη έχουν κατορθώσει να μειώσουν αισθητά την επίπτωση διαφόρων σοβαρών μολυσματικών νοσημάτων, που παλαιότερα ιδίως οδηγούσαν σε αναπηρίες ή ακόμα και σε θάνατο, σήμερα πλέον η συμβολή τους στην Δημόσια Υγεία αμφισβητείται έντονα. Ίσως τα ευεργετικά τους αποτελέσματα γίνονταν περισσότερο αντιληπτά στο παρελθόν, όπου οι άνθρωποι βίωναν με πιο άμεσο τρόπο τις συνέπειες των σοβαρών λοιμωδών νοσημάτων. Σήμερα δυστυχώς οι περισσότεροι αδυνατούν να κατανοήσουν την αξία τους λόγω της εξάλειψης των πιο επικίνδυνων από αυτών και στρέφονται ευκολότατα εναντίον τους ( Γκίνη κ.ά., 2016; Φράγκου, 2016).

Σε ότι αφορά τώρα την περίπτωση του HPV-ιού, παρά την επιστημονική σημασία της ανακάλυψης των νέων πολυδύναμων HPV-εμβολίων, ένα σημαντικό ποσοστό γυναικών σε παγκόσμια κλίμακα εξακολουθεί να παραμένει ανεμβολίαστο, φοβούμενο τις πιθανές παρενέργειες του. Σε μία μάλιστα έρευνα που διενεργήθηκε πρόσφατα στην χώρα μας , διαπιστώθηκε ότι σχεδόν ο μισός γυναικείος πληθυσμός δεν εμβολιάζεται ακριβώς λόγω του φόβου των πιθανών παρενεργειών (περίπου το 70% των ανεμβολίαστων γυναικών). Οι ειδικοί λοιπόν εκτιμούν πως αν δεν υπάρξει μια άμεση κινητοποίηση των αρμόδιων αρχών, τόσο σε εθνικό όσο και παγκόσμιο επίπεδο, τα ποσοστά της εμβολιαστικής κάλυψης αναμένεται να συρρικνωθούν αισθητά μέσα στα επόμενα χρόνια (Φράγκου, 2016).

Ως εκ των ανωτέρω, γίνεται κατανοητό ότι ισχυρό όπλο σε αυτήν την προσπάθεια αναχαίτισης του εμβολιαστικού κινήματος, αποτελούν μόνο οι υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης και ιδιαίτερα οι επαγγελματίες υγείας, οι οποίοι και πρέπει να επωμιστούν

την ευθύνη για την βελτίωση του ποσοστού της εμβολιαστικής κάλυψης. Όλοι οι επαγγελματίες λοιπόν, που συνδέονται άμεσα ή έμμεσα με τις διαδικασίες εφαρμογής των εμβολιασμών, οφείλουν να κατευνάσουν τις δικαιολογημένες ανησυχίες και τους φόβους των γονέων και να τους κατευθύνουν παράλληλα σε πιο αξιόπιστες μορφές ενημέρωσης ( Γκίνη κ.ά., 2016; Φράγκου, 2016).

#### **4.4. Παράγοντες που συνδέονται με τα χαμηλά επίπεδα HPV-εμβολιασμού**

Το εμβόλιο εναντίον του HPV-ιού αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα επιτεύγματα της σύγχρονης βιοτεχνολογίας και έρευνας, καθώς στοχεύει στην εξάλειψη ενός αποδεδειγμένου επικίνδυνου ιού, που ενοχοποιείται για την εμφάνιση καρκίνου διαφόρων μορφών κακοήθειας. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του έχει ήδη τεκμηριωθεί από ένα μεγάλο αριθμό μελετών, που έχουν δημοσιευθεί στα πιο έγκριτα επιστημονικά περιοδικά. Αν και η κλινική δοκιμή του δεν έχει ξεπεράσει στην πράξη τα 5 έτη, η τεκμηρίωση για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του είναι μια από τις πιο ισχυρές στην προληπτική ιατρική. Βέβαια οι προϋποθέσεις τεκμηρίωσης είναι αρκετά πιο αυστηρές από ότι αυτές που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση άλλων δοκιμαστικών εμβολίων κατά τα προηγούμενα χρόνια (Τογκαρίδου, 2012; Franco,2008).

Αν και υπάρχει λοιπόν ένα ευρύτατο θετικό κλίμα υπέρ του HPV-εμβολιασμού, για ποιους λόγους συγκεκριμένα τα ποσοστά εμβολιαστικής σε αρκετές χώρες δεν είναι αυτά που αναμένονταν; Πολλοί είναι οι παράγοντες που συνδέονται με αυτό το “φαινόμενο” αποχής, που έχει αποτελέσει μάλιστα συστηματικά αντικείμενο παγκόσμιας μελέτης, και οφείλονται στον συνδυασμό εμποδίων που αφορούν στην πρόσβαση στο σύστημα υγείας και στα χαρακτηριστικά των χρηστών αυτών των υπηρεσιών. Σύμφωνα μάλιστα με την διεθνή βιβλιογραφία οι παράγοντες αυτοί θα μπορούσαν να διακριθούν στις εξής μεγάλες κατηγορίες (Ντάνης, 2013; Τριανταφυλλίδου, 2016; Franco,2008):

1. Κοινωνικό-οικονομικοί παράγοντες
2. Δομικοί παράγοντες που συνδέονται με τα συστήματα υγείας
3. Παράγοντες που συνδέονται με την ενημέρωση και πληροφόρηση
4. Στάσεις και απόψεις των γονέων

##### **1.Κοινωνικό-οικονομικοί παράγοντες**

Περιλαμβάνουν παράγοντες που συνδέονται με τα οικογενειακά και κοινωνικά χαρακτηριστικά (όπως η διαφορετική φυλή, η οικονομική κατάσταση της οικογένειας, έλλειψη ασφάλειας υγείας, νεαρή ηλικία της μητέρας, μονογονεϊκή οικογένεια) (Ντάνης, 2013).

➤ *Το υψηλό κόστος του εμβολίου (Η οικονομική κατάσταση της οικογένειας)*

Ένας από τους κυριότερους παράγοντες είναι το υψηλό κόστος του HPV εμβολιασμού, καθώς τα δύο διαθέσιμα εμπορικά εμβόλια είναι αρκετά ακριβά. Το υψηλό κόστος του εμβολίου, επηρεάζει άμεσα το ποσοστό της εμβολιαστικής κάλυψης, εφόσον στις περισσότερες περιπτώσεις καθορίζει με έμμεσο τρόπο την απόφαση των γονέων για το

ζήτημα του εμβολιασμού: το χαμηλό οικογενειακό εισόδημα, η έλλειψη ασφαλιστικής κάλυψης, η ύπαρξη πολλών παιδιών ταυτόχρονα σε μία οικογένεια, καθιστούν δυστυχώς τους εμβολιασμούς απαγορευτικούς, ιδιαίτερα αν συνυπολογιστεί με το άμεσο κόστος του εμβολίου και με το έμμεσο, αυτό δηλαδή της μετακίνησης και του εργασιακού χώρου (Τριανταφυλλίδου, 2016; Franco,2008).

➤ *Η διαφορετική εθνικότητα και φυλή*

Η εθνικότητα διαπιστώθηκε σε πολλές και διαφορετικές έρευνες ότι επηρεάζει σημαντικά τα ποσοστά της εμβολιαστικής κάλυψης των εφήβων. Έφηβοι που ανήκουν σε μειονότητες ή σε διαφορετική φυλή, πέρα της λευκής φυλής, παρουσιάζουν χαμηλότερα ποσοστά εμβολιασμού (Ντάνης, 2013).

## **2.Δομικοί παράγοντες που συνδέονται με τα συστήματα υγείας**

➤ *Η έλλειψη οργανωμένου συστήματος διανομής των εμβολίων*

Ένας άλλος πολύ σημαντικός παράγοντας είναι η έλλειψη στις περισσότερες χώρες – ειδικά στις αναπτυσσόμενες- ενός οργανωμένου μηχανισμού διανομής των εμβολίων. Ο εμβολιασμός διάφορων πληθυσμιακών ομάδων (πέρα από αυτές που προβλέπεται από τις διεθνείς συστάσεις δηλαδή άτομα ηλικίας 9-15 ετών ), απαιτεί μια συντονισμένη καλά προσπάθεια για την κινητοποίηση πόρων καθώς και μια υποδομή διανομής, η οποία πολύ πιθανόν σε αρκετές χώρες να μην υπάρχει (Franco,2008).

➤ *Η έλλειψη οργανωμένου συστήματος καταγραφής της εμβολιαστικής κάλυψης*

Η καταγραφή σε εθνικό επίπεδο του HPV εμβολιασμού τόσο των εφήβων όσο και των ενηλίκων (εμβολιαστική κάλυψη) είναι εξαιρετικά σημαντική για τον σχεδιασμό της κατάλληλης στρατηγικής για την κάλυψη πιθανών αναγκών. Στις περισσότερες χώρες, αλλά και στην χώρα μας, δεν υπάρχει συνεχής και συστηματική καταγραφή της εμβολιαστικής κάλυψης του πληθυσμού. Τα απαραίτητα δεδομένα με τα ποσοστά των εμβολιασμένων παιδιών και ενηλίκων προέρχονται μόνο είτε από δημόσιους φορείς είτε από κατά τόπους μελέτες που έχουν τον χαρακτήρα αδρής προσέγγισης. Εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες συστηματικές ετήσιες μελέτες εμβολιασμών, οι δείκτες επιδημιολογικής επιτήρησης δεν μπορούν να δώσουν ασφαλή δεδομένα για την κάλυψη, που προσφέρει το νέο HPV εμβόλιο (Γαβανά κ.ά.,2005; Τριανταφυλλίδου, 2016).

➤ *Οι αντιλήψεις και στάσεις των επαγγελματιών υγείας*

Οι αντιλήψεις και οι στάσεις των επαγγελματιών υγείας ως προς την εφαρμογή του HPV-εμβολιασμού, έχουν αναφερθεί ως σημαντικοί παράγοντες που επιδρούν στην κατάσταση του εμβολιασμού. Αρκετές μάλιστα μελέτες επισημαίνουν το πόσο καθοριστικής σημασίας είναι η στάση των γιατρών στην διαμόρφωση του επιπέδου της εμβολιαστικής κάλυψης. Άλλες μελέτες αναφέρουν ότι η σχέση εμπιστοσύνης που αναπτύσσεται μεταξύ του επαγγελματία υγείας και των μελών της οικογένειας είναι αυτή που παίζει εξέχοντα ρόλο, καθώς η απόφαση των γονέων να εμβολιάσουν ή όχι τα παιδιά τους, επηρεάζεται άμεσα από τον γιατρό ή τον επαγγελματία υγείας. Τα αποτελέσματα άλλωστε από πρόσφατη πανευρωπαϊκή μελέτη φανερώνουν ότι οι επαγγελματίες υγείας αποτελούν την πιο σημαντική πηγή ενημέρωσης για τους γονείς σε ότι αφορά τον εμβολιασμό. Αυτά τα δεδομένα είναι πολύ σημαντικά, γιατί οι στάσεις και οι αντιλήψεις όλων των παραπάνω μπορούν να μεταβληθούν πολύ πιο εύκολα από τους κοινωνικό-οικονομικούς παράγοντες (Ντάνης, 2013).

➤ *Οι ελλειπείς γνώσεις των επαγγελματιών υγείας*

Οι προκαταλήψεις αλλά κυρίως η ελλιπής πληροφόρηση αποτελούν τους σημαντικότερους παράγοντες αντεμβολιασμού εναντίον του HPV-ιού. Οι παρεμβάσεις στο θέμα της ενημέρωσης πρέπει να αποσκοπούν στην άρση αυτών των προκαταλήψεων και προβληματισμών. Δυστυχώς όμως –όπως έχει αποδειχτεί μέχρι σήμερα- οι γνώσεις των περισσότερων επαγγελματιών υγείας πάνω στο ζήτημα του HPV-εμβολιασμού είναι ελλειπείς και περιορισμένες. Συνεπώς για να διασφαλιστεί η έγκαιρη πληροφόρηση του κοινού, απαιτείται η συνεχής εκπαίδευση του εμπλεκόμενου στους εμβολιασμούς προσωπικού υγείας (Ντάνης, 2013; Τριανταφυλλίδου, 2016).

### **3. Παράγοντες που συνδέονται με την ενημέρωση και πληροφόρηση**

Οι ραγδαίες μεταβολές που σημειώθηκαν ιδίως τις τελευταίες δεκαετίες στους τομείς της επικοινωνίας και της πληροφόρησης -κυρίως λόγω της εκτεταμένης χρήσης του Διαδικτύου- είχαν θετικές και αρνητικές συνέπειες στις απόψεις ως προς την εφαρμογή του εμβολιασμού. Πλέον ένας μεγάλος όγκος πληροφοριών είναι εύκολα διαθέσιμος και προσβάσιμος στον μέσο πολίτη. Παράλληλα όμως όσο αυξάνεται η διαθεσιμότητα των πληροφοριών μέσω διαφόρων πηγών αυξάνεται σημαντικά και η πιθανότητα παραπληροφόρησης του κοινού (Ντάνης, 2013).

➤ *Η πλημμελής ενημέρωση του κοινού*

Στο πολύ σοβαρό και ευαίσθητο ζήτημα της σεξουαλικής αγωγής, καθοριστικής σημασίας ρόλο παίζει η επικοινωνία μεταξύ του επαγγελματία υγείας και των μελών της οικογένειας και η σχέση εμπιστοσύνης που αναπτύσσεται μεταξύ τους. Έχει λοιπόν παρατηρηθεί ότι η εκστρατεία ενημέρωσης των γονέων, βελτιώνει με ουσιαστικό τρόπο τις γνώσεις τους για τον HPV-ιό, αν και δεν μεταβάλλει απαραίτητα την άποψη τους και κατά συνέπεια την στάση τους απέναντι στην πρακτική του εμβολιασμού. Συνεπώς οι παρεμβάσεις στο θέμα της ενημέρωσης θα πρέπει να στοχεύουν στην άρση των οποιαδήποτε προκαταλήψεων και εμποδίων στην εφαρμογή του εμβολιασμού (Υφαντή κ.ά., 2013).

### **4. Παράγοντες που συνδέονται με τις γνώσεις και τις στάσεις των γονέων**

Οι περισσότερες έρευνες υποδεικνύουν ότι οι αρνητικές στάσεις και αντιλήψεις των γονέων ως προς τα HPV-εμβόλια, αποτελούν τον κυριότερο παράγοντα για τον μη εμβολιασμό των ανήλικων παιδιών τους. Οι συμπεριφορές λοιπόν που συνδέονται με τα χαμηλά επίπεδα εμβολιαστικής κάλυψης ενάντια στον HPV-ιό είναι (Ντάνης, 2013) :

➤ *Ο φόβος για τις πιθανές παρενέργειες των εμβολίων ιδίως στα νεαρά κορίτσια και η πεποίθηση ότι τα εμβόλια δεν έχουν να προσφέρουν τίποτα στα νεαρά αγόρια.*

Η ανησυχία των γονέων σχετικά με την ασφάλεια των νέων εμβολίων αποτελεί έναν από τους βασικότερους λόγους για τον μη εμβολιασμό των εφήβων. Τις τελευταίες δεκαετίες, από την στιγμή δηλαδή που μειώθηκε αισθητά η συχνότητα εμφάνισης κάποιων συγκεκριμένων λοιμωδών νοσημάτων που προλαμβάνονται μέσω του εμβολιασμού, αυξήθηκαν παράλληλα και οι φόβοι και οι επιφυλάξεις για την ασφάλεια των εμβολίων (Βαρελά & Σαρίδη, 2014; Ντάνης, 2013).

➤ *Η πεποίθηση ότι τα εμβόλια είναι αναποτελεσματικά ή η προστασία που προσφέρουν είναι περιορισμένη.*

Οι κλινικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν σε έφηβες και σε νεαρής ηλικίας γυναίκες (από 9-26 ετών ) έδειξαν ότι η αποτελεσματικότητα τους στην πρόληψη ανάπτυξης ενδοεπιθηλιακών προκαρκινικών αλλοιώσεων και διηθητικού τραχηλικού καρκίνου άγγιξε το 100%. Ειδικότερα οι κλινικές μελέτες του τετραδύναμου εμβολίου απέδειξαν την πολύ υψηλή αποτελεσματικότητα του στην πρόληψη των προκαρκινικών αλλοιώσεων του αιδοίου, του κόλπου και των οξυτενών κονδυλωμάτων.

➤ *Η πεποίθηση ότι δεν υπάρχει επιδημία καρκίνου του τραχήλου*

Ακόμη και στις ανεπτυγμένες χώρες το αυξημένο κόστος νοσηλείας, η νοσηρότητα αλλά κυρίως η θνησιμότητα είναι τόσο σημαντικά, ώστε να δικαιολογήσουν την ανάγκη για την εξεύρεση αποτελεσματικών λύσεων. Παρότι η θνησιμότητα από παιδιατρικούς καρκίνους είναι αναλόγως εξαιρετικά χαμηλή, τα περισσότερα κράτη θα υιοθετούσαν άμεσα ένα αποδεδειγμένο αποτελεσματικό μέτρο πρόληψης, το οποίο θα μείωνε αισθητά τους θανάτους από καρκίνο στην παιδική ηλικία. Η θνησιμότητα και το υψηλό κόστος διάγνωσης και νοσηλείας αποτελούν σε κάθε περίπτωση αρκετά σημαντικούς λόγους για την εφαρμογή του HPV-εμβολιασμού (Franco, 2008).

#### **4.5. Συστάσεις για την βελτίωση των ποσοστών HPV-εμβολιασμού**

Στο πεδίο της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας, η εφαρμογή του προληπτικού εμβολιασμού νεαρών κοριτσιών ηλικίας 9-15 ετών, ιδανικά πριν από την έναρξη των σεξουαλικών επαφών, αποτελεί μια από τις πιο αποτελεσματικές στρατηγικές πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, που εφαρμόζονται διεθνώς. Ο εμβολιασμός για την προφύλαξη από συγκεκριμένους γονότυπους του HPV εφαρμόστηκε για πρώτη φορά στις Η.Π.Α. τον Ιούνιο του 2006 μετά από έγκριση της υπεύθυνης Επιτροπής Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) και από εκεί σταδιακά επεκτάθηκε και στις υπόλοιπες χώρες. Μέχρι σήμερα, δύο είδη εμβολίων είναι εμπορικά διαθέσιμα στα περισσότερα κράτη: το πρώτο είναι το τετραδύναμο εμβόλιο Gardasil, το οποίο και προφυλάσσει από την μόλυνση από τους HPV 6,11, 16 και 18 και το δεύτερο εμβόλιο είναι το διδύναμο Cervarix, το οποίο προφυλάσσει από τους HPV 16 και 18.

Παρά λοιπόν την αποδεδειγμένη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των HPV εμβολίων, εξακολουθεί να επικρατεί ακόμη διεθνώς μια γενικότερη επιφύλαξη και προκατάληψη απέναντι σε αυτήν τη νέα δυνατότητα πρόληψης. Σε παγκόσμια κλίμακα, μέχρι στιγμής τουλάχιστον 70 κράτη (35% όλων των κρατών διεθνώς) έχουν εντάξει επισήμως τα δύο νέα εμβόλια στα εθνικά προγράμματα εμβολιασμού τους, είτε σε τοπικό είτε σε εθνικό επίπεδο. Δυστυχώς όμως τα ποσοστά εμβολιαστικής κάλυψης παραμένουν και πάλι εξαιρετικά χαμηλά. Υπολογίζεται μάλιστα ότι στο διάστημα 2006-2014, μόλις το 1,4% του συνολικού γυναικείου πληθυσμού ηλικίας 10-20 ετών, έλαβε τις 3 προβλεπόμενες δόσεις, ολοκληρώνοντας με επιτυχία το πρόγραμμα εμβολιασμού (Bloem & Ogbuanu, 2017).

Παράλληλα οι χώρες με υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης τραχηλικού καρκίνου και γεννητικών κονδυλωμάτων ήταν αυτές, όπου υπήρχε η μικρότερη πιθανότητα να εντάξουν το HPV-εμβόλιο στα προγράμματα εμβολιασμού τους: μέχρι τον Ιούνιο του 2016 το 71% των χωρών με υψηλό κατά κεφαλήν εισόδημα, το 35 % των χωρών με μεσαίο εισόδημα και μόλις το 6% των χωρών με πολύ χαμηλό εισόδημα ενέκριναν την εφαρμογή των δύο νέων εμβολίων. Συνεπώς, ενώ τα περισσότερα περιστατικά της HPV-λοιμώξεως (σε ποσοστό μάλιστα 90%), εμφανίζονται κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες, μόνο στις οικονομικά ισχυρές χώρες υπάρχει η πιθανότητα ο γυναικείος



πληθυσμός να εμβολιαστεί συστηματικά εναντίον του HPV-ιού ) (Bloem & Ogbuanu, 2017).

Σύμφωνα μάλιστα με εκτιμήσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού υγείας (Π.Ο.Υ), η αναλογία των εφήβων όπου κατοικούν σε χώρες με πρόσβαση σε δημόσια χρηματοδοτούμενα προγράμματα HPV-εμβολιασμού διαφέρει αισθητά σε κάθε περιοχή. Μόνο στις Η.Π.Α και στην Ευρώπη, η πλειοψηφία των εφήβων έχει την δυνατότητα να εμβολιαστεί δωρεάν εναντίον του ιού (σε ποσοστό 82% στις Η.Π.Α και σε 62% στην Ευρώπη). Το ποσοστό αυτό αγγίζει σε άλλες περιοχές μόλις το 10%. Όσον αφορά τώρα την πρόσβαση στον εμβολιασμό και άλλων πληθυσμιακών ομάδων: από τις συνολικά 70 χώρες που αποδεδειγμένα εισήγαγαν την εφαρμογή του HPV-εμβολιασμού μέχρι το τέλος του 2016, οι 8 από αυτές ενέκριναν και τον εμβολιασμό των νεαρών αγοριών παράλληλα με αυτόν των νεαρών κοριτσιών (χώρες όπως η Αυστραλία, η Αυστρία, τα νησιά Μπαρμπάντος, η Βραζιλία, ο Καναδάς, η Ιταλία, Ελβετία και οι Η.Π.Α) (Bloem & Ogbuanu, 2017).

Συστάσεις που εκδόθηκαν πρόσφατα από τον Π.Ο.Υ. δίνουν προτεραιότητα στον εμβολιασμό των νεαρών κοριτσιών, προκειμένου να περιοριστεί η συχνότητα εμφάνισης του τραχηλικού καρκίνου. Οι συστάσεις αυτές βασίστηκαν σε στατιστικά δεδομένα που υποδεικνύουν ότι για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι οικονομικά πιο αποδοτική, η επίτευξη υψηλών ποσοστών εμβολιαστικής κάλυψης στις νεαρές έφηβες από ότι η επίτευξη χαμηλών ποσοστών εμβολιασμού ταυτοχρόνως και στα δύο φύλα. Παρ' όλα αυτά η απόφαση για την εφαρμογή του HPV-εμβολιασμού πρέπει να ληφθεί σε εθνικό επίπεδο και να βασιστεί σε παράγοντες όπως επίπεδα νοσηρότητας και θνησιμότητας, μοτίβα σεξουαλικής συμπεριφοράς, θέματα ισότητας, οικονομική αποδοτικότητα και προσβασιμότητα στον εμβολιασμό.

Συνεπώς, προκειμένου να επιτευχθεί μια σημαντική μείωση στα περιστατικά που οφείλονται στον HPV-ιό, απαιτείται η εφαρμογή εμπεριστατωμένων προγραμμάτων πρόληψης . Αυτά τα ολοκληρωμένα προγράμματα πρόληψης πρέπει συνοπτικά να συνδυάζουν τα εξής:

α. Οργανωμένα προγράμματα μαζικού προσυμπτωματικού ελέγχου, που να λαμβάνουν υπόψη τους τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του πληθυσμού στον οποίο και απευθύνονται και εστιάζουν συνεχώς στην βελτίωση των παρεχόμενων υπηρεσιών.

β. Προγράμματα εμβολιασμού εναντίον του HPV-ιού, με επίτευξη υψηλών ποσοστών εμβολιαστικής κάλυψης, που να διασφαλίζουν ειδικότερα:

- την αναλυτική καταγραφή των ποσοστών εμβολιασμού σε κάθε περιοχή.
- την καταγραφή των ιατρικών εμβολιασμού ελεύθερης πρόσβασης.
- την εκτίμηση της λειτουργικότητάς τους.
- την επιμόρφωση και επανεκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας για τα σχήματα των εμβολιασμών
- και την πληροφόρηση του πληθυσμού για την αναγκαιότητα εφαρμογής του HPV-εμβολιασμού).

γ.Κοινά μητρώα καταγραφής εμβολιασμών και εφαρμογής προληπτικών ελέγχων, που θα επιτρέπουν μελλοντικά στα προγράμματα screening να ερμηνεύσουν τον βαθμό αποτελεσματικότητας των νέων εμβολίων (Τριανταφυλλίδου, 2016; Bonanni et al,2011).

Συμπερασματικά ένα καλά δομημένο και οργανωμένο πρόγραμμα, το οποίο συνδυάζει όλα τα παραπάνω χαρακτηριστικά, είναι σχεδόν βέβαιο ότι μπορεί να εντοπίσει οποιοδήποτε νέο περιστατικό τραχηλικού καρκίνου σε πολύ πρώιμο στάδιο. Προκειμένου λοιπόν να εφαρμοσθεί ένα τέτοιου είδους πρόγραμμα, είναι ζωτικής σημασίας να θέσουμε ως προτεραιότητα το ζήτημα της πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε σύγκριση με άλλα ζητήματα του τομέα της Δημόσιας Υγείας (Bonanni et al,2011

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ

### «Η δεκαετής εφαρμογή του HPV-εμβολιασμού»

#### 5.1. Η εμβολιαστική κάλυψη κατά του HPV- ιού: ορισμός, προδιαγραφές και προϋποθέσεις

Η επιτήρηση των λοιμωδών νοσημάτων που προλαμβάνονται με τον εμβολιασμό καθορίζεται σε πολύ μεγάλο βαθμό από την διατήρηση υψηλών επιπέδων εμβολιαστικής κάλυψης. Ως εμβολιαστική κάλυψη ορίζεται το ποσοστό εκείνο του ενός συγκεκριμένου πληθυσμού, που έχει ολοκληρώσει με επιτυχία την προγραμματισμένη σειρά εμβολιασμών. Η ακριβής καταγραφή του εμβολιαστικού επίπεδου είναι καθοριστικής σημασίας, διότι λειτουργεί ως δείκτης που αποτυπώνει όχι μόνο την κατάσταση της υγείας ενός συγκεκριμένου πληθυσμού, αλλά και το συνολικό επίπεδο των προσφερόμενων υπηρεσιών στον τομέα της Δημόσιας Υγείας (Ντάνης, 2013; Gertig et al., 2011).

Το επίπεδο της ανοσοποίησης ενός πληθυσμού, μπορεί να αξιολογηθεί:

- Έμμεσα, με τον ακριβή προσδιορισμό της εμβολιαστικής κάλυψης ( δηλαδή με το ποσοστό του εμβολιασμένου πληθυσμού/ σύνολο πληθυσμού) ή
- Άμεσα, με τον υπολογισμό της ανοσιακής κατάστασης του πληθυσμού-στόχου.

Στα περισσότερα ανεπτυγμένα κράτη, γίνεται συστηματική παρακολούθηση σε εθνικό επίπεδο της κατάστασης εμβολιασμού του πληθυσμού (αλλά πρωτίστως του παιδικού πληθυσμού), ώστε να διευκολυνθεί ο σχεδιασμός και η εφαρμογή της καλύτερης εμβολιαστικής πολιτικής και ταυτόχρονα να μειωθεί η πιθανότητα εμφάνισης επιδημικών εξάρσεων. Κάθε ανεπτυγμένο κράτος μάλιστα, ανάλογα με το επίπεδο οργάνωσης των υγειονομικών υπηρεσιών του αλλά και με την δυνατότητα του να διατηρεί εξειδικευμένα μητρώα εμβολιασμού, υιοθετεί διαφορετικές μεθόδους για την καταγραφή του εμβολιαστικού επιπέδου του πληθυσμού του (Ντάνης, 2013).

Αυτές οι μέθοδοι καταγραφής είναι οι ακόλουθες:

α. *Η τήρηση εθνικών μητρώων εμβολιασμού* (immunization registries) όπου καταγράφονται αναλυτικά οι εμβολιασμοί που διενεργούνται από όλους τους επαγγελματίες υγείας και δίνουν την δυνατότητα για την εκτίμηση του επιπέδου εμβολιασμού σε τακτά χρονικά διαστήματα και σε συγκεκριμένες ηλικίες, που αποτελούν και τον βασικό στόχο των προγραμμάτων εμβολιασμού. Τέτοιου είδους μητρώα χρησιμοποιούνται για τις ανάγκες επιτήρησης και μελέτης της εμβολιαστικής κάλυψης συγκεκριμένων πληθυσμών στην Δανία, Ιρλανδία, Νορβηγία, Ηνωμένο Βασίλειο και στην Ωκεανία (Ντάνης, 2013).

β. *Η χρήση της λεγόμενης “ διοικητικής μεθόδου”* (administrative method), όπου καταγράφονται αναλυτικά οι εμβολιασμοί που διενεργήθηκαν από τους φορείς που έχουν την δυνατότητα να τους εφαρμόσουν (για παράδειγμα σε εξειδικευμένα κέντρα εμβολιασμού). Αυτή η μέθοδος εφαρμόζεται κυρίως σε αναπτυσσόμενες χώρες όπου δεν διαθέτουν και τόσο αποτελεσματικά συστήματα παροχής υγειονομικών υπηρεσιών (Ντάνης, 2013).

γ. *Η εφαρμογή ειδικών πληθυσμιακών μελετών* για τον προσδιορισμό της εμβολιαστικής κάλυψης. Συνήθως διενεργούνται ανά τακτά χρονικά διαστήματα σε συγκεκριμένες

ηλικιακές ομάδες, με διαφορετικό ωστόσο κάθε φορά τρόπο προσέγγισης προς την πηγή των πληροφοριών (για παράδειγμα μέσω τηλεφωνικών συνεντεύξεων) (Ντάνης, 2013).

Σε ότι αφορά τώρα την εμβολιαστική κάλυψη εναντίον του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων, οι περισσότεροι επιδημιολόγοι εκτιμούν ότι σημαντική μείωση στην επίπτωση των HPV-σχετιζόμενων λοιμώξεων μπορεί να επέλθει μόνο εάν εμβολιαστική κάλυψη ξεπεράσει το 80% στο σύνολο του πληθυσμού-στόχου. Η επίτευξη ωστόσο ενός τόσο υψηλού ποσοστού ανοσοποίησης -ακόμη μόνο και σε συγκεκριμένες πληθυσμιακές ομάδες- αποδεικνύεται μια εξαιρετικά δύσκολη υπόθεση για τους αρμόδιους φορείς, οι οποίοι είναι αυτοί που στην πράξη επωμίζονται την εφαρμογή των προγραμμάτων εμβολιασμού. Άλλωστε στην κατηγορία των μεγαλύτερων ηλικιακά εφήβων –που αποτελεί όπως προείπαμε και τον βασικό στόχο του συγκεκριμένου προγράμματος εμβολιασμού- ο δείκτης της εμβολιαστικής κάλυψης δεν παρέχει μια ακριβή, μα προπάντων μια αξιόπιστη εικόνα για το ποσοστό εκείνο του πληθυσμού, που όντως προφυλάσσεται ενάντια στον HPV-ιό. Είναι εξάλλου πολύ πιθανόν, έφηβες με πρόωρη έναρξη των σεξουαλικών επαφών να έχουν εκτεθεί ήδη σε κάποια στελέχη του ιού, γεγονός που αναιρεί την αξία του προφυλακτικού εμβολιασμού (Gertig et al., 2011).

Παράλληλα τα διάφορα προγράμματα μαζικού προσυμπτωματικού ελέγχου στις χώρες που εφαρμόζουν τον εμβολιασμό, πρέπει να βρίσκονται σε μία διαδικασία αναθεώρησης, εφόσον υπάρχει ένας γενικότερος προβληματισμός σχετικά με την ευαισθησία τους (ως μέθοδοι διάγνωσης) και με την συχνότητα εφαρμογής τους. Ίσως στο άμεσο μέλλον τα συμπεράσματα που θα προκύψουν από την εφαρμογή του HPV-εμβολιασμού σε διαφορετικής ηλικίας πληθυσμιακές ομάδες να συμβάλλουν σημαντικά στον σχεδιασμό μιας νέας και πιο αποτελεσματικής στρατηγικής προσυμπτωματικού ελέγχου, απόλυτα προσαρμοσμένης στις νέες συνθήκες και δεδομένα. Σε κάθε περίπτωση ωστόσο σχεδιασμός ενός πολύ εξειδικευμένου προγράμματος προληπτικού ελέγχου, που θα ανταποκρίνεται πλήρως στις ιδιαίτερες ανάγκες του κάθε ατόμου, θα ήταν πολύ δύσκολο να υλοποιηθεί ακόμα και σε χώρες με καλά οργανωμένες μονάδες υγειονομικής περίθαλψης. Ένα τέτοιο πρόγραμμα άλλωστε θα απαιτούσε συνεχώς πρόσβαση στον ιατρικό φάκελο του κάθε ατόμου, κάτι όπου είναι πραγματικά ανέφικτο να εφαρμοσθεί στην πράξη (Gertig et al., 2011).

Υπάρχουν λοιπόν αρκετές προϋποθέσεις για τον υπολογισμό της εμβολιαστικής κάλυψης σε ότι αφορά τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων. Σε ένα πρώτο στάδιο, πρέπει να καταγραφεί αναλυτικά ο πληθυσμός-στόχος, με παρονομαστή όλες τις γυναίκες που ανήκουν στην συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα στο σύνολο του γενικού πληθυσμού. Η ακριβής ωστόσο καταγραφή αυτού του παρονομαστή, ακόμα και στις ανεπτυγμένες οικονομικά χώρες μπορεί να καταστεί προβληματική, καθώς βασίζεται σε δεδομένα από γενικές απογραφές του πληθυσμού. Εξάιρεση αποτελούν όλες εκείνες οι χώρες, όπου ο κάθε πολίτης διαθέτει έναν αποκλειστικό κωδικό για την συγκέντρωση ενός εκτεταμένου φάσματος χρήσιμων για τις αρμόδιες υπηρεσίες πληροφοριών (όπως για παράδειγμα στις Σκανδιναβικές χώρες) (Gertig et al., 2011).

Γενικά οι δείκτες εμβολιαστικής κάλυψης θα πρέπει να ταξινομούνται με βάση την ηλικία, ιδίως στις περιπτώσεις όπου έχει εφαρμοσθεί ένα ευρύ πρόγραμμα catch-up. Στην Αυστραλία για παράδειγμα –την πρώτη χώρα που ουσιαστικά εφάρμοσε ένα ολοκληρωμένο πρόγραμμα HPV εμβολιασμού- οι δείκτες εμβολιαστικής κάλυψης υπολογίζονται και παρουσιάζονται ανά έτος, για όλες τις γυναίκες που πληρούν τις προϋποθέσεις για να συμμετάσχουν στο πρόγραμμα (γυναίκες ηλικίας 12-26 ετών μέχρι

το 2007 και 12-13 ετών για κάθε έτος μετέπειτα). Στην περίπτωση όπου το εμβόλιο διανέμεται μέσω των σχολικών μονάδων, παρονομαστή σε αυτό το κλάσμα υπολογισμού μπορεί να αποτελέσουν όλα τα άτομα που ήδη φοιτούν και που ανήκουν στον πληθυσμό-στόχο. Βέβαια σε κάθε περίπτωση πρέπει να επισημανθεί ότι οι παρονομαστές αυτοί, είναι σχεδόν βέβαιο ότι θα μεταβληθούν σημαντικά κατά την διάρκεια του σχολικού έτους. Το ποσοστό των παιδιών που φοιτούν σε σχολικές μονάδες διαφέρει σημαντικά στην κάθε χώρα όπως φυσικά και η ηλικία αποφοίτησης. Είναι λοιπόν πολύ πιθανόν τα δεδομένα που θα προκύψουν από την εφαρμογή του HPV-εμβολιασμού στις σχολικές μονάδες να παρέχουν ίσως μια στρεβλή εικόνα της εμβολιαστικής κάλυψης του πληθυσμού –στόχου, (Gertig et al., 2011).

Από την άλλη πλευρά ο αριθμητής που χρησιμοποιείται για να υπολογισθεί η εμβολιαστική κάλυψη είναι πρακτικά ο αριθμός των γυναικών που ανήκουν στον πληθυσμό-στόχο και στις οποίες έχουν χορηγηθεί οι 3 δόσεις που περιλαμβάνονται και τυπικά στο πρόγραμμα. Αν και σύμφωνα με πρόσφατες εκτιμήσεις των ειδικών, δύο δόσεις του τετραδύναμου Gardasil αρκούν για να προκαλέσουν μια σημαντική ανοσολογική απόκριση του οργανισμού, ο εμβολιασμός θεωρείται ότι έχει ολοκληρωθεί μόνο όταν έχουν χορηγηθεί και οι 3 προβλεπόμενες δόσεις. Ο καταλληλότερος λοιπόν αριθμητής, για την εκτίμηση της εμβολιαστικής κάλυψης είναι αυτός που καταδεικνύει με τον πιο άμεσο τρόπο τον αριθμό των ατόμων που προστατεύονται από το χορηγούμενο εμβόλιο, χωρίς να απαιτείται η εφαρμογή επαναληπτικών δόσεων. Πρέπει να επισημανθεί ωστόσο ότι η χρήση πληροφοριών σχετικά με την διαθεσιμότητα των HPV-εμβολίων, ως δείκτης αξιολόγησης του εμβολιαστικού επιπέδου, δεν ενδείκνυται. Παρόλο που η αξιοποίηση δεδομένων από τους προμηθευτές που διανέμουν τα εμβόλια, είναι μια άμεσα διαθέσιμη και εύκολη λύση, σε καμία περίπτωση δεν υπολογίζει το μέγεθος της πιθανής σπατάλης των εμβολίων, όπως και τα λάθη που μπορεί να προκύψουν στην εκτίμηση του κλάσματος υπολογισμού (δηλαδή στον υπολογισμό του αριθμού των ολοκληρωμένων εμβολιασμών) (Ντάνης, 2013; Gertig et al., 2011).

Συμπερασματικά η τήρηση μητρώων ανοσοποίησης αποτελεί ίσως την πιο αποτελεσματική και αξιόπιστη μέθοδο παρακολούθησης της εμβολιαστικής κάλυψης του πληθυσμού ενάντια στον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων. Η έννοια βέβαια της συγκρότησης αναλυτικών μητρώων εμβολιαστικής κάλυψης δεν είναι νέα. Πολλά κράτη, αντιλαμβανόμενα τα σημαντικά οφέλη της εφαρμογής τους, έχουν επιχειρήσει ήδη να συγκροτήσουν βάσεις με δεδομένα που αφορούν τον εμβολιασμό. Ωστόσο αυτά τα μητρώα στις περισσότερες περιπτώσεις, έχουν σχεδιαστεί με τέτοιο τρόπο ώστε να εξυπηρετούν κατά κύριο λόγο τις ανάγκες του παιδικού πληθυσμού, χωρίς να είναι σε θέση να “φιλοξενήσουν” επιπλέον δεδομένα από άλλες πληθυσμιακές ομάδες (όπως για παράδειγμα αυτή των εφήβων), είτε λόγω των διαφορετικών μηχανισμών στις διαδικασίες χορήγησης των εμβολίων είτε λόγω της διαφορετικής ηλικίας των πληθυσμών-στόχων. Παρ’ όλα αυτά ένα αναλυτικό μητρώο εμβολιαστικής κάλυψης, αποδεικνύεται πως σε κάθε περίπτωση αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο τόσο διαχείρισης όσο και επιτήρησης του εμβολιαστικού επιπέδου. Ως εργαλείο “διαχείρισης” συμβάλλει στην σωστή προμήθεια και διάθεση των εμβολίων, ενώ ως εργαλείο “ επιτήρησης” συμβάλλει στην παρακολούθηση της εφαρμογής, στην αξιολόγηση και στην αναπροσαρμογή ανά τακτά χρονικά διαστήματα των στρατηγικών εμβολιασμού του κάθε κράτους (Ντάνης, 2013; Παππαγιάννης, 2014; Gertig et al., 2011).

## 5.2. Παγκόσμια αποτελέσματα από την δεκαετή εφαρμογή του HPV-εμβολιασμού (2006-2014)

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο τέταρτος πιο συχνός καρκίνος στον γυναικείο πληθυσμό σε παγκόσμια κλίμακα και ο συχνότερος στις αναπτυσσόμενες χώρες. Στις ανεπτυγμένες χώρες είναι ο πέμπτος σε συχνότητα καρκίνος και συνήθως εντοπίζεται μεταξύ γυναικών χαμηλότερου κοινωνικού-οικονομικού επίπεδου, ιδίως ως απόρροια της περιθωριοποίησης των κοινωνικών αυτών ομάδων από τους προσυμπτωματικούς ελέγχους. Σύμφωνα μάλιστα με εκτιμήσεις του Π.Ο.Υ. κάθε χρόνο σημειώνονται περίπου 530.000 νέα περιστατικά διηθητικού καρκίνου και 270.000 θάνατοι, που οφείλονται στην συγκεκριμένη νόσο ( Bosch,1999; Ginsburg, 2016).

Σε ότι αφορά τώρα τα δύο νέα πολυδύναμα HPV-εμβόλια ήδη από την επίσημη έγκριση της κυκλοφορίας τους το 2006, έχουν προοδευτικά ενταχθεί στα εμβολιαστικά προγράμματα των περισσότερων χωρών, στοχεύοντας κυρίως στον εμβολιασμό νεαρών κοριτσιών ηλικίας 10-14 ετών (Bruni et al.,2016).

Σύμφωνα λοιπόν με πρόσφατη μελέτη των Bruni et al. (2016) από τον Ιούνιο του 2006 έως τον Οκτώβριο του 2014, 64 κράτη σε εθνικό επίπεδο, 4 χώρες σε τοπικό επίπεδο και 12 υπερπόντιες χώρες, έθεσαν σε εφαρμογή προγράμματα εμβολιασμού εναντίον του HPV-ιού. Στα 42 από τα συνολικά 62 προγράμματα για τα οποία υπάρχουν διαθέσιμα στατιστικά δεδομένα, τα εμβόλια χορηγήθηκαν πρωτίστως μέσω των σχολικών μονάδων, και δευτερευόντως μέσω των κέντρων υγείας ή άλλων μονάδων της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας, με στόχο την ευρύτερη εμβολιαστική κάλυψη του πληθυσμού. Το 2014 τουλάχιστον 20 κράτη ενέκριναν την εφαρμογή ενός προγράμματος HPV-εμβολιασμού δύο δόσεων σε κορίτσια ηλικίας μικρότερης αυτής των 15 ετών, σύμφωνα πάντα με τις συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ), ενώ άλλα κράτη όπως ο Καναδάς, το Μεξικό και η Ελβετία είχαν ήδη αποδεχτεί την εφαρμογή εναλλακτικών προγραμμάτων εμβολιασμού με την χορήγηση 3 δόσεων (Bruni et al., 2016).

Υπολογίζεται ότι περίπου 118 εκατομμύρια γυναίκες σε παγκόσμιο επίπεδο αποτέλεσαν τον βασικό στόχο των προγραμμάτων του HPV-εμβολιασμού στο χρονικό διάστημα 2006-2014: 62 εκατομμύρια νεαρές έφηβες “ως πληθυσμός στόχος”, 12,5 εκατομμύρια νεαρές γυναίκες ηλικίας 15-26 ετών για εμβολιασμό με οργανωμένο catch-up πρόγραμμα και 43 εκατομμύρια νεαρές γυναίκες με ευκαιριακό catch-up πρόγραμμα. Αυτά τα ποσοστά αντιπροσωπεύουν σε παγκόσμια κλίμακα το 3-5% του γυναικείου πληθυσμού, το 8,5% των νεαρών γυναικών ηλικίας 15-26 ετών και το 11,9% νεαρών κοριτσιών ηλικίας 10-14 ετών (Bruni et al., 2016).

Στην πράξη εκτιμάται ότι συνολικά 47 εκατομμύρια γυναίκες διεθνώς εμβολιάστηκαν εναντίον του HPV-ιού (95 %) μέχρι το 2015 μέσω των προγραμμάτων ανοσοποίησης που οργανώθηκαν (με 3 δόσεις). Αυτό το ποσοστό αντιπροσωπεύει το 1,4% του συνολικού γυναικείου πληθυσμού και το 6,1% των εφήβων και των νεαρών γυναικών ηλικίας 10-20 ετών. Σε παγκόσμια κλίμακα η εμβολιαστική κάλυψη των 118 εκατομμυρίων γυναικών που αποτέλεσαν και τον πληθυσμό-στόχο του HPV-εμβολιασμού κυμάνθηκε μόλις στο 39,7% , αν και προοδευτικά αυξήθηκε στο 54,9% μέσα από την εφαρμογή προγραμμάτων catch-up (catch-up και ευκαιριακό catch-up). Παράλληλα 12 εκατομμύρια επιπλέον γυναίκες έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση του εμβολίου, αυξάνοντας τον συνολικό πληθυσμό των εμβολιασθέντων ατόμων κατά προσέγγιση στα 57 εκατομμύρια άτομα (Bruni et al., 2016).

Τα υψηλότερα ποσοστά εμβολιαστικής κάλυψης επιτεύχθηκαν στις χώρες υψηλού και μεσαίου εισοδήματος (ανάμεσα στις οποίες συγκαταλέγονται κυρίως πολλές χώρες της Λατινικής Αμερικής). Στις χώρες με υψηλό κατά κεφαλήν εισόδημα, μέχρι το 2014, το 32% του γυναικείου πληθυσμού ηλικίας 10-20 ετών έλαβε το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα των 3 δόσεων, ενώ το 41% έλαβε τουλάχιστον 1η δόση του εμβολίου. Σε αντίθεση με τις χώρες μεσαίου εισοδήματος (κυρίως δηλαδή χώρες της Λατινικής Αμερικής) όπου μόλις το 19% του γυναικείου πληθυσμού στόχου ολοκλήρωσε με επιτυχία το πρόγραμμα του εμβολιασμού (σε 3 δόσεις) και το 22% που έλαβε και την 1η δόση. Συνολικά μόνο 1,4 εκατομμύρια γυναίκες εμβολιάστηκαν στις πολύ χαμηλού εισοδήματος χώρες, αντιπροσωπεύοντας μόλις το 2,7% των νεαρών γυναικών στα παγκόσμια αποτελέσματα (σε σύγκριση με τις πιο ανεπτυγμένες χώρες όπου σημειώθηκε ένα ποσοστό της τάξεως του 33,6%) (Bruni et al., 2016).

Σε ότι αφορά τώρα τα ποσοστά εμβολιαστικής κάλυψης με βάση την γεωγραφική κατανομή και την ηλικία του πληθυσμού: στις περιοχές της Βόρειας Ευρώπης (Σουηδία, Φιλανδία και Δανία), στην Αυστραλία και στην Νέα Ζηλανδία, σημειώθηκαν τα υψηλότερα ποσοστά εμβολιασμού στις ηλικίες 15-19 ετών (69% στον πληθυσμό-στόχο). Στην Βόρεια Αφρική, στην Κεντρική και Νότια Αμερική σχεδόν όλα τα άτομα που εμβολιάστηκαν ήταν λίγο μικρότερης ηλικίας, από αυτήν που όριζε με τις συστάσεις ο Π.Ο.Υ. Στην Ωκεανία παρατηρήθηκαν διεθνώς τα υψηλότερα ποσοστά, καθώς εμβολιάστηκε το 17% του συνολικού γυναικείου πληθυσμού στην Αυστραλία και το 10% στην Νέα Ζηλανδία και την Μικρονησία (Bruni et al., 2016).

Συμπερασματικά, παρά τον μεγάλο αριθμό γυναικών που εμβολιαστήκαν επιτυχώς από το 2006 έως το 2014 σε παγκόσμιο επίπεδο, πολλές άλλες πληθυσμιακές ομάδες εξακολουθούν να μην έχουν πρόσβαση στα δύο νέα εμβόλια εναντίον του HPV-ιού. Είναι άλλωστε χαρακτηριστικό ότι τα προγράμματα εμβολιασμού που εφαρμόζονται μέχρι στιγμής, αφορούν μόλις το 12% των εφήβων και των νεαρών γυναικών παγκοσμίως, χωρίς να λαμβάνουν υπόψη τους τον εμβολιασμό και άλλων πληθυσμιακών ομάδων. Πολλές χώρες της Αφρικής και της Νοτιοανατολικής Ασίας, οι οποίες αντιπροσωπεύουν την πλειοψηφία του γυναικείου πληθυσμού (εφόσον είναι εξαιρετικά πυκνοκατοικημένες), αποτελούνται από ευάλωτες κοινωνικές ομάδες οι οποίες έχουν πολύ μεγάλη πιθανότητα να αναπτύξουν μελλοντικά καρκίνο του τραχήλου της μήτρας ή άλλα νοσήματα που συνδέονται άμεσα με τον HPV-ιό. Σε αυτές λοιπόν τις χώρες ο εμβολιασμός εναντίον του ιού αποτελεί την μοναδική αποτελεσματική στρατηγική για την εξασφάλιση της ανοσοποίησης του πληθυσμού. Η προσπάθεια μάλιστα που καταβάλλει το GAVI και αλλά αντίστοιχοι οργανισμοί αναμένεται να μειώσει αισθητά μέσα στα επόμενα χρόνια αυτού του είδους τις κοινωνικές ανισότητες, εξασφαλίζοντας τον εμβολιασμό και άλλων ομάδων που διατρέχουν επίσης υψηλό κίνδυνο να νοσήσουν από τον HPV-ιό (Bruni et al., 2016).

### **5.3. Το πρόγραμμα εμβολιασμού στην Ωκεανία**

Η Ωκεανία είναι μια μεγάλη σε έκταση χώρα με σχετικά μικρό πληθυσμό (ο πληθυσμός της αγγίζει περίπου ~τα 22 εκατομμύρια), το μεγαλύτερο μέρος του οποίου συγκεντρώνεται κυρίως στις παράκτιες περιοχές. Αποτελεί μια πολυπολιτισμική κοινωνία, με περισσότερο από το 27% των κατοίκων της (σύμφωνα με απογραφή του 2010) να έχει γεννηθεί εκτός των συνόρων της. Το μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού της είναι απόγονοι Ευρωπαίων και Ασιατών μεταναστών, ενώ μόλις το 2,5% άμεσοι απόγονοι των αυτοχθόνων φυλών. Η μέση ηλικία των μονίμων κατοίκων είναι κατά

προσέγγιση τα 36,9 έτη, με τα άτομα νεαρής ηλικίας (δηλαδή άτομα ηλικίας 10-24 ετών) να αποτελούν μόλις το 21% του πληθυσμού. Το 2010 μάλιστα, τον 2ο χρόνο εφαρμογής του υποχρεωτικού HPV- εμβολιασμού μέσω των σχολικών μονάδων, οι έφηβες, που στην πραγματικότητα αποτελούσαν και τον βασικό στόχο του συγκεκριμένου εμβολιαστικού προγράμματος, αντιπροσώπευαν το 3% του συνολικού πληθυσμού (Garland & Eundem, 2014; Garland et al., 2011).

Στην Ωκεανία λοιπόν, μολονότι η συχνότητα εμφάνισης των HPV-σχετιζόμενων καρκίνων είναι εξαιρετικά χαμηλή, οι προσπάθειες των υγειονομικών υπηρεσιών για την διασφάλιση της πρόληψης απέναντι στον ιό, τόσο σε πρωτογενές όσο και σε δευτερογενές επίπεδο, είναι σήμερα από τις πιο συντονισμένες και αποδοτικές παγκοσμίως.

Στο επίπεδο της δευτεροβάθμιας πρόληψης, η Ωκεανία κινήθηκε από μια ευκαιριακή σε μια πιο οργανωμένη μορφή προσέγγισης της κυτταρολογικής εξέτασης για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, ιδιαίτερα από το 1991 και μετά, μέσω ενός εξειδικευμένου προγράμματος που ονομάζεται Εθνικό Πρόγραμμα Παρακολούθησης του Καρκίνου του Τραχήλου (NCSP). Το NCSP είναι ένα ολοκληρωμένο σύστημα, το οποίο ουσιαστικά προωθεί την συστηματική εξέταση με την συμβατική τεχνική της κυτταρολογίας για τις γυναίκες από την ηλικία των 18 ετών (ή με την συμπλήρωση δύο ετών από την πρώτη έναρξη των σεξουαλικών επαφών) έως την ηλικία των 69 ετών. Το πρόγραμμα αυτό οδήγησε σε μεγάλη μείωση της συχνότητας εμφάνισης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας · από 13,2 ανά 100.000 στις αρχές της δεκαετίας του 1980 σε 6,9 ανά 100.000 τις τελευταίες δεκαετίες, όπως επίσης και σε σημαντική μείωση της θνησιμότητας από 4 σε 1,9 ανά 100.000 άτομα. Ως απόρροια λοιπόν του προγράμματος NCSP, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι πλέον ο 13ος πιο συχνός καρκίνος στις γυναίκες στην Αυστραλία, σε σύγκριση με άλλες χώρες –ιδιαίτερα με εκείνες που δεν διαθέτουν επαρκείς πόρους για τον τομέα της Δημόσιας Υγείας- και όπου ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας εξακολουθεί να είναι ο πρώτος ή ο δεύτερος συνηθέστερος καρκίνος στον γυναικείο πληθυσμό. Το NCSP βρίσκεται επί του παρόντος σε μια διαδικασία αναθεώρησης υπό το πρίσμα της επιτυχίας του προγράμματος εμβολιασμού για τον HPV ιό. Καθώς λοιπόν το εμβόλιο μειώνει σημαντικά την πιθανότητα ανάπτυξης σοβαρών τραχηλικών αλλοιώσεων, η συχνότητα εφαρμογής των κυτταρολογικών εξετάσεων αναμένεται να μειωθεί μέσα στα επόμενα χρόνια. Προβλέπεται συνεπώς ότι η Ωκεανία θα ακολουθήσει διαφορετικές συστάσεις από αυτές που ορίζει η διεθνής επιστημονική κοινότητα, εφαρμόζοντας ένα πολύ διαφορετικό πρόγραμμα στον τομέα της δευτερογενούς πρόληψης με ευρύτερα διαστήματα εφαρμογής του προσυμπτωματικού ελέγχου και ενδεχομένως με ορισμένες πιο ευαίσθητες δοκιμασίες διάγνωσης (Garland & Eundem, 2014).

Στο επίπεδο της πρωτογενούς πρόληψης, ήδη από το 2007 και μετά τις πρώτες επιτυχείς κλινικές δοκιμές, η Ωκεανία ενέκρινε την εφαρμογή, μέσω του Εθνικού Προγράμματος Ανοσοποίησης (NIP), του νέου τότε εμβολίου κατά του HPV-ιού, γνωστού και ως “εμβολίου κατά του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας”. Το συγκεκριμένο πρόγραμμα - που εξακολουθεί να εφαρμόζεται απαρέγκλιτα μέχρι σήμερα- παρείχε δωρεάν το τετραδύναμο εμβόλιο σε έφηβες ηλικίας 12 έως 13 ετών κυρίως μέσω των σχολικών μονάδων. Παράλληλα με την έναρξη αυτού του προγράμματος, πραγματοποιήθηκε μια διετής πρωτοβουλία εμβολιαστικής κάλυψης για τον HPV-ιό, η οποία ξεκίνησε τον Ιούλιο του 2007 και έληξε τον Δεκέμβριο του 2009, κατά την διάρκεια της οποίας το



εμβόλιο προσφέρθηκε σε γυναίκες ηλικίας 13-26 ετών μέσω εξειδικευμένων διαδικασιών σε κέντρα υγείας και σε σχολικές μονάδες (Garland & Eundem, 2014).

Το Εθνικό Πρόγραμμα Ανοσοποίησης είναι ουσιαστικά η διαδικασία με την οποία όλα τα συνιστώμενα εμβόλια (και ιδίως τα εμβόλια που αφορούν τον παιδικό πληθυσμό) χρηματοδοτούνται από την επίσημη εθνική κυβέρνηση. Τα παιδικά εμβόλια είναι σχεδόν επιβεβλημένο, να έχουν πραγματοποιηθεί πριν από την εγγραφή του παιδιού στην πρωτοβάθμια εκπαίδευση. Απαιτείται λοιπόν ένα αρχείο ανοσοποίησης, έτσι ώστε τα μη εμβολιασμένα παιδιά να αποκλείονται σε περίπτωση εμφάνισης μιας ασθένειας, η οποία θα μπορούσε να αποφευχθεί με την εφαρμογή του εμβολιασμού. Οι αρμόδιες μάλιστα υπηρεσίες, παρέχουν αρκετά οικονομικά κίνητρα τόσο στους γονείς όσο και στους επαγγελματίες υγείας, προκειμένου να ολοκληρώσουν τους εμβολιασμούς (Garland & Eundem, 2014).

Σε ότι αφορά όμως το HPV εμβόλιο -που απευθύνεται και σε διαφορετικής ηλικίας πληθυσμιακές ομάδες- η διαδικασία που ακολουθείται διαφέρει σημαντικά: η διανομή των HPV-εμβολίων συνήθως πραγματοποιείται μέσω των ειδικά διαμορφωμένων ομάδων σχολικής ανοσοποίησης και συντονίζεται μέσω των τοπικών ή των περιφερειακών υγειονομικών αρχών. Το εμβόλιο προσφέρεται σε όλα τα κορίτσια κατά το πρώτο έτος του γυμνασίου ή το τελευταίο έτος του δημοτικού σχολείου, σε συνδυασμό με τα υπόλοιπα εμβόλια που προβλέπονται. Συνήθως διαθέτει ξεχωριστό φυλλάδιο πληροφόρησης για τους γονείς, μαζί με το έντυπο συναίνεσης. Οι γονείς μάλιστα παρέχουν υποχρεωτικά την ενυπόγραφη συγκατάθεση τους για τον εμβολιασμό της κόρης τους. Παράλληλα όμως το πρόγραμμα παρέχει την δυνατότητα σε μια έφηβη να εμβολιαστεί ενάντια στην θέληση των γονέων της (εκτός δηλαδή των πλαισίων του σχολικού προγράμματος) εάν ο αρμόδιος επαγγελματίας υγείας δώσει και επίσημα την συγκατάθεση του, ενώ έχει και το δικαίωμα άρνησης ακόμα και στην περίπτωση που ο γονέας συναινέσει (Garland & Eundem, 2014).

Το παιδικό πρόγραμμα εμβολιασμού στην Ωκεανία, υποστηρίζεται από ένα ειδικό μητρώο παιδικής ανοσοποίησης, το οποίο πέρα από τις υπενθυμίσεις που παρέχει διαρκώς στους γονείς και στους γενικούς γιατρούς για τα συνιστώμενα εμβόλια, καταγράφει αναλυτικά τα ποσοστά της εμβολιαστικής κάλυψης μέχρι την ηλικία των 7 ετών. Από την συγκεκριμένη ηλικία και έπειτα, την παρακολούθηση των ποσοστών αναλαμβάνει ένας σχετικά νεοσυσταθείς φορέας, το NHVPR. Το NHVPR (το Εθνικό Μητρώο Προγράμματος Εμβολιασμού κατά του Ιού των Ανθρωπίνων Θηλωμάτων), το οποίο και δημιουργήθηκε το 2007 για στηρίζει αποκλειστικά τις δραστηριότητες του επίσημου προγράμματος εμβολιασμού για τον HPV-ιό, συλλέγει αναλυτικά δεδομένα σχετικά με τα HPV-εμβόλια που χορηγήθηκαν στις νεαρές γυναίκες, ώστε μελλοντικά να μπορέσει να υπάρξει μια συσχέτιση με τα αποτελέσματα των κυτταρολογικών εξετάσεων (τεστ Παπ) και τα μητρώα του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η επίσημη νομοθεσία μάλιστα προέβλεψε την διαβίβαση πληροφοριών που αφορούν τον εμβολιασμό στο NHVPR εκτός κι αν το άτομο που εμβολιάστηκε (η νεαρή γυναίκα ή ο γονέας στην περίπτωση που πρόκειται για ανήλικη) αντιταχθεί στην όλη διαδικασία. Αν και αυτό το σύστημα κοινοποίησης είναι υποχρεωτικό για τα HPV-εμβόλια που παρέχονται μέσω των σχολικών προγραμμάτων, δεν ισχύει και το ίδιο για τους εμβολιασμούς που διενεργούνται μέσω των γιατρών που ιδιωτεύουν, παρά το γεγονός ότι τους παρέχονται ισχυρά κίνητρα για να το πράξουν. Κατά συνέπεια οι εμβολιασμοί που πραγματοποιούνται σε άτομα ηλικίας >18 ετών στα πλαίσια δηλαδή του catch-up

προγράμματος, είναι πολύ πιθανόν να μην καταμετρηθούν (Garland & Eundem, 2014; Gertig et al., 2011).

Σύμφωνα λοιπόν με πρόσφατα δημοσιευμένα δεδομένα που προέρχονται από το NHVPR: το 2009, τον πρώτο χρόνο δηλαδή όπου HPV-εμβολιασμός καθιερώθηκε υποχρεωτικά στην χώρα μέσω των σχολικών μονάδων, η εμβολιαστική κάλυψη σε όλες τις ηλικιακά στρωματοποιημένες ομάδες ήταν σχετικά υψηλή. Ενδεικτικά, περίπου το 80% των νεαρών εφήβων έλαβε την 1η δόση, το 70% την 2η, ενώ μόλις το 69% έλαβε και την 3η προβλεπόμενη δόση, ολοκληρώνοντας με επιτυχία το πρόγραμμα εμβολιασμού. Το 2010, τον δεύτερο ουσιαστικά χρόνο της εφαρμογής του προγράμματος στις σχολικές μονάδες, η εμβολιαστική κάλυψη για τον πληθυσμό-στόχο κινήθηκε επίσης σε αρκετά ικανοποιητικά επίπεδα και ιδίως σε ότι αφορά την 1η και 2η δόση. Πιο συγκεκριμένα 77% για την 1η δόση, 72% για την 2η και μόλις 66% για την 3η δόση. Το 2011, τα ποσοστά εμβολιασμού και για τις 3 δόσεις σημείωσαν μια μικρή άνοδο (81% για την 1η δόση, 76% για την 2η και 71% για την 3η δόση). Το 2012, η εμβολιαστική κάλυψη αυξήθηκε σημαντικά, εφόσον ήταν τουλάχιστον κατά 5% υψηλότερη και για τις 3 δόσεις (σε 86% για την 1η, σε 83% για την 2η και σε 73% για την 3η δόση). Ενώ το 2013, τον χρόνο που ουσιαστικά ξεκίνησε η διαδικασία του HPV-εμβολιασμού και στα νεαρά αγόρια, επετεύχθη επίσης μια πολύ σημαντική αύξηση στα ποσοστά του εμβολιασμού και ιδίως σε ότι αφορά την 3η δόση (86% για την 1η δόση, 84% για την 2η δόση και περίπου 79% για την 3η δόση). Τέλος το 2014, τον τελευταίο χρόνο για τον οποίο και διαθέτουμε επίσημα δεδομένα, σημειώθηκαν τα υψηλότερα ποσοστά εμβολιασμού και για τις 3 δόσεις με 87% για την 1η δόση, 85% για την 2η δόση και με 81% για την 3η δόση (Hull et al., 2010; Hull et al., 2011; Hull et al., 2013; Hull et al., 2017).

Συμπερασματικά η εμβολιαστική κάλυψη με το HPV-εμβόλιο στην Αυστραλία, μέσα σε αυτή την δετία για την οποία και υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα, ήταν αρκετά υψηλή, εφόσον τα ποσοστά εμβολιασμού και για 3 συνιστώμενες δόσεις άγγιζαν σχεδόν το 80% στο σύνολο του πληθυσμού-στόχου (δηλαδή των εφήβων ηλικίας 12-13 ετών). Η Ωκεανία λοιπόν, μολονότι υπήρξε η πρώτη χώρα που εισήγαγε ένα οργανωμένο πρόγραμμα εμβολιασμού κατά του HPV-ιού, κατάφερε να πετύχει στην πράξη ένα από τα υψηλότερα ποσοστά συμμόρφωσης στον εμβολιασμό σε παγκόσμιο επίπεδο. Σύμφωνα μάλιστα και με μεταγενέστερες έρευνες, από το 2007 όπου και ξεκίνησε και επίσημα το Εθνικό Πρόγραμμα εμβολιασμού με το τετραδύναμο εμβόλιο Gardasil και μέσα σε διάστημα δύο μόλις ετών παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των σχετιζόμενων με τον HPV-λοιμώξεων. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε μείωση έως και 20% στην συχνότητα εμφάνισης των λοιμώξεων από τους ογκογόνους γονότυπους που περιέχονται στο πολυδύναμο εμβόλιο (δηλαδή τους γονότυπους HPV 16,18, 6 και 11) όπως και μείωση στην συχνότητα εμφάνισης των γεννητικών κονδυλωμάτων. Από τα παραπάνω στοιχεία γίνεται φανερό ότι η Ωκεανία μέσα στα επόμενα χρόνια θα χρειαστεί ίσως να ακολουθήσει ένα αναθεωρημένο πρόγραμμα μαζικού πληθυσμιακού ελέγχου, με διαφορετική ηλικία έναρξης και σίγουρα διαφορετική συχνότητα εφαρμογής (Mariani et al., 2015; Tabrizi et al., 2012).

#### **5.4. Το πρόγραμμα εμβολιασμού στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής**

Η λοίμωξη της γεννητικής περιοχής από τον ιό των θηλωμάτων του ανθρώπου αποτελεί σήμερα το πιο συχνά απαντώμενο σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα μεταξύ των νέων και σεξουαλικά ενεργών ατόμων στις Ηνωμένες Πολιτείες. Ο ιός των ανθρωπίνων

θηλωμάτων ή ο HPV ιός, όπως είναι και ευρέως γνωστός σήμερα, έχει συσχετισθεί με την ανάπτυξη κάποιων συγκεκριμένων μορφών καρκίνου συμπεριλαμβανομένων του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, του ορθού, του κόλπου, του αιδοίου καθώς και του στοματοφάρυγγα. Η πλειοψηφία μάλιστα αυτών, οφείλεται στους υψηλού κινδύνου και ογκογόνους γονότυπους HPV 6, 11, 16 και 18. Ιδιαίτερα οι γονότυποι 16 και 18 ενοχοποιούνται για περισσότερο από το 70% των καρκίνων παγκοσμίως (Τζανετάκου & Νικολαΐδου, 2008; Leone, 2009; Leyman, 2008).

Ο HPV-ιός μεταδίδεται κυρίως μέσω της στενής σεξουαλικής επαφής. Και επειδή όπως γίνεται κατανοητό, η μετάδοση του από άνθρωπο σε άνθρωπο είναι εξαιρετικά εύκολη, υπολογίζεται ότι έως και το 70% των σεξουαλικά ενεργών ανδρών και γυναικών στις Η.Π.Α κάποια στιγμή κατά την διάρκεια της ζωής τους θα προσβληθούν και θα νοσήσουν από αυτόν, χωρίς ωστόσο να το γνωρίζουν. Ο κίνδυνος μάλιστα για την μόλυνση από τον HPV-ιό, πολλαπλασιάζεται με την πρόωγη έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας κατά την διάρκεια εφηβικής ηλικίας. Συνεπώς οι έφηβοι, οι νεαροί ενήλικες καθώς και τα άτομα με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους αποτελούν τις πιο ευαίσθητες πληθυσμιακές ομάδες, εφόσον διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μόλυνσης από τον ιό. Στις γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας η πιθανότητα μόλυνσης από έναν υψηλού κινδύνου γονότυπο περιορίζεται αισθητά, αγγίζοντας περίπου 5% ανά έτος (Τζανετάκου & Νικολαΐδου, 2008; Leone, 2009; Leyman, 2008).

Σύμφωνα με πρόσφατη έκθεση του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων εκτιμάται ότι περισσότερα από 76 εκατομμύρια άτομα μέχρι στιγμής έχουν μολυνθεί και περίπου 17 εκατομμύρια άτομα μολύνονται κάθε χρόνο στις Η.Π.Α. από τον HPV-ιό. Ενδεικτικά το 2014 σημειώθηκαν 17.000 νέα περιστατικά και 4.000 θάνατοι από τον ιό, περιπτώσεις όπου σίγουρα θα μπορούσαν να έχουν προληφθεί έπειτα και από την εισαγωγή του προληπτικού HPV-εμβολιασμού στο εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί την συνηθέστερη μορφή κακοήθειας που αναπτύσσεται στον γυναικείο πληθυσμό από τον ιό στις Η.Π.Α., εφόσον απαντάται στην πλειονότητα των περιπτώσεων (συνήθως σε ποσοστό 55%) (Henry et al., 2016; Lu et al., 2015; Wilson et al., 2016).

Πριν από λίγα χρόνια η αναγνώριση των HPV-ιών ως την σημαντικότερη αιτία πρόκλησης του τραχηλικού καρκίνου, οδήγησε στην ανάπτυξη των πρώτων προφυλακτικών εμβολίων ενάντια στις λοιμώξεις από αυτούς. Τρία εμβόλια έχουν παρασκευαστεί και διατίθενται μέχρι στιγμής στις Η.Π.Α. Το πρώτο είναι ένα διδύναμο εμβόλιο έναντι των γονότυπων HPV 16 και 18, που είναι ευρέως γνωστό με την εμπορική ονομασία Cervarix, για έφηβες και νεαρές γυναίκες ηλικίας 10-26 ετών. Το δεύτερο είναι ένα τετραδύναμο εμβόλιο, με το εμπορικό όνομα Gardasil, για κορίτσια και αγόρια ηλικίας 9-15 ετών και νεαρές γυναίκες 15-26 ετών, που περιέχει τους 4 πλέον πιο επικίνδυνους και νοσογόνους γονότυπους του ιού, τους HPV 6,11,16 και 18. Τον Δεκέμβριο του 2014, η Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) ενέκρινε και ένα τρίτο εμβόλιο, το εννιά-δύναμο Gardasil, το οποίο πέρα από τα στελέχη που ούτως ή άλλως περιέχονται στο τετραδύναμο Gardasil, συμπεριλαμβάνει και τους εξίσου επικίνδυνους ιικούς γονότυπους HPV 31,33,45,52 και 58, που επίσης ενοχοποιούνται για την εμφάνιση προκαρκινικών αλλοιώσεων στον τράχηλο και στην γεννητική περιοχή (Διακομανώλης, 2008; Νικολαΐδου κ.ά., 2007; Yang & Bracken, 2016).

Ήδη από το 2006, η Συμβουλευτική Επιτροπή πάνω σε Θέματα Ανοσοποίησης σε σύμπραξη με το Κέντρο Έλεγχου και Πρόληψης των Νοσημάτων των Η.Π.Α., αφού ενέκρινε την ένταξη των δύο νέων εμβολίων για τον HPV-ιό στο Εθνικό πρόγραμμα Εμβολιασμών, εξέδωσε τις πρώτες επίσημες συστάσεις και οδηγίες για την ορθή χρήση και διαθεσιμότητα τους. Σύμφωνα λοιπόν με το επίσημο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών, συνίσταται ο εμβολιασμός ρουτίνας με 3 δόσεις τόσο σε κορίτσια ηλικίας 11-12 ετών όσο και νεαρές γυναίκες ηλικίας 15 -26 ετών, που δεν εμβολιάστηκαν κατά την συνιστώμενη ηλικία. Η σειρά βέβαια του εμβολιασμού μπορεί να ξεκινήσει και από μικρότερες ηλικίες, όπως αυτήν των 9 ετών. Το 2011, έπειτα από την διαπίστωση ότι οι σχετιζόμενες με τον HPV-ιό λοιμώξεις μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση προκαρκινικών αλλοιώσεων ή διηθητικού καρκίνου και στον ανδρικό πληθυσμό, συστήνεται πλέον ο εμβολιασμός των εφήβων και των νεαρών ανδρών, και δη των ομοφυλοφίλων ανδρών, ηλικίας 13-26 ετών. Η μαζική εφαρμογή ωστόσο του προληπτικού εμβολιασμού στον ανδρικό πληθυσμό προτάθηκε κυρίως με το σκεπτικό ότι θα οδηγήσει μελλοντικά σε αύξηση της συνολικής ανοσίας του γενικού πληθυσμού με έμμεσο τρόπο. Το 2015 η κυκλοφορία και η ένταξη του νέου 9-δύναμου εμβολίου στο επίσημο πρόγραμμα εμβολιασμών, οδήγησε την ACIP, στο να δημοσιεύσει ένα νέο δοσολογικό σχήμα σύμφωνα με το οποίο όλοι οι έφηβοι και οι νεαροί ενήλικες μπορούν να λάβουν οποιονδήποτε από τους 3 διαθέσιμους τύπους εμβολίου που ενδείκνυνται για χορήγηση (Τογκαρίδου, 2012; Henry et al., 2016; Gee et al., 2016).

Στις Η.Π.Α. ήδη από το 1994, γίνεται συστηματική και συνεχής καταγραφή του εμβολιαστικού επιπέδου του γενικού πληθυσμού με τα διαθέσιμα δεδομένα να προέρχονται από διάφορες πηγές αλλά κυρίως από το επίσημο μητρώο εμβολιασμών. Το Εθνικό Αρχείο Ανοσοποίησης (NIS), όπως χαρακτηριστικά ονομάζεται το συγκεκριμένο μητρώο, περιλαμβάνει αναλυτικά δεδομένα που αφορούν το επίπεδο εμβολιαστικής κάλυψης τόσο των παιδιών ηλικίας 19-35 μηνών, όσο και των εφήβων ηλικίας 13-17 ετών. Οι μελέτες για λογαριασμό του NIS, συνήθως πραγματοποιούνται σε ένα τυχαία επιλεγμένο δείγμα ατόμων (φυσικά μετά την διαδικασία διαστρωμάτωσης) μέσω τηλεφωνικών συνεντεύξεων, όπου συμμετέχουν νοικοκυριά με άτομα που ανήκουν στον πληθυσμό-στόχο του κάθε προγράμματος εμβολιασμού. Πληροφορίες εμβολιασμού παρέχονται επίσης από τους αρμόδιους οικογενειακούς γιατρούς, οι οποίοι είναι υποχρεωμένοι να διατηρούν ένα αναλυτικό ηλεκτρονικό μητρώο, με τον πλήρες ιατρικό φάκελο του κάθε παιδιού ή εφήβου, που παρακολουθούν συστηματικά. Με αυτόν τον τρόπο συλλέγονται, όχι μόνο αναλυτικά στοιχεία για όλα τα εμβόλια που περιλαμβάνονται στο επίσημο πρόγραμμα εμβολιασμών, αλλά παράλληλα και πολύ σημαντικές πληροφορίες για τις απόψεις των γονέων (ή των κηδεμόνων) πάνω στο ζήτημα των εμβολιασμών (Ντάνης, 2013). Ο προφυλακτικός εμβολιασμός εναντίον των σχετιζόμενων με τον HPV-ιό μολύνσεων ως μέθοδος πρόληψης σε πρωτογενές επίπεδο, εφαρμόζεται ήδη από δεκαετίας σε όλες ανεξαιρέτως τις Πολιτείες των Η.Π.Α. Τα πρώτα βέβαια στατιστικά δεδομένα της γενικευμένης εφαρμογής του δεν ήταν ικανοποιητικά, εφόσον δεν κατάφεραν να υλοποιήσουν μερικούς από τους βασικούς στόχους που αρχικά είχαν τεθεί, όπως αυτόν του κυβερνητικού προγράμματος “Healthy People 2020”, σύμφωνα με τον οποίον η εμβολιαστική κάλυψη ενάντια στον HPV ιό πρέπει να ξεπεράσει τουλάχιστον το 80% και για 3 συνιστώμενες δόσεις στο σύνολο του πληθυσμού-στόχου. Σε γενικές γραμμές τα ποσοστά εμβολιασμού –παρά τις συστάσεις των ειδικών – κινήθηκαν σε χαμηλά επίπεδα: κατά μέσο όρο μόλις το 40% των κοριτσιών και το 21% των αγοριών ολοκλήρωσαν με επιτυχία το προτεινόμενο σχήμα εμβολιασμού. Εξαιρέσεις μέσα σε αυτήν την δεκαετία χαμηλού εμβολιασμού αποτελούν το 2010 και 2011 όπου η εμβολιαστική κάλυψη ενάντια στον ιό κατάφερε να αγγίξει το

69,5% και 71% αντιστοίχως, γεγονός που οδήγησε και στην έγκριση της χορήγησης του HPV-εμβολίου και στον ανδρικό πληθυσμό (Stokley et al., 2014).

Πληθώρα ερευνών έχουν διεξαχθεί μέχρι στιγμής με στόχο να διερευνηθούν τα αίτια της χαμηλής αποδοχής του HPV-εμβολιασμού από τον γυναικείο πληθυσμό στις Η.Π.Α. Στις περισσότερες από αυτές –που πραγματοποιήθηκαν μετά την έναρξη των εμβολιαστικών προγραμμάτων– ως κύριοι λόγοι άρνησης του εμβολιασμού αναφέρθηκαν ο φόβος για τις ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, η ανεπαρκής ενημέρωση και η αμφιβολία ως προς την αιτιολογία εφαρμογής του. Σε μία μάλιστα ακόμη πιο πρόσφατη έρευνα που διεξήχθη μόλις το 2015 σε ένα μικρό δείγμα πληθυσμού από την Βόρεια Καλιφόρνια, οι ερωτηθέντες γονείς ανέφεραν την πιθανότητα πρόωρης έναρξης των σεξουαλικών επαφών (και μάλιστα με ελαχιστοποίηση των προφυλάξεων) ως τον κύριο λόγο άρνησης. Επίσης το υψηλό κόστος του εμβολίου, ο φόβος για την ασφάλεια αλλά και για την αποτελεσματικότητα του αναφέρθηκαν ως πιθανά αίτια για λόγους αποχής από τον εμβολιασμό (Δαφέρμου κ.ά., 2015; Brown et al., 2017).

Αναφορικά τώρα με τα δημογραφικά δεδομένα, έρευνες που διεξήχθησαν συστηματικά από τους αρμόδιους υγειονομικούς φορείς των Η.Π.Α. απέδειξαν ότι τα δημογραφικά και κοινωνικό-οικονομικά χαρακτηριστικά μπορεί να επηρεάσουν σε πολύ μεγάλο βαθμό την συμμετοχή στο πρόγραμμα προφυλακτικού εμβολιασμού ενάντια στον HPV-ιό. Όπως προέκυψε λοιπόν, η εθνικότητα (ιδίως με άτομα που ανήκουν σε εθνικές μειονότητες), η κοινωνικό-οικονομική κατάσταση και κυρίως το μορφωτικό επίπεδο των γονέων μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά τα ποσοστά της εμβολιαστικής κάλυψης. Ομοiotρόπως η ανεργία, η διαμονή σε αγροτική περιοχή χωρίς πρόσβαση στις μονάδες περίθαλψης και η έλλειψη ιδιωτικής ασφάλισης μπορούν να συμβάλλουν με έμμεσο τρόπο στην μείωση των ποσοστών εμβολιασμού. Πολλές μελέτες επίσης έχουν επισημάνει κατά καιρούς και την αρνητική επίδραση διαφόρων θρησκευτικών και φιλοσοφικών πεποιθήσεων στην αποδοχή των νέων εμβολίων: οι έφηβες και νεαρής ηλικίας γυναίκες που ανήκουν στον ισλαμισμό ή στον ινδουισμό είναι λιγότερο δεκτικές στον HPV-εμβολιασμό (Γκεσουύλη κ.ά., 2010; Henry et al., 2016).

Συμπερασματικά η εμβολιαστική κάλυψη με το εμβόλιο εναντίον του HPV-ιού στις Ηνωμένες Πολιτείες βρίσκεται σε πολύ χαμηλότερα επίπεδα από αυτά που στην πραγματικότητα αναμένονταν: κατά μέσο όρο μέσα σε αυτά τα 10 χρόνια επίσημης κυκλοφορίας του εμβολίου μόλις το 40% των νεαρών γυναικών και το 21% των νεαρών ανδρών έχει ολοκληρώσει με επιτυχία το προτεινόμενο σχήμα εμβολιασμού. Προβλήματα που σχετίζονται με την ικανότητα πρόσβασης του κοινού στις μονάδες υγειονομικής περίθαλψης, με την μη επαρκή εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας μα ιδίως με τις πεποιθήσεις των γονέων για τον εμβολιασμό φαίνεται ότι τελικά συντελούν σημαντικά στην απομάκρυνση από τους στόχους που αρχικά είχαν τεθεί και που απαιτούσαν μια εμβολιαστική κάλυψη της τάξεως του 80% στο σύνολο του πληθυσμού –στόχου (σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας). Με πρόσφατες μάλιστα έρευνες που διεξήχθησαν, επιβεβαιώθηκε ότι η αρνητική στάση και συμπεριφορά των γονέων, λόγω της λανθασμένης ενημέρωσης, αποτελεί την κυριότερη αιτία άρνησης του HPV-εμβολιασμού στις Η.Π.Α. Οι νέοι γονείς λοιπόν, μολονότι έχουν διάθεση να συνεργαστούν με τις αρμόδιες υγειονομικές υπηρεσίες, δεν αποδεικνύονται ιδιαίτερα δεκτικοί απέναντι σε αυτό το νέο πρόγραμμα εμβολιασμού. Ίσως η παροχή πληρέστερης και ακριβέστερης πληροφόρησης από μία πιο αξιόπιστη πηγή (όπως για παράδειγμα τους επαγγελματίες υγείας) στο άμεσο μέλλον

να οδηγήσει σε αύξηση των ποσοστών του εμβολιαστικού επιπέδου τόσο των εφήβων όσο και των νεαρών γυναικών (Γκεσουύλη-Βολτυράκη κ.ά., 2010; Δαφέρμου κ.ά., 2015; Τριανταφυλλίδου, 2016).

## 5.5. Οι χώρες που υπάγονται στο πρόγραμμα GAP

Η συχνότητα εμφάνισης του τραχηλικού καρκίνου όπως και των σχετιζόμενων με τον HPV-ιό καρκίνων, διαφέρει αισθητά ανάμεσα στις αναπτυγμένες και στις αναπτυσσόμενες χώρες με την πλειονότητα των περιστατικών να λαμβάνουν χώρα στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου οι HPV-λοιμώξεις ανιχνεύονται σε πολύ προχωρημένο στάδιο μέσω των κλινικών συμπτωμάτων. Σύμφωνα μάλιστα με πρόσφατες εκτιμήσεις του Π.Ο.Υ. το 85% των 275.000 θανάτων, που κατά μέσο όρο καταγράφονται κάθε χρόνο σε παγκόσμιο επίπεδο και οφείλονται στον HPV, προέρχονται κυρίως από τις αναπτυσσόμενες χώρες (Χαραμή κ.ά., 2014).

Αν και τα ποσοστά της θνησιμότητας, κυρίως σε ό,τι αφορά τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, έχουν μειωθεί αισθητά μετά την εισαγωγή της κυτταρολογικής εξέτασης κατά Παπανικολάου, οι διάφορες λοιμώξεις που οφείλονται στον HPV-ιό εξακολουθούν να παραμένουν ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, ιδίως στις υποανάπτυκτες και αναπτυσσόμενες χώρες, όπου δεν διαθέτουν μέχρι στιγμής οργανωμένα προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου (Καλαμποκάς κ.ά., 2008; Χαραμή κ.ά., 2014).

Βέβαια τα μέχρι σήμερα ερευνητικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι για να επέλθει αξιόλογη μείωση στους διάφορους επιδημιολογικούς δείκτες, ιδίως στις χώρες όπου και πλήττονται περισσότερο από τον ιό, απαιτείται πρωτίστως η ανάπτυξη του πρωτογενούς τομέα της πρόληψης μέσω της εφαρμογής του προληπτικού εμβολιασμού. Ήδη από το 2006 όπου και έχουν κυκλοφορήσει τα πρώτα εμβόλια ενάντια στον HPV-ιό, ο προφυλακτικός εμβολιασμός, εφαρμόζεται εκτεταμένα στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες του δυτικού κόσμου, με αποτελέσματα μάλιστα κάτι παραπάνω από εντυπωσιακά. Ωστόσο τα αποτελέσματα δεν φαίνεται να είναι το ίδιο εντυπωσιακά και στις χώρες χαμηλού ή μεσαίου εισοδήματος, όπου στην πράξη οι περισσότερες από αυτές αδυνατούν να διανέμουν τα νέα εμβόλια μέσω ευρείας κλίμακας προγραμμάτων εμβολιασμού, κυρίως λόγω του απαγορευτικά υψηλού τους κόστους (Χαραμή κ.ά., 2014; Ladner et al., 2014).

Με δεδομένη την αδυναμία των περισσότερων από τις οικονομικά ασθενέστερες χώρες να ανταπεξέλθουν στις απαιτήσεις ενός εκτεταμένου προγράμματος HPV- εμβολιασμού, το 2007 η εταιρεία “ Merck & Co. ,Inc ” προσφέρθηκε να δωρίσει το τετραδύναμο Gardasil σε 14 διαφορετικές χώρες που ουσιαστικά πληρούσαν τις απαραίτητες οικονομικές προϋποθέσεις, μέσω του προγράμματος GAP. Το Gardasil Access Program , όπως χαρακτηριστικά ονομάστηκε, είναι ένα πρόγραμμα που ουσιαστικά δημιουργήθηκε για να επιστρέψει σε εθνικά ιδρύματα και οργανισμούς που δραστηριοποιούνται στις ασθενέστερες οικονομικά χώρες να αποκτήσουν την απαιτούμενη επιχειρησιακή εμπειρία πάνω στις διαδικασίες σχεδίασης και εφαρμογής των προγραμμάτων εμβολιασμού για τον HPV-ιό (Ladner et al., 2014).

Ειδικότερα το Gardasil Access Program χρηματοδοτεί προγράμματα εμβολιασμού, που σχεδιάζονται και υλοποιούνται από αρμόδια ιδρύματα και οργανισμούς, τόσο σε εθνικό όσο και σε τοπικό επίπεδο. Μέσω αυτής της χρηματοδότησης, το GAP φιλοδοξεί οι συμμετέχοντες φορείς να αποκτήσουν εμπειρία όχι μόνο πάνω σε βασικούς τομείς εφαρμογής, αλλά και πάνω σε στρατηγικές διαχείρισης των διαφόρων παραγόντων που

έχουν την δυνατότητα να επηρεάσουν δυσμενώς τους δείκτες εμβολιαστικής κάλυψης. Σε αυτούς τους παράγοντες περιλαμβάνονται οι δυσκολίες στην προσέγγιση του πληθυσμού-στόχου, η μείωση των ήδη περιορισμένων οικονομικών πόρων λόγω αναγκών που προκύπτουν μέσα από την εφαρμογή του προγράμματος, η επιλογή του κατάλληλου σχήματος χορήγησης αλλά και παράγοντες που σχετίζονται με τις αρνητικές σκέψεις και στάσεις του ίδιου του κοινού όπως η ανεπαρκής ενημέρωση για τον ιό και τις επιπτώσεις του στην υγεία, η επιφυλακτικότητα για συζήτηση πάνω στο ευαίσθητο ζήτημα μιας σεξουαλικά μεταδιδόμενης νόσου, η προηγούμενη αρνητική εμπειρία με άλλα αντίστοιχα προγράμματα εμβολιασμού και φυσικά η ανησυχία για τις πιθανές παρενέργειες του εμβολίου (Ladner et al., 2014).

Πρέπει να επισημανθεί ωστόσο ότι η χρηματοδότηση από το πρόγραμμα GAP αφορά αποκλειστικά το κόστος των εμβολίων, οι οργανισμοί και τα ιδρύματα όπου συμμετέχουν σε αυτό καλύπτουν στην πραγματικότητα με δικά τους έξοδα τις καμπάνιες ενημέρωσης όπως και τις διαδικασίες χορήγησης του νέου εμβολίου. Με την ολοκλήρωση μάλιστα των προγραμμάτων τους είναι υποχρεωμένοι να υποβάλλουν αναλυτικές αναφορές, όπου περιγράφονται διεξοδικά τα τελικά αποτελέσματα της όλης προσπάθειας (και που περιλαμβάνουν τον τελικό αριθμό των ατόμων που εμβολιάστηκαν, τις στρατηγικές διανομής του εμβολίου που επιλέχθηκαν, τις μεθόδους επικοινωνίας και ενημέρωσης όπου χρησιμοποιήθηκαν, το επίπεδο συμμετοχής του κοινού και φυσικά αναλυτικές οικονομικές αναφορές). Τα δεδομένα αυτά που συλλέγονται και που αντικατοπτρίζουν την εμπειρία πολλών ετερόκλητων χωρών με διαφορετικές πολιτιστικές καταβολές και διαφορετικά συστήματα υγειονομικής περίθαλψης, αναμένεται μελλοντικά να λειτουργήσουν ως “οδηγός” για τον σχεδιασμό και την ανάπτυξη αντίστοιχων προγραμμάτων HPV-εμβολιασμού σε άλλες χώρες (Ladner et al., 2014).

Από τα συνολικά 21 προγράμματα εμβολιασμού που εφαρμόστηκαν σε 14 διαφορετικές χώρες, τα 7 από αυτά ξεκίνησαν το 2009 ( σε Μπουτάν, Βολιβία, Αϊτή, Καμπότζη, Λεσότο, Ουζμπεκιστάν και Μολδαβία), 9 από αυτά το 2010 ( σε Βολιβία, Καμπότζη, Καμερούν, Γεωργία, Λεσότο, Νεπάλ, Τανζανία και Ουγκάντα) 4 από αυτά το 2011 ( σε Βολιβία, Ονδούρα, Κένυα, Νεπάλ) και ένα πρόγραμμα μόλις το 2012 ( στην Ονδούρα). Μέχρι στιγμής έχουν συνολικά διατεθεί 3 εκατομμύρια δόσεις του τετραδύναμου εμβολίου Gardasil στα συγκεκριμένα προγράμματα, με τα πρώτα στατιστικά αποτελέσματα της εφαρμογής τους να είναι κάτι παραπάνω από εντυπωσιακά : η εμβολιαστική κάλυψη στις περισσότερες από τις συμμετέχουσες χώρες ξεπέρασε το 80% στο σύνολο του πληθυσμού-στόχου, υλοποιώντας μάλιστα και πολλούς από τους στόχους που αρχικά είχαν τεθεί μέσω του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Ladner et al., 2014).

Συμπερασματικά η συνολική εμβολιαστική με το HPV-εμβόλιο στις χώρες που υπάγονται στο πρόγραμμα Gardasil Access Program είναι ιδιαίτερα ικανοποιητική, εφόσον τείνει να βρίσκεται σε πολύ υψηλότερα επίπεδα από αυτά που αρχικά αναμένονταν. Σε γενικές γραμμές τα ποσοστά εμβολιασμού που σημειώθηκαν στα περισσότερα HPV-προγράμματα ξεπέρασαν , με ελάχιστες εξαιρέσεις, το 80% στο σύνολο του πληθυσμού-στόχου, ανεξάρτητα από την στρατηγική διανομής που επιλέχθηκε και την χώρα που εφαρμόστηκε το πρόγραμμα. Αυτά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα επιβεβαιώνουν την διάθεση που υπάρχει από την πλευρά του γυναικείου πληθυσμού για συνεργασία με τις υγειονομικές αρχές. Οι έφηβες και οι νεαρές σε ηλικία γυναίκες είναι περισσότερο δεκτικές στον εμβολιασμό όταν υπάρχει διεξοδική και

ουσιαστική ενημέρωση. Τα αποτελέσματα λοιπόν του συγκεκριμένου προγράμματος δωρεάν χορήγησης επαληθεύουν με τον πλέον απόλυτο τρόπο την αναγκαιότητα μιας ακριβέστερης και πληρέστερης πληροφόρησης για τον HPV-εμβολιασμό λόγω της άγνοιας που υπάρχει για τις επιπτώσεις του ιού στο γεννητικό σύστημα αλλά και στην γενικότερη υγεία του ατόμου (Δαφέρμου κ.ά., 2014; Ladner et al., 2014 ).

## **5.6. Τα προγράμματα HPV-εμβολιασμού στην Ευρώπη**

Στην Ευρώπη ο καρκίνος κεφαλής και τραχήλου της μήτρας είναι ένας από τους συχνότερους γυναικολογικούς καρκίνους και αποτελεί την δεύτερη αιτία θανάτου στον γυναικείο πληθυσμό μετά από τον καρκίνο του μαστού: 54.800 νέες περιπτώσεις και 25.000 θάνατοι καταγράφονται περίπου κάθε χρόνο, λόγω αυτής της νόσου. Από πρόσφατες μάλιστα επιδημιολογικές μελέτες αποδείχθηκε ότι σχεδόν το 1% όλων των γυναικών θα αναπτύξουν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας κατά την διάρκεια ζωής τους στην Ευρώπη (Bonanni et al., 2011).

Ο ιός HPV αποτελεί όντως τον κυριότερο αιτιολογικό παράγοντα για την ανάπτυξη τραχηλικού καρκίνου, παράλληλα όμως ευθύνεται και για μεγάλο ποσοστό άλλων μορφών καρκίνου (όπως τον καρκίνο του πρωκτού, του πέους, του κόλπου, της στοματικής κοιλότητας και ενδεχομένως του οισοφάγου) και για το σύνολο των γεννητικών κονδυλωμάτων, δεδομένου ότι προσβάλλει γυναίκες και άντρες αδιακρίτως. Η πλειοψηφία μάλιστα των σχετιζόμενων με τον HPV-ιό νοσημάτων συνήθως προκαλείται από τους γονότυπους HPV 16, 18, 6 και 11. Ειδικότερα οι ορότυποι HPV 16 και 18 –που ανήκουν και στην κατηγορία των «υψηλού κινδύνου»- είναι αυτοί που εμπλέκονται περισσότερο, σε ποσοστό μάλιστα 70-75%, στην εμφάνιση καρκίνου τράχηλου της μήτρας (Bonanni et al., 2011).

Από τα δύο μέχρι στιγμής διαθέσιμα εμβόλια που έχουν κυκλοφορήσει στην Ευρώπη εναντίον του HPV-ιού ( τα οποία και περιέχουν τα ακίνδυνα σωματίδια VLP's που παράγονται με ειδική γονιδιακή τεχνολογία) και τα δύο προφυλάσσουν από τους δύο “υψηλού κινδύνου γονότυπους” HPV 16 και 18, ενώ το ένα από αυτά παρέχει και προστασία από “τους χαμηλού κινδύνου” HPV 6 και 11 που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση των οξυτενών κονδυλωμάτων (Bonanni et al., 2011).

Οι κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι και τα δύο σκευάσματα είναι 100% ασφαλή και αποτελεσματικά και ότι η συστηματική τους χορήγηση αναμένεται να μειώσει κατά 30% τις HPV-λοιμώξεις υψηλού κινδύνου, κατά 40-50% τις τραχηλικές κυτταρολογικές αλλοιώσεις και 60% τις CIN υψηλού βαθμού για διάστημα τουλάχιστον 5 χρόνων. Έχει διαπιστωθεί μάλιστα σε μια πρόσφατη μελέτη ότι το τετραδύναμο εμβόλιο προσφέρει διασταυρούμενη προστασία έναντι και δέκα άλλων γονότυπων του HPV-ιού, οι οποίοι επίσης ευθύνονται για ένα σημαντικό ποσοστό καρκίνων (Καβαλιώτης, 2008; Bonanni et al., 2011).

Η εφαρμογή του προληπτικού πληθυσμιακού εμβολιασμού έναντι συγκεκριμένων στελεχών του HPV ιού για τις νεαρές έφηβες ηλικίας 12-15 ετών, έχει ήδη ξεκινήσει εδώ και αρκετά χρόνια στα περισσότερα από τα κράτη της Δυτικής Ευρώπης, με δημόσια χρηματοδοτούμενα προγράμματα σε εθνικό ή περιφερειακό επίπεδο (με ορισμένες φυσικά εξαιρέσεις όπως για παράδειγμα αυτήν της Αυστρίας όπου ενώ ήταν η πρώτη χώρα που εξέδωσε εθνικές συστάσεις τον Νοέμβριο του 2006, ποτέ δεν χρηματοδότησε στην πράξη το πρόγραμμα (Bonanni et al., 2011). Ειδικότερα:



Στην Ευρώπη, ο εμβολιασμός κατά του HPV, εφαρμόστηκε για πρώτη φορά το 2007 στο Βέλγιο, την Γαλλία και την Γερμανία. Κατά το επόμενο έτος, ξεκίνησαν επίσης προγράμματα στην Ελλάδα, το Λουξεμβούργο, τις Κάτω Χώρες, την Ιταλία, τη Ρουμανία, την Ισπανία και την Ελβετία. Το 2009 στην Δανία, τη Νορβηγία, την Πορτογαλία, τον Άγιο Μαρίνο, την ΠΓΔΜ και το Ηνωμένο Βασίλειο. Οι ευρωπαϊκές χώρες που εφάρμοσαν τελευταίες ένα εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού για τον HPV იό ήταν η Σουηδία και η Ιρλανδία το 2010. Στην Κεντρική και στην Ανατολική Ευρώπη, η ΠΓΔΜ, η Σλοβενία και η Λετονία έχουν ήδη εγκρίνει την χρηματοδότηση και την εφαρμογή προγραμμάτων εμβολιασμού (Bonanni et al., 2011).

Έχουν επιλεγεί διαφορετικές προσεγγίσεις για τον HPV εμβολιασμό ανάλογα με το πως οργανώνεται το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης στην κάθε χώρα. Από τις 40 συνολικά χώρες που συμμετείχαν σε μία έρευνα που διεξήχθη από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό για τον Καρκίνο (ECCA) το 2009, μόνο το Ηνωμένο Βασίλειο είχε εφαρμόσει ένα εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού στο σχολείο, όπως και η Ισπανία σε 9 από τις 19 αυτόνομες περιοχές της (Bonanni et al., 2011).

Στην Σκωτία, η εμβολιαστική κάλυψη έφθασε το 92% και παρόμοια ποσοστά σημειώθηκαν και στο υπόλοιπο Ηνωμένο Βασίλειο και στις προαναφερθείσες περιφέρειες της Ισπανίας. Τα οργανωμένα σχολικά προγράμματα, τα οποία απευθύνονται σε μία ή δύο κοορτές νεαρών γυναικών καλύπτουν μόλις το 13% του Ευρωπαϊκού πληθυσμού. Σε χώρες ή περιοχές όπου χορηγείται το εμβόλιο HPV κατόπιν αιτήσεως, τα ποσοστά κάλυψης διαφέρουν σημαντικά, αλλά συνεχώς πάντα κάτω από το 90%. Παρ' όλα αυτά, σε πολλές από αυτές τις χώρες, τα ποσοστά εμβολιασμού έχουν ήδη επιτευχθεί περίπου στο 50% (για παράδειγμα στο Βέλγιο, τις Κάτω Χώρες, την Γερμανία και την Γαλλία). Στις περισσότερες χώρες με σύστημα κατ' απαίτηση καθορίζονται ευρείες ηλικιακές ομάδες μέσω των συστάσεων του εμβολιασμού. Τα ποσοστά της κάλυψης για τον εμβολιασμό κατά του ιού HPV τείνουν να είναι υψηλότερα σε αυτές τις κατηγορίες ασθενών σε σύγκριση με τις κύριες ομάδες ασθενών σε ορισμένες από αυτές τις χώρες (Bonanni et al., 2011).

### **5.6.1. Το πρόγραμμα HPV-εμβολιασμού στο Ηνωμένο Βασίλειο**

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο ένατος σε συχνότητα εμφάνισης καρκίνος στις γυναίκες κάτω των 45 ετών στο Ηνωμένο Βασίλειο και η τρίτη σε σειρά αιτία θανάτου από γυναικολογικό καρκίνο στον κόσμο. Τα δεδομένα από αρχεία του καρκίνου υποδεικνύουν ότι υπάρχουν σχεδόν 500.000 νέα περιστατικά τραχηλικού καρκίνου και 250.000 θάνατοι από αυτήν την πάθηση κάθε χρόνο. Υπολογίζεται μάλιστα ότι καταγράφονται 11 νέες περιπτώσεις της νόσου ανά 100.000 γυναίκες (Russell et al., 2013).

Από τους 100 διαφορετικούς γονότυπους του HPV ιού που έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα, τους οποίους και διακρίνουμε ανάλογα με την αλληλουχία των βάσεων στο DNA τους, περίπου 16 από αυτούς είναι κι οι πιο επικίνδυνοι, καθώς μολύνουν αποκλειστικά τα επιθήλια του δέρματος και των βλεννογόνων του κατώτερου γεννητικού συστήματος και της περιπρωκτικής περιοχής. Οι πιο επικίνδυνοι γονότυποι είναι υπεύθυνοι σε ποσοστό 99% για την εμφάνιση σοβαρών προκαρκινικών αλλοιώσεων και διηθητικού καρκίνου στον τράχηλο.

Ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είναι η ανάπτυξη μιας εμμένουσας HPV-λοίμωξης με τους πιο επικίνδυνους γονότυπους του ιού, δηλαδή τους HPV16 και 18. Άλλοι παράγοντες που αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης αυτής της νόσου είναι το κάπνισμα, οι πολλαπλοί ερωτικοί σύντροφοι, η πρόωρη έναρξη των σεξουαλικών επαφών και η καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος. Η σχέση ωστόσο ανάμεσα στην ορμονική αντισύλληψη και στην παθογένεια του τραχηλικού καρκίνου αν και έχει μελετηθεί εκτενώς δεν έχει επιβεβαιωθεί, καθώς τα μέχρι στιγμής ευρήματα των ερευνών είναι αρκετά αμφιλεγόμενα. Πλέον πιστεύεται ότι τα στεροειδή ενισχύουν την έκφραση συγκεκριμένων ογκοπρωτεϊνών (όπως της E6), συμβάλλοντας με αυτόν τον έμμεσο τρόπο στην διατήρηση της HPV-λοίμωξης (Τογκαρίδου, 2012; Rusell et al., 2013).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα πρόσφατων επιδημιολογικών ερευνών η πιθανότητα ανάπτυξης τραχηλικού καρκίνου στο Ηνωμένο Βασίλειο είναι 1 στις 134, γεγονός που αποδεικνύει το πόσο σημαντική εξακολουθεί να παραμένει η μείωση της επίπτωσης της συγκεκριμένης νόσου για το πεδίο της Δημόσιας Υγείας. Για αυτόν ακριβώς τον λόγο άλλωστε, κατά την διάρκεια των τελευταίων ετών γίνεται προσπάθεια εφαρμογής στην κλινική πράξη μιας νέας στρατηγικής, που ουσιαστικά θα αποτελεί ένα συνδυασμό του εμβολιασμού με τα πρωτόκολλα του ασυμπτωματικού ελέγχου (Rusell et al., 2013).

Η εφαρμογή του προληπτικού εμβολιασμού στο Ηνωμένο Βασίλειο, ξεκίνησε μόλις το 2008. Ιδανικά περιελάμβανε την χορήγηση 3 δόσεων σε νεαρά κορίτσια ηλικίας 12-13 ετών, πριν από την έναρξη των σεξουαλικών επαφών. Νεαρές έφηβες που ήταν ήδη σεξουαλικά ενεργές μπορούσαν και πάλι να εμβολιαστούν, αν και έχει αποδειχτεί ότι τα εμβόλια δεν είναι το ίδιο αποτελεσματικά (είναι μάλιστα λιγότερο δραστικά κατά 30%) σε άτομα που πιθανόν έχουν εκτεθεί σε στελέχη του ιού (Rusell et al., 2013).

Το διδύναμο εμβόλιο Cervarix, το οποίο προφυλάσσει από τους γονότυπους HPV 16 και 18 ήταν το πρώτο που χρησιμοποιήθηκε στο συγκεκριμένο πρόγραμμα εμβολιασμού σε νεαρές γυναίκες ηλικίας μέχρι 18 ετών. Το 2012 αντικαταστάθηκε από το τετραδύναμο Gardasil, που περιέχει αντιγόνα από 4 διαφορετικούς γονότυπους του ιού ( HPV 16,18,6 και 11). Ενώ από το 2016 ήταν διαθέσιμο και το τρίτο εμβόλιο που περιέχει 5 επιπλέον γονότυπους του ιού. Έχει υποτεθεί μάλιστα ότι με την σωστή διαχείριση των δύο νέων εμβολίων μπορούν να αποτραπούν έως και 400 θάνατοι ετησίως (Rusell et al., 2013).

Το 2008/09, τον πρώτο χρόνο δηλαδή εφαρμογής του προγράμματος, η εμβολιαστική κάλυψη για τον πληθυσμό στόχο ( για τα νεαρά κορίτσια ηλικίας 12-13 ετών) ήταν αρκετά υψηλή: το 88,1% των νεαρών εφήβων έλαβε τουλάχιστον την 1η δόση, το 86% έλαβε 2 δόσεις και το 80,1% έλαβε και τις 3 προβλεπόμενες δόσεις, ολοκληρώνοντας με επιτυχία το πρόγραμμα εμβολιασμού. Το 2009/10 παρατηρήθηκε μια μικρή μείωση στα συνολικά ποσοστά του HPV-εμβολιασμού και στις 3 δόσεις σε σύγκριση με το προηγούμενο έτος (πίνακας –διάγραμμα). Μέσα στα επόμενα χρόνια που ακολούθησαν, τα ποσοστά βελτιώθηκαν αισθητά και κυμάνθηκαν στα επίπεδα που είχαν αρχικά προβλεφθεί (πίνακας –διάγραμμα). Το 2013/14 μάλιστα σημειώθηκαν τα υψηλότερα ποσοστά και για τις 3 συνιστώμενες δόσεις (πίνακας –διάγραμμα) (Wagner et al., 2013).

Συνεπώς η εφαρμογή του προληπτικού HPV-εμβολιασμού στο Ηνωμένο Βασίλειο μέσω των σχολικών μονάδων αποδείχτηκε μια ιδιαίτερα αποτελεσματική στρατηγική καθώς όχι μόνο οδήγησε στην επίτευξη των επιθυμητών ποσοστών εμβολιασμού αλλά μείωσε και τις κοινωνικές ανισότητες, που θα προέκυπταν ενδεχομένως από μια πιο συμβατική

στρατηγική εμβολιασμού (με τον εμβολιασμό στις σχολικές μονάδες όλες οι πληθυσμιακές ομάδες έχουν πρόσβαση στον δωρεάν εμβολιασμό) (Wagner et al., 2013).

### **5.6.2. Τα προγράμματα εμβολιασμού στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη**

Η Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη είναι μια αρκετά διαφορετική γεωγραφική περιοχή, στην οποία ζουν 126 εκατομμύρια άνθρωποι, σε 16 διαφορετικές χώρες. Η επιβάρυνση από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σε αυτόν τον γεωγραφικό χώρο είναι σημαντικά υψηλότερη από ότι στην υπόλοιπη Ευρώπη και σε ορισμένες μάλιστα από αυτές τις χώρες η νοσηρότητα και η θνησιμότητα από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας ολόένα και αυξάνονται. Είναι χαρακτηριστικό άλλωστε το γεγονός ότι κάθε χρόνο περίπου 14.300 γυναίκες αναπτύσσουν αυτή τη νεοπλασματική νόσο και 7.200 πεθαίνουν από αυτήν (Poljak et al., 2012; Seme et al., 2013).

Τις τελευταίες δεκαετίες, η διαδικασία της μετα-σοσιαλιστικής μετάβασης, η οποία λαμβάνει χώρα με διαφορετικό ρυθμό στο κάθε κράτος της συγκεκριμένης γεωγραφικής περιοχής, έχει επηρεάσει αισθητά όλα τα θέματα τα οποία σχετίζονται με την υγεία και την πολιτική στάση απέναντι στα προβλήματα υγείας, συμπεριλαμβανομένης και της πρόληψης των νόσων γενικά και της πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ειδικά (Poljak et al., 2012; Seme et al., 2013).

Μέχρι στιγμής τουλάχιστον ένα από τα δύο εμπορικά διαθέσιμα προφυλακτικά HPV-εμβόλια έχει καταχωρηθεί σε όλες τις χώρες της Κεντρικής και Ανατολικής Ευρώπης με εξαίρεση το Μαυροβούνιο. Ωστόσο από αυτές, μόνο έξι χώρες όπως αποδεικνύεται -και πιο συγκεκριμένα η Βουλγαρία, η Τσεχία, η ΠΓΔΜ, η Λετονία, η Ρουμανία και η Σλοβενία- έχουν ενσωματώσει τα δυο νέα εμβόλια για τον HPV στα εθνικά προγράμματα ανοσοποίησης και προσφέρουν εντελώς δωρεάν την δυνατότητα του εμβολιασμού στον πληθυσμό-στόχο (Poljak et al., 2012; Seme et al., 2013). Ειδικότερα:

Στην Σλοβενία και την ΠΓΔΜ, ο εμβολιασμός εκτελείται σε δίκτυα παροχής υπηρεσιών υγείας στα σχολεία και στην Βουλγαρία και την Δημοκρατία της Τσεχίας σε κέντρα υγείας, ενώ στην Λετονία και την Ρουμανία πραγματοποιείται τόσο μέσω των κέντρων υγείας όσο και μέσω των σχολικών μονάδων. Η ενυπόγραφη συγκατάθεση των γονέων απαιτείται σχεδόν σε όλες τις χώρες που έχουν ξεκινήσει ένα εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού, εκτός της ΠΓΔΜ. Και οι έξι χώρες δήλωσαν ότι εφαρμόστηκε ένα σύστημα παρακολούθησης του εμβολιασμού και για τις 3 απαιτούμενες δόσεις. Ωστόσο μόνο τρεις χώρες μπόρεσαν στην πραγματικότητα να προσκομίσουν ικανοποιητικά δεδομένα για τα ποσοστά εμβολιασμού και για τις 3 δόσεις. Ενδεικτικά η εμβολιαστική κάλυψη και για τις 3 δόσεις στην ΠΓΔΜ και στην Σλοβενία αυξήθηκε από 36,5% και 48,7% για το σχολικό έτος 2009/2010 σε 67,0% και 55% για το σχολικό έτος 2010/2011, ενώ και το επόμενο έτος (σχολικό έτος 2011/2012) κινήθηκε σε αντίστοιχα επίπεδα, αγγίζοντας το 65% και 54,9% αντίστοιχα. Στην Λετονία η εμβολιαστική κάλυψη και για τις 3 δόσεις το 2011 ήταν 60,6%. Ενώ από τις έξι χώρες συνολικά μόνο η ΠΓΔΜ αποφάσισε να εφαρμόσει ένα πιο ολοκληρωμένο πρόγραμμα εμβολιασμού, συμπεριλαμβάνοντας και την ηλικιακή ομάδα (Poljak et al., 2012; Seme et al., 2013).

Στην Ρουμανία, ένα εθνικό σχολικό πρόγραμμα για τον HPV- εμβολιασμό νεαρών εφήβων ηλικίας 11 ετών ξεκίνησε για πρώτη φορά το 2008, αλλά αναβλήθηκε

προσωρινά κατά το πρώτο έτος εφαρμογής του, λόγω της χαμηλής αποδοχής του νέου εμβολίου, είναι χαρακτηριστικό άλλωστε ότι μόνο το 2% συνολικά του πληθυσμού-στόχου έλαβε το HPV-εμβόλιο. Η κυβέρνηση ανέλυσε διεξοδικά τους λόγους των χαμηλών ποσοστών πρόσληψης και ακολούθως εφάρμοσε μια νέα εκστρατεία ενημέρωσης του κοινού, λίγο πριν την επανέναρξη της κυκλοφορίας του τον Φεβρουάριο του 2010. Ωστόσο, παρά τις όλες προσπάθειες το πρόγραμμα εμβολιασμού στην Ρουμανία σταμάτησε το 2011 λόγω της αρνητικής δημόσιας αντίδρασης και της έλλειψης επαρκούς πληροφόρησης. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα τα επίπεδα εμβολιασμού στον πληθυσμό-στόχο να κυμανθούν σε εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα, με την εμβολιαστική κάλυψη του πληθυσμού σε αυτήν την περίπτωση να μην ξεπερνά το 5% (Poljak et al., 2012; Seme et al., 2013).

Στις υπόλοιπες 10 χώρες της συγκεκριμένης γεωγραφικής περιοχής, ο εμβολιασμός κατά του HPV δεν έχει ενσωματωθεί ακόμη στα εθνικά προγράμματα ανοσοποίησης. Οι βασικοί λόγοι που ώθησαν τα συγκεκριμένα κράτη σε αυτήν την απόφαση ήταν το υψηλό κόστος των εμβολίων και η αρνητική στάση του κοινού. Στα περισσότερα από αυτά, οι εθνικές επαγγελματικές ενώσεις και οι δημόσιοι φορείς υποστηρίζουν γενικά τον εμβολιασμό των εφήβων κοριτσιών κατά του HPV. Δεδομένου μάλιστα ότι δεν υπάρχει πρόγραμμα εμβολιασμού που χρηματοδοτείται από κάποιο δημόσιο φορέα, ο εμβολιασμός κατά του HPV στις χώρες αυτές χρηματοδοτείται από φυσικά πρόσωπα ή σε ορισμένες χώρες, όπως για παράδειγμα στην Κροατία, από περιφερειακές ή νομαρχιακές αρχές, αν παρατηρείται μειωμένη εμβολιαστική κάλυψη (Poljak et al., 2012; Seme et al., 2013).

### **5.6.3. Το πρόγραμμα Λυσιστράτη και η ελληνική εμπειρία**

Ως κυριότερος αιτιολογικός παράγοντας για την ανάπτυξη καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας, θεωρείται σήμερα έπειτα από ενδελεχείς έρευνες, η μόλυνση από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (ο ιός HPV έχει ταυτοποιηθεί σε >99% των περιστατικών καρκίνου του τραχήλου της μήτρας). Η σχετικά νέα αυτή επιστημονική ανακάλυψη, έρχεται να μεταβάλλει τα μέχρι στιγμής δεδομένα ιδιαίτερα σε ότι αφορά τις διαδικασίες πρόληψης και διάγνωσης αυτής της νόσου. Το HPV-DNA test, το πρώτο εξειδικευμένο μοριακό τεστ για την διάγνωση της HPV-λοίμωξης με προσδιορισμό του γονότυπου που ευθύνεται για αυτήν, εφαρμόζεται συμπληρωματικά με το τεστ Παπανικολάου και την κολποσκόπηση, συμβάλλοντας στην πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση των διηθητικών νεοπλασμάτων του τραχήλου. Το HPV εμβόλιο αποτελεί επίσης μια νέα και πολλά υποσχόμενη μέθοδο πρωτογενούς πρόληψης, που αναμένεται μελλοντικά να περιορίσει αισθητά την συχνότητα εμφάνισης των σχετιζόμενων με τον HPV-ιό προδιηθητικών και διηθητικών αλλοιώσεων (Αγοραστός κ.ά., 2008; Χαραμή κ.ά., 2013).

Ήδη στα περισσότερα από τα ευρωπαϊκά κράτη, η πρόληψη του τραχηλικού καρκίνου επιτυγχάνεται μέσω εξειδικευμένων προγραμμάτων προληπτικού πληθυσμιακού ελέγχου, που σχεδιάζονται από τους αρμόδιους υγειονομικούς φορείς. Το σύστημα δευτεροβάθμιας πρόληψης σε αυτές τις συγκεκριμένες χώρες περιλαμβάνει την συστηματική εφαρμογή κυτταρολογικών εξετάσεων κατά Παπανικολάου σε όλον ανεξαιρέτως τον γυναικείο πληθυσμό. Στην περίπτωση μάλιστα ανίχνευσης ενός αμφιλεγόμενου αποτελέσματος, η ασθενής, που φέρει την αλλοίωση, υποβάλλεται σε κολποσκόπηση ή σε άλλη κάποια μέθοδο διάγνωσης. Το συνολικό ποσοστό κάλυψης του γυναικείου πληθυσμού που εξασφαλίζεται από την εφαρμογή αυτών των

προγραμμάτων κυμαίνεται στις περισσότερες αναπτυγμένες χώρες από 70% (σε χώρες όπως η Νορβηγία και η Αυστρία) έως και 80% (σε χώρες όπως η Ισλανδία, η Ολλανδία, η Δανία και η Φιλανδία) (Αγοραστός κ.ά., 2008).

Στην χώρα μας δεν εφαρμόζεται επισήμως κάποιο οργανωμένο πρόγραμμα προσυμπτωματικού ελέγχου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας στον γενικό πληθυσμό. Ο γυναικείος πληθυσμός αναλαμβάνει δυστυχώς στην πραγματικότητα με δική του ευθύνη την φροντίδα για την πρόληψη του τραχηλικού καρκίνου, όπως φυσικά και τα πιθανά έξοδα. Ο γυναικολογικός έλεγχος του ελληνικού γυναικείου πληθυσμού πραγματοποιείται είτε μέσω του δημοσίου είτε μέσω του ιδιωτικού τομέα, ενώ το είδος και η συχνότητα των εξετάσεων δεν είναι φυσικά ενιαία (Αγοραστός κ.ά., 2008).

Από τον Οκτώβριο του 2005 μέχρι τον Ιανουάριο του 2011, η Α Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης διεξήγαγε ένα ενημερωτικό και ερευνητικό πρόγραμμα με την κωδική ονομασία Λυσιστράτη (εκ του « Λυσιτελής ΣΤΡατηγική Αντιμετώπισης του HPV»). Οι βασικοί στόχοι αυτού του προγράμματος συνοπτικά ήταν: (α) η ουσιαστική ενημέρωση του γυναικείου πληθυσμού πάνω σε θέματα όπως HPV-ιός και καρκίνος του τραχήλου της μήτρας και HPV-εμβόλια, (β) η καταγραφή της κατάστασης σήμερα σε ότι αφορά στον επιπολασμό του HPV-ιού και των διαφόρων γονότυπων του, (γ) η λεπτομερής καταγραφή των σχετικών επιδημιολογικών δεδομένων σε ότι αφορά στην πρόληψη του τραχηλικού καρκίνου στον ελληνικό γυναικείο πληθυσμό, (δ) και η καταγραφή της στάσης των Ελληνίδων σε ότι αφορά την πιθανότητα εμβολιασμού των εφήβων αλλά και των ιδίων εναντίον του HPV-ιού (Αγοραστός κ.ά., 2008; Τογκαρίδου, 2012).

Το πρόγραμμα αυτό είχε καλύψει σχεδόν όλες τις περιοχές της Βόρειας Ελλάδας, καθώς και ένα σημαντικό μέρος της υπόλοιπης χώρας. Συνολικά συμμετείχαν σε αυτό 5.379 γυναίκες ηλικίας 18-65 ετών, οι οποίες στρατολογήθηκαν μέσω ανακοινώσεων και προσκλήσεων στα τοπικά έντυπα και μέσω διαλέξεων από την ομάδα γιατρών του προγράμματος «Λυσιστράτη». Η κάθε γυναίκα συμμετείχε εθελοντικά, συμπληρώνοντας ένα ερωτηματολόγιο με βάση τις προσωπικές της απόψεις, τις γνώσεις και τις εμπειρίες της (Αγοραστός κ.ά., 2008; Τογκαρίδου, 2012).

Παρακάτω περιγράφονται συνοπτικά μερικά από τα αποτελέσματα που προέκυψαν μέσα από την ανάλυση των ερωτηματολογίων σε αυτά τα έξι χρόνια εφαρμογής του προγράμματος και τα οποία θα μας επιτρέψουν να εκτιμήσουμε πως θα κυμανθούν ενδεχομένως μελλοντικά τα ποσοστά της εμβολιαστικής κάλυψης για το HPV-εμβόλιο στην χώρα μας :

Η επαγρύπνηση των γυναικών πάνω σε ζητήματα γυναικολογικού ελέγχου θεωρήθηκε ότι αποδεικνύεται μέσα από την συχνότητα των επισκέψεων στον γυναικολόγο και ειδικότερα μέσα από την συχνότητα εφαρμογής του κυτταρολογικού ελέγχου και των γνώσεων πάνω σε συγκεκριμένα θέματα όπως ο σκοπός της εφαρμογής του Τεστ Παπανικολάου ή ο ρόλος του HPV-ιού στην διαδικασία της εμφάνισης των προκαρκινικών αλλοιώσεων στον τράχηλο. Σύμφωνα λοιπόν με τα αποτελέσματα τη παραπάνω μελέτης, το 64,1% των Ελληνίδων επισκέπτονται τον γυναικολόγο τους σε ετήσια βάση, ενώ το 13,9% σπανιότερα από μια φορά ετησίως. Οι κυριότεροι λόγοι για τους οποίους δεν έκαναν ποτέ ή έκαναν περιστασιακά τεστ Παπ είναι η αμέλεια, η παρουσία άλλων σοβαρών προβλημάτων υγείας και ο φόβος για την ύπαρξη ενός παθολογικού ευρήματος (Αγοραστός κ.ά., 2008; Τογκαρίδου, 2012).

Σε ότι αφορά τώρα τις γνώσεις των γυναικών σχετικά με την αιτιολογία του καρκίνου του τραχήλου, το 31,1% απάντησε πως αυτός συνδέεται με την σεξουαλική επαφή, το 30,9% με κάποιο μικρόβιο, το 29,3% με μόλυνση, το 27,9% με κάποιο συγκεκριμένο ιό, το 17,7% με την ηλικία, το 17,3% με την διαίτα και το 8,4% με τις συνήθειες της προσωπικής υγιεινής. Το 28,5% απάντησε επίσης πως δεν γνώριζε το αίτιο εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου (Αγοραστός κ.ά., 2008).

Σχετικά με το εμβόλιο εναντίον του HPV-ιού, το 35% των γυναικών που συμμετείχαν στην μελέτη, δήλωσαν πως ενημερώθηκαν για αυτό κυρίως από την τηλεόραση, το 32,3% από τον γυναικολόγο, το 12,5% από τον τύπο και όλες οι υπόλοιπες γυναίκες από συζητήσεις με φίλους και γνωστούς (σε ποσοστό 12,4%) ή το διαδίκτυο (3,1%) (Τογκαρίδου, 2012).

Με βάση τις απαντήσεις που έδωσαν οι ίδιες οι γυναίκες, το HPV-εμβόλιο είναι ευρέως αποδεκτό από τον ελληνικό γυναικείο κοινό. Οι περισσότερες από τις γυναίκες που συμμετείχαν στην μελέτη, δήλωσαν μάλιστα σε ποσοστό 81,1% ότι θα αποδεχόντουσαν τον εμβολιασμό εναντίον της HPV-λοίμωξης, ενώ μόνο το 13,0% απάντησαν αρνητικά και το 5,9% δεν απάντησε καθόλου στο συγκεκριμένο ερώτημα. Όσες από τις γυναίκες δεν ήταν θετικές στον εμβολιασμό δικαιολόγησαν την στάση τους λόγω της ανεπαρκούς ενημέρωσης για το εμβόλιο και τον ιό (62.1%), του φόβου για τις πιθανές παρενέργειες (34,7%), με την άποψη ότι δεν αποδέχονταν την αποτελεσματικότητα του ή επειδή θεώρησαν ότι η νόσος δεν οφείλεται στον HPV-ιό (Αγοραστός κ.ά., 2008; Τογκαρίδου, 2012).

Στην διερεύνηση της πρόθεσης του εμβολιασμού για την ανήλικη κόρη, συνολικά το 70,9% των γυναικών δήλωσαν ότι αποδέχονταν τον εμβολιασμό, το 19,6% απάντησε αρνητικά, ενώ το 9,5% δεν απάντησε σχεδόν καθόλου στο συγκεκριμένο ερώτημα. Οι κυριότεροι λόγοι μη αποδοχής του εμβολιασμού της ανήλικης κόρης ήταν : (α) η ανεπαρκής ενημέρωση για το εμβόλιο (61,5%) (β) ο φόβος για τις ανεπιθύμητες ενέργειες του (35,5%) και άλλοι λόγοι (όπως η άποψη ότι το εμβόλιο είναι περιττό, ότι δεν προφυλάσσει και η πεποίθηση ότι ο καρκίνος δεν οφείλεται στον HPV- ιό, σε ποσοστό 11,4% (Αγοραστός κ.ά., 2008; Τογκαρίδου, 2012).

Το 2007 η Πολιτεία έπειτα από εισηγήσεις αρκετών επιστημονικών φορέων ενέκρινε τον εμβολιασμό εναντίον συγκεκριμένων γονότυπων του HPV-ιού, τόσο για τα νεαρά κορίτσια στην προκαθορισμένη ηλικία των 12-15 ετών, όσο και για τις νεαρές γυναίκες ηλικίας 15-26 ετών. Επισήμως το πρώτο εμβόλιο με το εμπορικό όνομα Gardasil κυκλοφόρησε τον Ιανουάριο του 2007, ενώ το δεύτερο εμβόλιο το Cervarix μόλις λίγους μήνες αργότερα, δηλαδή τον Δεκέμβριο του 2007.

Στην χώρα μας, είναι ευρέως γνωστό, ότι δεν υπάρχει ούτε εθνικό πρόγραμμα εφαρμογής εμβολιασμών, ούτε εθνικό πρόγραμμα αναλυτικής καταγραφής των ποσοστών εμβολιαστικής κάλυψης. Παρά τις γενικότερες προσπάθειες που έχουν γίνει κατά διαστήματα από διάφορους φορείς της Δημόσιας Υγείας, αποδεικνύεται ότι η εφαρμογή ενός τέτοιου προγράμματος συναντά τεράστια εμπόδια κυρίως οικονομικής φύσεως. Αποτέλεσμα αυτού είναι, αφενός να μην διαθέτουμε ένα ικανοποιητικό σύστημα εφαρμογής εκτεταμένων εμβολιασμών στις πληθυσμιακές ομάδες που διατρέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο να νοσήσουν και αφετέρου να μην γνωρίζουμε με ακρίβεια το ποσοστό των νεαρών γυναικών που εμβολιάζονται ενάντια στον HPV-ιό. Από τις διάφορες μελέτες που έχουν γίνει, τα μέχρι τώρα αποτελέσματα φανερώνουν ότι η εμβολιαστική κάλυψη των εφήβων έναντι του HPV συγκεκριμένα, κυμαίνεται σε

εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα, σημαντικά χαμηλότερα από εκείνα που αναφέρονται σε άλλες Ευρωπαϊκές χώρες. Υπολογίζεται μάλιστα ότι μέσα στα περίπου δέκα χρόνια κυκλοφορίας των δύο πολυδύναμων εμβολίων, έχουν εμβολιαστεί μόνο 200.000 νεαρές γυναίκες. Ειδικότερα τα ποσοστά της εμβολιαστικής κάλυψης κυμαίνονται μεταξύ του 5,3% -25,8%, με τα χαμηλότερα ποσοστά να σημειώνονται στο νομό Ευρυτανίας. Αυτά τα χαμηλά ποσοστά αποτυπώνουν με τον πλέον απόλυτο τρόπο την πρόθεση του ελληνικού πληθυσμού να εμβολιαστεί απέναντι στον HPV-ιό και επιβεβαιώνουν για μια ακόμη φορά την έκταση του όλου προβλήματος (Γκίνη κ.ά.,2016; Σπίγγου κ.ά, 2010; Χαϊδόπουλος & Αντσακλής, 2007; Υφαντή κ.ά, 2013).

Ίσως το προσεχές χρονικό διάστημα να αποτελέσει μια σημαντική ευκαιρία για την ανάπτυξη ενός αποδοτικότερου εθνικού προγράμματος εμβολιασμού ενάντια στον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων. Η διαρκώς αυξανόμενη τάση των νεαρών γυναικών – ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια- να εμβολιάζονται ύστερα από προτροπή του οικογενειακού και κοινωνικού τους περιβάλλοντος όπως και η ουσιαστική ενημέρωση μέσω των ΜΜΕ και του διαδικτύου (και ίσως μέσω μιας αρκετά καλά οργανωμένης εκστρατείας ενημέρωσης) μπορεί να αποτελέσει πιθανότατα το έναυσμα για την καθιέρωση στο κοντινό μέλλον ενός τέτοιου προγράμματος. Είναι πολύ σημαντικό να τονιστεί ότι ακόμα και ο εμβολιασμός μόλις του 50% του συνολικού γυναικείου πληθυσμού στην χώρα μας, μέσω ενός καλά οργανωμένου εμβολιαστικού προγράμματος μπορεί να μειώσει αισθητά τα διάφορα περιστατικά διηθητικού καρκίνου στον τράχηλο (Χαϊδόπουλος & Αντσακλής, 2007).

Συμπερασματικά το εμβόλιο εναντίον του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων φαίνεται ότι έχει γίνει ήδη ευρέως αποδεκτό από μια μεγάλη μερίδα του γυναικείου πληθυσμού. Σύμφωνα μάλιστα με τα αποτελέσματα του προγράμματος Λυσιστράτη, η προσωπική αποδοχή του HPV-εμβολιασμού έχει ήδη ξεπεράσει το 83%, ενώ εξίσου υψηλή φαίνεται να είναι η αποδοχή για τον εμβολιασμό της ανήλικης, έφηβης κόρης. Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι εμβολιασμός εναντίον της HPV-λοίμωξης δεν θα αντικαταστήσει την εφαρμογή του προληπτικού ελέγχου του τραχήλου της μήτρας, το ποσοστό των Ελληνίδων που υποβάλλονται συστηματικά μέχρι σήμερα σε κυτταρολογικό έλεγχο είναι εξαιρετικά απογοητευτικό. Το γεγονός αυτό πρέπει σίγουρα να κινητοποιήσει τους υπεύθυνους φορείς, ώστε να υπάρξει μια πιο αποτελεσματική πρόληψη σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης για όλο τον γυναικείο πληθυσμό, με σωστή εφαρμογή του τεστ Παπανικολάου και του νέου HPV-DNA test (Αγοραστός κ.ά., 2008)

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε μείζονα παράγοντα απειλής της ανθρώπινης ζωής και υγείας, ιδίως για τον γυναικείο πληθυσμό, τείνει να εξελιχθεί ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας και οι προκαρκινικές αλλοιώσεις αυτού. Τα νούμερα είναι δυστυχώς απογοητευτικά και καταδεικνύουν την έκταση του προβλήματος. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί σήμερα την δεύτερη πιο συχνή μορφή κακοήθειας μεταξύ του γυναικείου πληθυσμού και την τρίτη κυριότερη αιτία θνησιμότητας σε παγκόσμια κλίμακα μετά τον καρκίνο του μαστού και τον καρκίνο του πνεύμονα. Κάθε χρόνο καταγράφονται περίπου 288.000 θάνατοι από την συγκεκριμένη νόσο, ενώ ο αριθμός των νέων περιστατικών συνήθως υπερβαίνει το μισό εκατομμύριο. Το μεγαλύτερο μάλιστα ποσοστό εξ' αυτών (σε ποσοστό 80%) σημειώνεται στις αναπτυσσόμενες και υποανάπτυκτες χώρες, όπου εκεί η επίπτωση της νόσου συνεχώς και αυξάνει (Καλαμποκάς κ.ά., 2008).

Ως βασικός αιτιοπαθογενετικός παράγοντας για την ανάπτυξη προδιηθητικών και διηθητικών αλλοιώσεων στο τράχηλο, θεωρείται βάσει των μέχρι τώρα επιδημιολογικών, κλινικών και μοριακών μελετών, ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων (γνωστός επίσης και ως HPV ιός). Ο HPV είναι ένας μικρού μεγέθους ογκογόνος DNA-ιός που προσβάλλει το δέρμα και τις βλεννογόνες μεμβράνες του ανθρώπου και ορισμένων ζώων. Μέχρι σήμερα έχουν απομονωθεί 200 διαφορετικοί γονότυποι του στον άνθρωπο, με 40 εξ' αυτών να μολύνουν αποκλειστικά τα επιθηλιακά κύτταρα του κατώτερου γεννητικού συστήματος και της περιοχής του πρωκτού. Οι 40 αυτοί γονότυποι είναι γνωστοί ευρέως και ως γεννητικοί τύποι. Οι γεννητικοί τύποι διαχωρίζονται με την σειρά τους περαιτέρω σε “υψηλού” και “χαμηλού” κινδύνου. Οι γονότυποι “υψηλού” κινδύνου ενοχοποιούνται για το σύνολο σχεδόν των περιστατικών του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας αλλά και για άλλες μορφές καρκίνου. Οι πιο επικίνδυνοι και νοσογόνοι γονότυποι υψηλού κινδύνου είναι οι HPV 16 και HPV 18, που ευθύνονται για περισσότερο από το 70% των περιστατικών του τραχηλικού καρκίνου παγκοσμίως. Οι γονότυποι “χαμηλού” κινδύνου ενοχοποιούνται μόνο για χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις στον τράχηλο, οι οποίες συνήθως υποχωρούν, χωρίς να εξελίσσονται σε καρκίνο. Οι πιο διαδεδομένοι γονότυποι χαμηλού κινδύνου είναι οι HPV 6 και HPV 11 που προκαλούν πάνω από το 90% των κονδυλωμάτων της περιγεννητικής περιοχής, τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες (Γκεσούλη-Βολτυράκη, 2010; Νικολαΐδου κ.ά., 2007).

Ο HPV ιός μπορεί να προκαλέσει είτε κλινική είτε υποκλινική λοίμωξη. Η κλινική λοίμωξη έχει συσχετιστεί κυρίως με την εμφάνιση κονδυλωμάτων κατ' εξοχήν στην πρωκτογεννητική περιοχή. Στην πλειονότητα όμως των περιστατικών, η λοίμωξη από τον ιό είναι τελείως ασυμπτωματική και αυτοπεριοριζόμενη. Στο 80% μάλιστα των ασθενών παρατηρείται υποστροφή και αυτόματη ίαση των διαφόρων αλλοιώσεων. Ωστόσο, εάν η ανοσιακή απόκριση του ατόμου είναι ανεπαρκής, ο ιός παραμένει, οδηγώντας στην εμφάνιση μιας εμμένουσας λοίμωξης, η οποία με την πάροδο των ετών -και εάν δεν ελεγχθεί από ιατρό- μπορεί να εξελιχθεί κάποια στιγμή στο μέλλον σε διηθητικό καρκίνο (Καβαλιώτης, 2008).

Ο HPV μπορεί να γίνει πρόξενος κακοήθειας και σε άλλα όργανα (πέρα από τον τράχηλο) όχι μόνο της γυναίκας αλλά και του άνδρα. Η ογκογόνος δράση του φαίνεται πως μέχρι στιγμής έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση καρκινώματος και σοβαρής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας στο αιδοίο, τον πρωκτό, στο πέος αλλά και στον κόλπο. Έχει διαπιστωθεί επίσης ότι συνδέεται και με την εμφάνιση λεπιδώδους καρκινώματος



στα κύτταρα της κεφαλής και της περιοχής του αυχένα, ενώ έχει ταυτοποιηθεί και ως αιτιολογικός παράγοντας σε αρκετά περιστατικά καρκίνου του στοματοφάρυγγα (φυσικά σε συνδυασμό με άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες όπως η χρήση αλκοόλ και το κάπνισμα) (Νοταρά κ.ά., 2010).

Αδιαμφισβήτητα ο βασικός τρόπος μόλυνσης, τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, είναι μέσω της σεξουαλικής επαφής. Αυτό εξηγεί εν μέρει γιατί οι λοιμώξεις από τον ιό είναι τόσο διαδομένες διεθνώς αλλά και γιατί δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής αποτελεσματικοί τρόποι περιορισμού τους. Έχουν καταγραφεί βέβαια και εναλλακτικές οδοί μετάδοσης όπως με αυτοενοφθαλμισμό ή ακόμα πιο σπάνια με κάθετη μετάδοση από την μολυσμένη μητέρα στο παιδί. Οι μητέρες που φέρουν τον ιό είναι πολύ πιθανόν να τον μεταδώσουν στο νεογνό, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη θηλωμάτωσης του λάρυγγα ή ακόμα και εξωτερικών κονδυλωμάτων (Γεροδήμου κ.ά., 2014; Κανακούδη-Τσακαλίδου, 2009).

Σε ό,τι αφορά τώρα τον χρόνο επώασης του ιού, δηλαδή τον χρόνο που ουσιαστικά μεσολαβεί από την είσοδο του στον οργανισμό μέχρι την εμφάνιση των πρώτων αλλοιώσεων, αν και υπάρχει κάποια διχογνωμία στην διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με αυτό, κυμαίνεται από 15 ημέρες έως και 8 μήνες. Έπειτα από το συγκεκριμένο διάστημα ακολουθεί η φάση της ενεργού φλεγμονής και στην συνέχεια -και αν το επιτρέψει φυσικά η κατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή- έπεται η φάση της εξισορρόπησης, που συνήθως διαρκεί περίπου 3-6 μήνες. Η διαδικασία της εξέλιξης της λοίμωξης ολοκληρώνεται με την λεγόμενη απώτερη φάση (Γεροδήμου κ.ά., 2014; Θεοδωρίδου & Ατσάλη, 2007).

Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων μπορεί να αποτελεί τον βασικό αιτιολογικό παράγοντα για την ανάπτυξη τραχηλικού καρκίνου (ή άλλων μορφών καρκίνου), ωστόσο σε καμία περίπτωση δεν επαρκεί για την εμφάνιση της συγκεκριμένης νόσου. Οι λοιμώξεις, που οφείλονται στον HPV-ιό, μπορεί να εμφανίζουν υψηλή συχνότητα, όμως στην πραγματικότητα μόνο ένα ελάχιστο ποσοστό του γυναικείου πληθυσμού θα αναπτύξει τελικά κακοήθεια. Οι κυριότεροι παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν αισθητά την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου είναι, εκτός από μια εμμένουσα λοίμωξη, ο μεγάλος αριθμός των σεξουαλικών συντρόφων, η νεαρή ηλικία, η πρόωρη έναρξη της σεξουαλικής ζωής, η μη χρήση προφυλακτικού, η ανδρική σεξουαλική συμπεριφορά, η μακροχρόνια λήψη αντισυλληπτικών σκευασμάτων συνήθως για διάστημα μεγαλύτερο από 10 χρόνια, η φυλή, το χαμηλό βιοτικό επίπεδο, νοσήματα που οδηγούν σε μειωμένη απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος (όπως HIV λοίμωξη) και άλλες λοιμώξεις που συνδέονται με την σεξουαλική συμπεριφορά του ατόμου (Διακομανώλης, 2008; Νικολαΐδου κ.ά., 2007).

Η διάγνωση ωστόσο μια HPV-λοίμωξης αποδεικνύεται εξαιρετικά δυσχερής. Ο HPV δεν μπορεί να καλλιεργηθεί στο εργαστήριο κλινικής ρουτίνας και για αυτόν ακριβώς τον λόγο οι διάφορες διαγνωστικές δοκιμασίες επικεντρώνονται στην προσπάθεια ταυτοποίησης του ιικού γενώματος στα ανθρώπινα κύτταρα. Η ταυτοποίηση του ιικού γονιδιώματος βοηθά, αλλά με ειδικότητα και ευαισθησία που διαφέρει σημαντικά στην κάθε μέθοδο. Η PCR χρησιμοποιείται κατά κύριο λόγο για επιδημιολογικούς λόγους, ενώ ο ορολογικός έλεγχος που χρησιμοποιείται και συχνότερα στην καθημερινή κλινική πράξη, επικεντρώνεται στην ανίχνευση ειδικών αντισωμάτων (Καβαλιώτης, 2008).

Η πρόληψη λοιπόν των σχετιζόμενων με τον HPV-ιό λοιμώξεων αποτελεί σήμερα μια από τις μεγαλύτερες προκλήσεις για τον τομέα της σύγχρονης Ιατρικής. Μέχρι πρότινος

οι διάφορες στρατηγικές προστασίας, που εφαρμόζονταν, επικεντρώνονταν απλά στην έγκαιρη διάγνωση των προκαρκινικών αλλοιώσεων στην περιοχή του τραχήλου, δηλαδή εν ολίγοις στον τομέα της δευτερογενούς πρόληψης. Ως βασική μέθοδος στο πεδίο της δευτερογενούς πρόληψης, έχει καθιερωθεί εδώ και τουλάχιστον 6 δεκαετίες το λεγόμενο τεστ Παπανικολάου. Δυστυχώς όμως, και με εξαίρεση μόνο ελάχιστα κράτη του που την εφάρμοσαν συστηματικά και απαρέγκλιτα, η συγκεκριμένη μέθοδος δεν απέφερε τα αποτελέσματα που γενικά αναμένονταν, εφόσον έχει κάποιες εγγενείς αδυναμίες, με κυριότερες την χαμηλή ευαισθησία και την μικρή κάλυψη του γυναικείου πληθυσμού σε παγκόσμια κλίμακα (Αγοραστός, 2015; Διακομανώλης, 2008).

Κατά την διάρκεια των τελευταίων ετών ωστόσο, το ενδιαφέρον φαίνεται να έχει μετατοπιστεί από το πεδίο της δευτερογενούς προστασίας και τα γενικευμένα προγράμματα κυτταρολογίας, στην πρωτογενή πρόληψη με την εφαρμογή του εμβολιασμού εναντίον της HPV-μόλυνσης. Μέχρι σήμερα διατίθενται δύο εμβόλια, τα οποία προστατεύουν από κάποιους συγκεκριμένους γονότυπους του ιού, οι οποίοι ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη κακοήθων ή καλοήθων αλλοιώσεων στον τράχηλο: ένα διδύναμο (με την εμπορική ονομασία Cervarix) για τα στελέχη 16 και 18 και ένα τετραδύναμο (με την ονομασία Gardasil) που παρέχει επιπρόσθετη προστασία εναντίον των χαμηλού κινδύνου γονότυπων 6 και 11 (Αγοραστός, 2015; Γεροδήμου κ.ά., 2014).

Στο πεδίο λοιπόν της πρωτογενούς πρόληψης, ο προφυλακτικός εμβολιασμός εφαρμόζεται πλέον τουλάχιστον μια δεκαετία σε περισσότερες από 70 χώρες διεθνώς και τα αποτελέσματα της εφαρμογής του είναι ιδιαίτερα ικανοποιητικά: σύμφωνα με πρόσφατες εκτιμήσεις η παγκόσμια εμβολιαστική κάλυψη φαίνεται πως άγγιξε μέσα σε αυτά τα πρώτα χρόνια εφαρμογής (2007-2014) το 39,7 % στο σύνολο του πληθυσμού στόχου και για τις 3 προβλεπόμενες δόσεις. Αυτό σημαίνει πως στην πράξη εμβολιάστηκαν περισσότερες από 62 εκατομμύρια έφηβες και νεαρές γυναίκες από τα 118 εκατομμύρια, που αποτελούσαν και τον αρχικό στόχο της όλης προσπάθειας. Στις οικονομικά ανεπτυγμένες χώρες και ειδικότερα στην Ωκεανία και στο Ηνωμένο Βασίλειο –που ενέκριναν και πρώτες την εφαρμογή των δύο νέων εμβολίων- η εμβολιαστική κάλυψη ενάντια στον ιό ξεπέρασε κάθε αισιόδοξη πρόβλεψη, σημειώνοντας κατά μέσο όρο ποσοστά της τάξεως του 80% και 84% αντίστοιχα στις ηλικιακές ομάδες – στόχο. Από την άλλη πλευρά στις Η.Π.Α, μολονότι η εφαρμογή του HPV εμβολιασμού ξεκίνησε επίσης άμεσα, τα πρώτα επίσημα στατιστικά στοιχεία δεν είναι το ίδιο εντυπωσιακά: το συνολικό εμβολιαστικό επίπεδο του πληθυσμού-στόχου δεν ήταν δυστυχώς αρκετά υψηλό, εφόσον κινήθηκε περίπου στο 30% για τον γυναικείο και στο 11% για τον ανδρικό πληθυσμό και για τις 3 δόσεις (για το χρονικό διάστημα 2007-2014). Η κατάσταση δυστυχώς φαίνεται να είναι περισσότερο απογοητευτική στις χώρες μεσαίου και χαμηλού εισοδήματος. Στην χώρα μας για παράδειγμα, που ανήκει στην κατηγορία των χωρών μεσαίου εισοδήματος, το ποσοστό της εμβολιαστικής κάλυψης για τον HPV ιό κυμάνθηκε σε εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα. Βάσει μάλιστα διαφόρων μελετών που έχουν διενεργηθεί ανά τακτά χρονικά διαστήματα, τα επίπεδα του εμβολιασμού κυμάνθηκαν μεταξύ του 5,3%- 25,8%, με το χαμηλότερο ποσοστό να αντιστοιχεί σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο νόμο Ευρυτανίας. Εξαίρεση αποτέλεσαν οι χώρες που υπάγονται στο πρόγραμμα *Gardasil Access Program (GAP)* και στις οποίες τα ποσοστά εμβολιασμού κυμάνθηκαν κατά μέσο όρο περίπου στο 90% (για το χρονικό διάστημα 2009-2013)(Γκίνη κ.ά., 2016; Bruni et al., 2016).

Η διεθνής εμπειρία μέχρι σήμερα έχει δείξει ότι σημαντική παράμετρος για να υπάρξουν ιδανικά αποτελέσματα είναι η αποδοχή του εμβολιασμού των εφήβων από τους γονείς

τους. Πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν ότι οι αρνητικές συμπεριφορές και στάσεις των γονέων ως προς τα νέα εμβόλια για τον HPV ιό αποτελούν έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κίνδυνου για τον εμβολιασμό των παιδιών τους. Οι συμπεριφορές που αποδείχτηκε ότι συνήθως συνδέονται με τα χαμηλά ποσοστά εμβολιαστικής κάλυψης είναι η έλλειψη γνώσεων σχετικά με τα εμβόλια και την αιτιολογία εμφάνισης των HPV-λοιμώξεων, ο φόβος για τις πιθανές παρενέργειες τους, η πεποίθηση ότι είναι αναποτελεσματικά και ότι δεν έχουν να προσφέρουν τίποτα ιδίως στον ανδρικό πληθυσμό και φυσικά η πιθανότητα αύξησης της σεξουαλικής δραστηριότητας των εφήβων (Ντάνης, 2013).

Ο προφυλακτικός εμβολιασμός εναντίον της HPV-λοίμωξης δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να επηρεάσει ή να αντικαταστήσει μελλοντικά τις ήδη ισχύουσες στρατηγικές πρόληψης. Γυναίκες που έχουν ολοκληρώσει με επιτυχία τον εμβολιασμό, λαμβάνοντας και τις 3 προβλεπόμενες δόσεις πρέπει να συνεχίσουν να υποβάλλονται ανά τακτά χρονικά διαστήματα σε προληπτικό ασυμπτωματικό έλεγχο (είτε με τεστ Παπ είτε με HPV DNA τεστ). Τα δύο μέχρι σήμερα εμπορικά διαθέσιμα εμβόλια προφυλάσσουν μόνο έναντι των επικίνδυνων γονότυπων HPV 16 και HPV 18, οι οποίοι ενοχοποιούνται για περισσότερο από το 70% των περιπτώσεων του τραχηλικού καρκίνου. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει ένα ποσοστό ~30% που οφείλεται σε άλλους υψηλού κινδύνου γονότυπους και όπου δεν προλαμβάνεται με τα νέα εμβόλια. Για αυτόν ακριβώς τον λόγο ο τακτικός πληθυσμιακός έλεγχος ενάντια στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας πρέπει να εξακολουθήσει να εφαρμόζεται απαρέγκλιτα. Ωστόσο εάν τα προγράμματα εμβολιασμού καταφέρουν να καλύψουν ευρέως τις έφηβες και τις γυναίκες νεαρής ηλικίας, ίσως στο προσεχές μέλλον χρειαστεί να υπάρξουν ουσιαστικές τροποποιήσεις ιδίως σε ότι αφορά την ηλικία έναρξης του πληθυσμιακού ελέγχου και τις διαδικασίες ελέγχου και παρακολούθησης των διάφορων περιστατικών με αλλοιώσεις (Αγοραστός, 2015; Παυλίδου κ.ά., 2008).

Συμπερασματικά γίνεται κατανοητό ότι καθώς η εφαρμογή ενός απόλυτα επιτυχημένου και αποδοτικού προγράμματος προσυμπτωματικού ελέγχου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας δεν είναι εφικτή, ο προφυλακτικός εμβολιασμός τόσο των γυναικών όσο και των ανδρών μπορεί να αποδειχθεί στο εγγύς μέλλον η ιδανική στρατηγική πρόληψης, όχι μόνο γιατί θα ασκήσει σημαντική επίδραση στα ποσοστά θνητότητας και νοσηρότητας που σχετίζονται με τους HPV-ιούς, αλλά και γιατί θα συμβάλλει σημαντικά (έστω και με έμμεσο τρόπο) στις δαπάνες για τον προϋπολογισμό του τομέα της υγείας της κάθε χώρας, περιορίζοντας τα περιστατικά που θα απαιτούσαν επιπλέον θεραπευτική αντιμετώπιση. Πάνω σε αυτή την διαπίστωση πρέπει να στηριχθούν λοιπόν και οι αρμόδιοι υγειονομικοί φορείς για να υλοποιήσουν προγράμματα εμβολιασμού ενάντια στον HPV ιό απόλυτα προσαρμοσμένα στα ιδιαίτερα επιδημιολογικά και οικονομικά χαρακτηριστικά της κάθε χώρας (Αγγελοπούλου κ.ά., 2014).

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Αγγελοπούλου, Ζ., Καραγκούνη, Γ. & Κωτσάκου, Ε. (2015). " Χρήση εμβολιασμού στην πρόληψη εμφάνισης καρκίνου τραχήλου της μήτρας". *Νοσηλευτική*, 54 (1), 15-24.

[http://www.hjn.gr/wp-content/uploads/2015/07/03\\_500\\_aggelopoulou\\_sy-an.pdf](http://www.hjn.gr/wp-content/uploads/2015/07/03_500_aggelopoulou_sy-an.pdf)

Προσπέλαση 15/6/2017.

**Αγοραστός, Θ. (1999).** Τεστ Παπανικολάου, κολποσκόπηση, έλεγχος HPV: Όρια και δυνατότητες της κάθε μεθόδου. Στο **Θ.Αγοραστός, Δ.Βαβίλης & Ι. Μπόντης (Επιμ.)**, Πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη του γυναικολογικού καρκίνου Πρώτη Έκδοση (σσ.133-142). Θεσσαλονίκη : University Studio Press.

**Αγοραστός, Θ. (2006).**Εμβόλιο εναντίον του HPV: ανοιχτά θέματα και ερωτηματικά. Στο **Θ. Αγοραστός, Δ.Βαβίλης & Ι. Μπόντης (Επιμ.)**, Σύγχρονες εξελίξεις στην πρόληψη του γυναικολογικού καρκίνου (σσ.204-206). Θεσσαλονίκη : University Studio Press.

**Αγοραστός, Θ. (2007).** HPV- Εμβόλιο: Νέα εποχή στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου. Στο **Ε.Γραμματικοπούλου (Επιμ.)**, Κοινωνία & Υγεία VI (σσ.19-24). Αθήνα: Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών (ΕΙΕ).

Διαθέσιμο από:

<http://helios-eie.ekt.gr/EIE/bitstream/10442/368/1/M01.050.01.pdf>

Προσπέλαση 15/6/2017.

**Αγοραστός, Θ. (2008).** Νέα εποχή στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας . Στο **Θ. Αγοραστός, Δ.Βαβίλης & Ι. Μπόντης (Επιμ.)**, Λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV)- Εύρος – Επιπτώσεις- Πρόληψη (σσ. 243-254). Θεσσαλονίκη : University Studio Press.

**Αγοραστός, Θ. (2015).** Εμβολιασμός εναντίον της HPV λοίμωξης- Ενδείξεις- Αντενδείξεις, Παρενέργειες. Πρακτικά συνεδρίου: 2ο HPV Σεμινάριο, 31 Ιανουαρίου 2015.

Διαθέσιμο απο:

[http://www.hpv-society.gr/images/2-SEMINARIO/02-SEMINARIO-2015\\_AGORASTOS.pdf](http://www.hpv-society.gr/images/2-SEMINARIO/02-SEMINARIO-2015_AGORASTOS.pdf)

Προσπέλαση 15/6/2017.

**Αγοραστός, Θ. & Δίνας, Κ. (2007).** Καλοήθειες αλλοιώσεις του τραχήλου. Στο **Ι.Μπόντης (Επιμ.)**, Βασικές αρχές μαιευτικής & γυναικολογίας (σσ.325-327). Θεσσαλονίκη : University Studio Press.

Αμπραχίμ, Σ.Ε., Σταματοπούλου, Ε., Κουρκούτα, Α., Καραβασιλειάδου, Σ., Σταματοπούλου, Α., Παντζά, Ε., Βραχνής, Ν. & Αναγνωστοπούλος, Χ. (2012). “Προληπτικός έλεγχος του τραχήλου της μήτρας στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας-Κέντρο Υγείας Θέρμης”. *Επιστημονικά Χρονικά*, 17 (2), 87-94.

<http://docplayer.gr/609904-Proliptikos-eleghos-toy-traheloy-tis-metras-sti-protovathmia-frontida-ygeias-kentro-ygeias-thermis.html>

Προσπέλαση 15/11/2017.

Αρβανιτίδου-Βαγιωνά, Μ. (2009). Δημόσια Υγεία. Στο Μ. Αρβανιτίδου-Βαγιωνά (Επιμ.), Κοινωνική και Προληπτική Ιατρική (σσ.21-22). Θεσσαλονίκη: University Studio Press.

Ατζάμπου, Μ.Κ. (2015). “Μελέτη και βιοπληροφορική ανάλυση των διαφορετικών τύπων του ιού των Ανθρωπίνων Θηλωμάτων (HPV)” (Διδακτορική Διατριβή). Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών, Αθήνα.

[http://dspace.lib.ntua.gr/bitstream/handle/123456789/42832/atzampou\\_hpv.pdf?sequence=1](http://dspace.lib.ntua.gr/bitstream/handle/123456789/42832/atzampou_hpv.pdf?sequence=1)

Προσπέλαση 15/6/2017.

Βαρελά, Π. & Σαρίδη, Μ. (2014). “Παράγοντες που σχετίζονται με τις στάσεις και τις γνώσεις των γονέων για τον εμβολιασμό των εφήβων, κατά του ιού των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων(HPV)”. *ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ*, 7 (4), 24-32.

<http://journal-ene.gr/wp-content/uploads/2015/02/paragontes-sxetizontai-staseis-gnwseis-gonewn.pdf> Προσπέλαση την 17/04/2017

Προσπέλαση την 17/04/2017

Γαβανά, Μ., Τσουκανά, Π., Γοαννακόπουλος, Ε., Σμυρνάκης, Ε. & Μπένος, Α. (2005). “Επάρκεια εμβολιαστικής κάλυψης κατά την εγγραφή στο σχολείο. Έρευνα χρονικής στιγμής σε μαθητές αστικού πληθυσμού”. *ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ*, 22 (4), 358-369.

<http://www.mednet.gr/archives/2005-4/pdf/358.pdf>

Προσπέλαση 15/7/2017.

Γεροδήμου, Μ., Τσαβίδη, Κ., Αντωνίου, Χ. & Νικολαΐδου, Η. (2014). “Εμβολιασμός για την λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων”. *Ελληνική Επιθεώρηση Δερματολογίας και Αφροδισιολογίας*, 25 (1), 33-36.

<http://www.sygros-hosp.gr/files/file/33-36%20%CE%95%CE%BC%CE%B2%CE%BF%CE%BB%CE%B9%CE%B1%CF%83%CE%BC%CF%8C%CF%82%20%CE%B3%CE%B9%CE%B1%20%CF%84%CE%B7%20%CE%BB%CE%BF%CE%AF%CE%BC%CF%89%CE%BE%CE%B7%20%CE%B1%CF%80%CF%8C%20%CF%84%CE%BF%CE%BD%20%CE%B9%CF%8C%20%CF%84%CF%89%CE%BD%20%CE%B1%CE%BD%CE%B8%CF%81%CF%8E%CF%80%CE%B9%CE%BD%CF%89%CE%BD%20%CE%B8%CE%B7%CE%BB%CF%89%CE%BC%CE%AC%CF%84%CF%89%CE%BD.pdf>

Προσπέλαση 15/6/2017.

**Γκεσούλη-Βολτυράκη, Ε., Τσετσέκου, Ε., Μαρνέρας, Χ., Κράπης, Κ., Υφαντής, Α. & Νούλα, Μ.** (2010). “ Η αποδοχή του εμβολιασμού έναντι του ιού HPV σε γυναίκες της ελληνικής επαρχίας”. *ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ*, 27 (3), 342-352.

<http://www.mednet.gr/archives/2010-3/pdf/522.pdf>

Προσπέλαση την 17/04/2017 .

**Γκίνη, Σ., Κατόπη, Κ., Μπερνιδάκης, Α., Μπρεγκόβα, Ι. & Παπαδάκου, Σ.** (2016). “ Το εμβόλιο έναντι του HPV, η αποτελεσματικότητα και η αποδοχή από το εμβολιακό κοινό”. *Ελληνική Νοσοκομειακή Οδοντιατρική*, 9, 93-100.

<http://www.hospitaldentistry.gr/assets/documents/journal/2016/06.pdf>

Προσπέλαση 23/07/2017

**Δαφέρμου, Χ.Μ., Τσουμάκας, Κ. & Παυλοπούλου, Ι.** (2015). “ Εμβόλια πρόληψης του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων. Γνώση και συμμόρφωση των φοιτητών επιστημών υγείας”. *ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ*, 32 (2), 202-209.

[https://www.researchgate.net/profile/Ioanna\\_OR\\_Joanna\\_Pavlopoulou/publication/281977726\\_Preventive\\_vaccines\\_for\\_human\\_papillomavirus\\_The\\_knowledge\\_and\\_compliance\\_of\\_health\\_sciences\\_students/links/56b11c1a08aed7ba3feafc8b.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Ioanna_OR_Joanna_Pavlopoulou/publication/281977726_Preventive_vaccines_for_human_papillomavirus_The_knowledge_and_compliance_of_health_sciences_students/links/56b11c1a08aed7ba3feafc8b.pdf)

Προσπέλαση την 17/04/2017

**Δημητρακόπουλος, Ι. & Κατωπόδη, Θ.** (2008). HPV λοίμωξη και καρκίνος στοματικής κοιλότητας. Στο **Θ. Αγοραστός, Δ.Βαβίλης & Ι. Μπόντης (Επιμ.)**, Λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV)- Εύρος – Επιπτώσεις- Πρόληψη (σσ.127-133). Θεσσαλονίκη : University Studio Press.

**Δίνας, Κ.** (2004). “Ελεγχος λοίμωξης από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων και πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.” (Διδακτορική Διατριβή). Τμήμα Ιατρικής Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη.

<http://thesis.ekt.gr/thesisBookReader/id/13925#page/1/mode/2up>

Προσπέλαση 23/07/2017

**Λενδρινός, Ι.** (2010). “Μελέτη λοίμωξης από τους ιούς των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Hpv) σε ασθενείς με προκαρκινωματώδεις αλλοιώσεις και καρκίνο του τραχήλου της μήτρας” (Διδακτορική Διατριβή). Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα.

<http://thesis.ekt.gr/thesisBookReader/id/24349#page/1/mode/2up>

Προσπέλαση 12/3/2014

**Διακομανώλης, Ε.** (2001). Γυναικολογία και μαιευτική της νεαρής ηλικίας. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης.

**Διακομανώλης, Ε.** (2010). Κολποσκόπηση και Παθολογία του κατώτερου γεννητικού συστήματος της γυναίκας. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης, σσ. 261-265.

**Ιατράκης, Γ.** (2015). Γυναικολογικά Προβλήματα & Λύσεις (ebook version). Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών. Αποθετήριο Κάλλιπος.

[https://repository.kallipos.gr/pdfviewer/web/viewer.html?file=/bitstream/11419/1862/5/0\\_0\\_master%20document-KOY.pdf](https://repository.kallipos.gr/pdfviewer/web/viewer.html?file=/bitstream/11419/1862/5/0_0_master%20document-KOY.pdf)

Προσπέλαση 15/6/2017.

**Θεοδωρίδου, Μ. & Ατσάλη, Ε.** (2007). “Λοιμώξεις από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Human Papilloma Virus-HPV). Νέες προοπτικές πρόληψης.” **Δελτίο Α Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών**, 54 (2), 141-151.

[http://www.iatrikionline.gr/Deltio\\_54b\\_2007/01.pdf](http://www.iatrikionline.gr/Deltio_54b_2007/01.pdf)

Προσπέλαση 15/6/2017.

**Θεοδώρου, Μ., Σαρρής, Μ. & Σούλης, Σ.** (2001). Συστήματα Υγείας. Αθήνα: Εκδόσεις Παπαζήσης.

**Καβαλιώτης, Ι.** (2008). HPV- εμβολιασμός από τον παιδίατρο: Ενδείξεις, αντενδείξεις, αναστολές, προβλήματα. Στο **Θ.Αγοραστός, Δ.Βαβίλης & Ι. Μπόντης (Επιμ.)**, Λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV)- Εύρος – Επιπτώσεις- Πρόληψη ( σσ.199-203). Θεσσαλονίκη: University Studio Press.

**Καλαμποκάς, Θ. Αθανασάκης, Κ. & Κυριόπουλος, Γ.** (2008). Η εμβολιαστική κάλυψη εναντίον των ιών HPV: Η οπτική της Δημόσιας Υγείας. Στο **Θ. Αγοραστός, Δ.Βαβίλης & Ι. Μπόντης (Επιμ.)**, Λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV)- Εύρος – Επιπτώσεις- Πρόληψη (σ.σ. 217-220). Θεσσαλονίκη : University Studio Press.

**Καλκάνη-Μπουσιάκου, Ε.** (2007). Ιολογία. Αθήνα: Εκδόσεις Έλλην- Γ.Πάρικος & ΣΙΑ.

**Κανακούδη-Τσακαλίδου, Φ.** (2009). “ Εμβόλια για την πρόληψη της λοίμωξης από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων”. **Παιδιατρική Βορείου Ελλάδος**, 21 (1), 15-28.

<http://pevejournal.gr/wp-content/uploads/2014/09/1-2009-1.pdf>

Προσπέλαση 15/6/2017.

**Κανελλόπουλος, Δ.** (2017). “ *Ο Καρκίνος του Τραχήλου της Μήτρας. Νεότερα Δεδομένα*”. **Το Βήμα του Ασκληπιού**, 16 (4), 248-256.

<http://ejournals.teiath.gr/index.php/tovima/article/viewFile/3608/3323>

Προσπέλαση 15/11/2017.

**Καπράνος, Ν.** (2006). “*Μαζικός έλεγχος HPV και καρκίνος του τραχήλου μήτρας*”, **Θέματα Μαιευτικής- Γυναικολογίας**, 20 (1), 26-33.

[http://www.iatrikionline.gr/ellia\\_13/3.pdf](http://www.iatrikionline.gr/ellia_13/3.pdf)

Προσπέλαση 15/6/2017.

**Καρατζάνης, Α., Χατζάκης, Ν., Παναγιωτάκη, Ε., Βελεγράκη, Γ. & Χελιδόνης, Ε.** (2007). “*Νεότερα Δεδομένα για την Υποτροπιάζουσα Αναπνευστική Θηλωμάτωση (ΥΑΘ), Ωτορινολαρυγγολογία- Χειρουργική Κεφαλής & Τραχήλου*, 30, 24-32.

[http://www.iatrikionline.gr/Orl\\_30/5.pdf](http://www.iatrikionline.gr/Orl_30/5.pdf)

Προσπέλαση 15/6/2017.

**Καρτσιούνης, Χ., Σκαφιδά, Π. & Δεληγιάννης, Δ.** (2006). Στατιστικά στοιχεία γυναικολογικού καρκίνου στην Βόρεια Ελλάδα. Στο **Θ. Αγοραστός, Δ.Βαβίλης & Ι. Μπόντης (Επιμ.)**, Σύγχρονες Εξελίξεις στην Πρόληψη του Γυναικολογικού Καρκίνου (σ.σ.29-36). Θεσσαλονίκη : University Studio Press.

**Κατσίκης, Η., Πιούκα, Α., Καρκανάκη, Α., Αστεριάδης, Χ. & Πανίδης, Δ.** (2008). “ *Αντισυλληπτικά δισκία: η χρήση τους σε γυναίκες με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών*” . **Ελληνική Μαιευτική & Γυναικολογία**, 20 (4), 319-329.

[http://www.iatrikionline.gr/ELL\\_M\\_4\\_2008/6%20katsikis.pdf](http://www.iatrikionline.gr/ELL_M_4_2008/6%20katsikis.pdf)

Προσπέλαση 15/6/2017

**Κόκαλλης, Π.** (2012). “ *HPV: Ο ιός και η φυσική ιστορία της λοίμωξης*”, **Ιατρικός Κόσμος**, 64, 64-67.

[http://www.iatrikokentro.gr/iatrikoskosmos/sites/default/files/articles/11\\_kokkali.pdf](http://www.iatrikokentro.gr/iatrikoskosmos/sites/default/files/articles/11_kokkali.pdf)



Προσπέλαση 15/6/2017.

**Κουίδου, Σ.** (2008). Μοριακή διαδικασία της HPV-σχετιζόμενης καρκινογένεσης. Στο **Θ. Αγοραστός, Δ.Βαβίλης & Ι. Μπόντης (Επιμ.)**, Λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV)- Εύρος – Επιπτώσεις- Πρόληψη (σ.σ.57-65). Θεσσαλονίκη : University Studio Press.

**Κουτσός, Ι.Χ.** (2014). “*Συσχέτιση των κυτταροκινών της τραχηλικής βλέννης με την λοίμωξη του τραχήλου της μήτρας από τους ιούς HPV*” (Διδακτορική Διατριβή). Τμήμα Ιατρικής Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη.

<http://thesis.ekt.gr/thesisBookReader/id/34565#page/1/mode/2up>

Προσπέλαση 23/07/2017

**Κυριαζής, Ι.Δ., Καμπούρης, Μ.Ε., Πουλάς, Κ. & Πατρινός, Τ.Π.** (2014). “*Μοριακές τεχνικές για την ανίχνευση και τον χαρακτηρισμό των μικροοργανισμών*”. ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, 31 (1), 23-40.

<http://www.mednet.gr/archives/2014-1/pdf/23.pdf>

Προσπέλαση 15/6/2017.

**Κωνσταντινίδης, Θ.** (2008). Προληπτική ιατρική : ο ρόλος του ιατρού εργασίας. Στο **Θ. Αγοραστός, Δ.Βαβίλης & Ι. Μπόντης (Επιμ.)**, Λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV)- Εύρος – Επιπτώσεις- Πρόληψη (σ.σ.223-224).

**Κωνσταντόπουλος, Α.** (2008). HPV-εμβολιασμός ο ρόλος του παιδίατρο **Στο Θ. Αγοραστός, Δ.Βαβίλης & Ι. Μπόντης (Επιμ.)**, Λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV)- Εύρος – Επιπτώσεις- Πρόληψη (σ.σ.195-197) Θεσσαλονίκη : University Studio Press.

**Λάλουσης, Δ.** (2015). “*Επιπολασμός και τυποποίηση της HPV λοίμωξης, στη στοματική κοιλότητα οροθετικών HIV ασθενών, του Ιατρείου λοιμωδών νοσημάτων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών*” (Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία). Τμήμα Χημείας, Φαρμακευτικής, Ιατρικής Πανεπιστήμιου Πατρών Πάτρα.

<http://nemertes.lis.upatras.gr/jspui/bitstream/10889/8940/3/Lalouis%28chem%29.pdf>

Προσπέλαση 15/6/2017.

**Λουφόπουλος, Α.Δ.** (1999). Φλεγμονές και γυναικολογικός καρκίνος. Στο **Θ.Αγοραστός, Δ.Βαβίλης & Ι. Μπόντης (Επιμ.)**, Πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη του γυναικολογικού καρκίνου Πρώτη Έκδοση (σ.σ.79-84). ). Θεσσαλονίκη: University Studio Press.

**Μορτάκης, Α.** (2004). Μόλυνση του κατώτερου γεννητικού συστήματος από τους HPV. Οι ιοί των ανθρωπίνων θηλωμάτων. Στο **Ι.Δ. Στρατηγού (Επιμ.)**,

Αφροδισιολογία, Σεξουαλικά Μεταδιδόμενες και Δερματοπάθειες των Γεννητικών Οργάνων (σσ .357-381). Αθήνα : Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου.

**Μορτάκης, Α.** (2007). Γυναίκα και HPV. Πρόληψη της μόλυνσης και των επιπλοκών της. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας .

**Μορτάκης, Α.** (2008). Κονδυλώματα: Μορφές, κλινική σημασία, επιπτώσεις. Στο **Θ. Αγοραστός, Δ.Βαβίλης & Ι. Μπόντης (Επιμ.)**, Λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV)- Εύρος – Επιπτώσεις- Πρόληψη (σ.σ. 105-107). Θεσσαλονίκη : University Studio Press.

**Μπεθεμούτης, Γ., Νικολαΐδου, Η. & Χατζηβασιλείου, Μ.** (2009). “ *Η μοριακή διαγνωστική στην διερεύνηση της HPV λοίμωξης*” . **Ελληνική Επιθεώρηση Δερματολογίας και Αφροδισιολογίας**, 20 (3), 209-214.

[http://www.syggros-hosp.gr/newsite/files/file/209-216\(1\).pdf](http://www.syggros-hosp.gr/newsite/files/file/209-216(1).pdf)

Προσπέλαση 15/6/2017.

**Νικολαΐδου, Η., Τζανετάκου, Β. & Κατσάμπας, Α.** (2007). “ Ιοί των ανθρωπίνων θηλωμάτων : Βασικοί μηχανισμοί καρκινογένεσης”. **Ελληνική Επιθεώρηση Δερματολογίας και Αφροδισιολογίας**, 18 (4) , 319-322.

<http://www.edae.gr/journals/20071012/319-324.pdf>

Προσπέλαση 15/6/2017.

**Νικολαΐδου, Η., Μηνιάτη, Α. & Κατσαμπάς, Α.** (2007). “ *Λοίμωξη από τους ιούς των ανθρωπίνων θηλωμάτων και προφυλακτικά εμβόλια*”. **Ελληνική Επιθεώρηση Δερματολογίας και Αφροδισιολογίας**, 18 (1), 73-79.

<http://www.syggros-hosp.gr/newsite/files/file/73-80.pdf>

Προσπέλαση 15/12/2017.

**Νοταρά, Β., Σουλτάτου, Π. & Τσελίκα, Α.** (2010). “ Διερεύνηση γνώσεων των χρηστών των υπηρεσιών υγείας ως προς τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων και το εμβόλιο κατά του ιού.”. **Interscientific Health**, 2 (4), 184-189.

<http://www.inhealthcare.gr/article/el/diereunisi-gnoseon-ton-xriston-upiresion-ugeias-os-pros-ton-io-ton-anthropinon-thilomaton-kai-to-emvolio-kata-tou-iou1>

Προσπέλαση 15/6/2017.

**Ντάνης, Κ.** (2013). “Παρακολούθηση της εμβολιαστικής κάλυψης των παιδιών και των στάσεων των γονέων στην Ελλάδα” (Διδακτορική Διατριβή). **Τμήμα Ιατρικής Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα.**

<http://thesis.ekt.gr/thesisBookReader/id/38707#page/1/mode/2up>

Προσπέλαση την 17/07/2017.

**Παλούμπη, Β.** (2017). “ Γνώσεις και απόψεις φοιτητών του Πανεπιστημίου Πατρών σχετικά με τον HPV” (Μεταπτυχιακή Εργασία). Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα.

<http://nemertes.lis.upatras.gr/jspui/bitstream/10889/10456/1/%CE%A0%CE%B1%CE%BB%CE%BF%CF%8D%CE%BC%CF%80%CE%B7%20%CE%92%CE%B1%CF%83%CE%B9%CE%BB%CE%B9%CE%BA%CE%AE%CE%B4%CE%B9%CF%80%CE%BB%CF%89%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AE%20%CE%BD%CE%B7%CE%BC%CE%B5%CF%81%CF%84%CE%B9%CF%82.pdf>

Προσπέλαση την 17/12/2017.

**Παπαγιάννης, Δ.** (2014). “ Επιδημιολογικές μελέτες εμβολιασμού σε επαγγελματίες υγείας και πιλοτική εφαρμογή ανάπτυξης ολοκληρωμένου συστήματος περιφερειακού αρχείου εμβολιασμού στα πλαίσια διαμόρφωσης περιφερειακής πολιτικής Δημόσιας Υγείας” (Διδακτορική Διατριβή). Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα.

<http://thesis.ekt.gr/thesisBookReader/id/35206#page/1/mode/2up>

Προσπέλαση την 17/12/2017.

**Παπαδοπούλου-Αλατάκη, Ε.** (2008). Ιδιαιτερότητες ανοσιακής απάντησης στην HPV λοίμωξη. Στο **Θ. Αγοραστός, Δ.Βαβίλης & Ι. Μπόντης (Επιμ.)**, Λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV)- Εύρος – Επιπτώσεις- Πρόληψη (σ.σ.25-27).Θεσσαλονίκη: University Studio Press

**Παπανάκου, Σ., Νικητάκης, Ν. & Σκλαβούνου-Ανδρικοπούλου,Α.** (2013). “ Επιδημιολογία, αιτιολογία και πρόληψη του καρκίνου του στόματος”. **ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**, 30 (5), 535-545.

<http://www.mednet.gr/archives/2013-5/pdf/535.pdf>

Προσπέλαση την 17/09/2017

**Παπανικολάου, Α.** (2008). Επιδημιολογία και φυσική ιστορία της HPV λοίμωξης στον τράχηλο της μήτρας. Στο **Θ.Αγοραστός, Δ.Βαβίλης & Ι. Μπόντης (Επιμ.)**, Λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV)- Εύρος – Επιπτώσεις- Πρόληψη ( σσ. 19-29). Θεσσαλονίκη: University Studio Press.

**Παπανικολάου, Α.** (2008). Παράγοντες κινδύνου για HPV λοίμωξη και καρκίνο του τραχήλου. Στο **Θ.Αγοραστός, Δ.Βαβίλης & Ι. Μπόντης (Επιμ.)**, Λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV)- Εύρος – Επιπτώσεις- Πρόληψη ( σσ. 31-37). Θεσσαλονίκη: University Studio Press.

**Παπαπαναγιώτου, Ι.Κ. & Κυριακοπούλου-Δαλαϊνά, Β.** (2004). Ιατρική Μικροβιολογία και Ιολογία .Θεσσαλονίκη: University Studio Press.

**Παυλίδου, Ε., Ζαφράκας, Μ. & Αγοραστός, Θ.** (2008). “ Η πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στην εποχή, μετά τον HPV-εμβολιασμό.”. **Ελληνική Μαιευτική & Γυναικολογία**, 20 (3), 250-254.

[http://www.iatrikionline.gr/ELL\\_M\\_3\\_2008/08.pdf](http://www.iatrikionline.gr/ELL_M_3_2008/08.pdf)

Προσπέλαση 15/6/2017.

**Πρίντζα, Α.** (2008). Υποτροπιάζουσα Λαρυγγική Θηλωμάτωση. Στο **Θ. Αγοραστός, Δ.Βαβίλης & Ι. Μπόντης (Επιμ.)**, Λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV)- Εύρος – Επιπτώσεις- Πρόληψη (σσ.135-141). Θεσσαλονίκη : University Studio Press.

**Ροδολάκης, Α.** (2008). Προκαρκινικές αλλοιώσεις και καρκίνος του αιδοίου και του κόλπου. Στο **Θ. Αγοραστός, Δ.Βαβίλης & Ι. Μπόντης (Επιμ.)**, Λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV)- Εύρος – Επιπτώσεις- Πρόληψη (σσ.109-111). Θεσσαλονίκη : University Studio Press.

**Ρούσσο, Δ.Χ.** (2016). Μαιευτική και Γυναικολογία. Αθήνα: Εκδόσεις Τζιόλας.

**Ρούσσο, Δ. & Βοσνάκης, Χ.** (2008). “Νεότερα δεδομένα στην κλινική αντιμετώπιση της τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας”. **Ελληνική Μαιευτική & Γυναικολογία**, 20 (4), 294-299.

[http://www.iatrikionline.gr/ELL\\_M\\_4\\_2008/2%20roussos.pdf](http://www.iatrikionline.gr/ELL_M_4_2008/2%20roussos.pdf)

Προσπέλαση 15/6/2017.

**Σιδηροπούλου, Μ.** (2010). “ Η πρόληψη ως μέτρο προστασίας της Δημόσιας Υγείας”. **Ιατρικά Θέματα**, 59, 16-21.

<http://www.isth.gr/images/uploads/02-2-SIDHROPOULOU.pdf>

Προσπέλαση 15/11/2017.

**Σκλαβούνου, Α. & Καραβασίλης, Δ.** (1999). “ Ο ρόλος των θηλωμάτων του ανθρώπου (HPV) σε νοσήματα του στόματος” . **Ελληνική Εταιρεία Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής**, 14, 131-139.

<http://karavassilis.tripod.com/HPV.pdf>

Προσπέλαση την 17/07/2017

**Σπίγγου, Τ., Τζίνου, Π. & Μπρέγκοβα, Α.** (2010). “Εκτίμηση επιπέδου εμβολιαστικής κάλυψης των μαθητών της περιοχής Κ.Υ. Αγ. Αθανασίου Κέρκυρας”. **ΙΑΤΡΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ**, 6 (2), 104-107.

[http://www.ixek.gr/images/articles/i\\_ch\\_v6-n2-10\\_02.pdf](http://www.ixek.gr/images/articles/i_ch_v6-n2-10_02.pdf)

Προσπέλαση την 17/07/2017

**Σταματάκη, Π.** (2010). “*Επιπολασμός του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας*” (Διδακτορική Διατριβή). Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα.

<http://thesis.ekt.gr/thesisBookReader/id/23332#page/1/mode/2up>

Προσπέλαση την 17/03/2017

**Ταμπακούδης, Π.** (2002). “*Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων στη Μαιευτική – Γυναικολογία*”. *Ελληνική Μαιευτική & Γυναικολογία*, 14 (2).

Διαθέσιμο από:

[http://www.iatrikionline.gr/e\\_m\\_g\\_14b/tabak.htm](http://www.iatrikionline.gr/e_m_g_14b/tabak.htm)

Προσπέλαση την 17/07/2017

**Τζανετάκου, Β. & Νικολαΐδου, Η.** (2008). *Λοίμωξη από τους ιούς των ανθρωπίνων θηλωμάτων : Νεότερα Δεδομένα. Ελληνική Επιθεώρηση Δερματολογίας Αφροδισιολογίας*, 19 (2), 175-179.

[http://www.syggros-hosp.gr/newsite/files/file/175-180\(2\).pdf](http://www.syggros-hosp.gr/newsite/files/file/175-180(2).pdf)

Προσπέλαση την 17/12/2017

**Τογκαρίδου, Ε.** (2012). “*Επιδημιολογική μελέτη σχετικά με τον επιπολασμό του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων και την αποδοχή του εμβολιασμού από τον γυναικείο πληθυσμό στην Ελλάδα*” (Διδακτορική Διατριβή). Τμήμα Ιατρικής Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη.

<http://ikee.lib.auth.gr/record/130654/files/GRI-2012-9563.pdf>

Προσπέλαση την 17/04/2017

**Τριανταφυλλίδου, Μ.** (2016). “*Πλαίσιο βελτίωσης της εμβολιαστικής κάλυψης για τα εμβόλια MMR και HPV στην 5η Υγειονομική Περιφέρεια*”. *Το Βήμα του Ασκληπιού*, 15 (4), 326-345.

[http://www.vima-asklipiou.gr/volumes/2016/VOLUME%2004\\_16/VA\\_SP\\_2\\_15\\_04\\_16.pdf](http://www.vima-asklipiou.gr/volumes/2016/VOLUME%2004_16/VA_SP_2_15_04_16.pdf)

[Προσπέλαση την 17/04/2017](#)

Προσπέλαση την 17/04/2017

**Τραϊνού, Α.** (2015). “*Επιδημιολογικός, κλινικός και μοριακός έλεγχος ανοσοκατεσταλμένων γυναικών που μολύνθηκαν από τον ιό των ανθρωπίνων*”

θηλωμάτων” (Διδακτορική Διατριβή). Τμήμα Ιατρικής Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη.

<http://thesis.ekt.gr/thesisBookReader/id/36668#page/1/mode/2up>

Προσπέλαση την 17/04/2017

**Τσινόπουλος, Ι., Μουργελά, Α. & Χαλβατζής, Ν.** (2008). Ρόλος της HPV λοίμωξης στην ανάπτυξη καλοηθών και κακοηθών εξεργασιών της επιφάνειας του οφθαλμού. Στο Θ. Αγοραστός, Δ.Βαβίλης & Ι. Μπόντης (Επιμ.), Λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV)- Εύρος – Επιπτώσεις- Πρόληψη (σ.σ. 147-150). Θεσσαλονίκη: University Studio Press.

**Υφαντή, Ε., Γκέτσιος, Ι., Γραμματικού, Μ., Γουρδούμπα, Α., Υφαντής, Α., Τηνιακού, Ι., Μπαλοδήμου, Χ., Καλαντζής, Α. & Σράφης, Π.** (2013). “*Ιός HPV και εμβολιαστική κάλυψη των εφήβων*”, *Διεπιστημονική Φροντίδα Υγείας*, 5 (2), 92-96.

<https://www.inhealthcare.gr/download/en/article/ios-hpv-kai-emvoliaastiki-kalupsi-efivon.pdf>.

Προσπέλαση την 17/07/2017

**Φράγκου, Α.** (2016). “*Διερεύνηση των πεποιθήσεων σε σχέση με τον εμβολιασμό στην σύγχρονη εποχή*”. *ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ*, 9 (3), 13-20.

[http://journal-ene.gr/wp-content/uploads/2016/08/dierevnisi\\_pepoithisewn.pdf](http://journal-ene.gr/wp-content/uploads/2016/08/dierevnisi_pepoithisewn.pdf)

Προσπέλαση την 17/09/2017

**Χαϊδόπουλος, Δ. & Αντσακλής, Α.** (2007). “*Προφυλακτικά εμβόλια για τον ιό HPV: η τελευταία ευκαιρία μας για την ανάπτυξη ενός εθνικού προγράμματος πληθυσμιακού ελέγχου*”. *ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ & ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ*, 6 (3), 209-211.

[http://hjog.org/images/Journal\\_Files/2007\\_Vol.6/Issue\\_3/209-211\\_2007.pdf](http://hjog.org/images/Journal_Files/2007_Vol.6/Issue_3/209-211_2007.pdf)

Προσπέλαση 15/6/2017.

**Χαραμή, Ε., Τσιρώνη, Μ., Πρεζεράκος, Π., Αγοραστός, Θ., & Ζυγά, Σ.** (2014). “*Διερεύνηση γνώσεων γυναικών σχετικά με την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας*”. *ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ*, 31 (3), 342-351.

<http://www.mednet.gr/archives/2014-3/pdf/342.pdf>

Προσπέλαση την 17/04/2017

**Χατζηχρήστου, Δ.** (2008). Κονδυλώματα, προκαρκινικές αλλοιώσεις και καρκίνος πέους. Στο Θ. Αγοραστός, Δ.Βαβίλης & Ι. Μπόντης (Επιμ.), Λοίμωξη από τον ιό των

ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV)- Εύρος – Επιπτώσεις- Πρόληψη (σσ.113-116).  
Θεσσαλονίκη : University Studio Press.

**Χριστοδούλου, Ε.** (2009). “ *Εξελίξεις στην έρευνα για τον HPV και τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας*”. **Ιατρικά Χρονικά Βορειοδυτικής Ελλάδος**, 5( 4), 85-93.

<http://ixek.gr/images/articles/xristodoulou.pdf>

Προσπέλαση 15/6/2017.

**Bosch, F.X.** (1999). Περιγραφική και αναλυτική επιδημιολογία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Στο **Θ.Αγοραστός, Δ.Βαβίλης & Ι. Μπόντης (Επιμ.)**, Πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη του γυναικολογικού καρκίνου Πρώτη Έκδοση (σσ.119-122). Θεσσαλονίκη: University Studio Press

**De Sanjose, S. & Castellsague, X.** (2001). Ο ρόλος του άνδρα στην αιτιολογία του τραχηλικού καρκίνου. Στο **Θ.Αγοραστός & Ι. Μπόντης(Επιμ.)**, Πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση του γυναικολογικού καρκίνου (σσ. 148-150). Θεσσαλονίκη : University Studio Press.

**Franco,E.L.** (2008). Βεβαιότητα για την εφαρμογή γενικευμένου HPV εμβολιασμού: Ποιες επιπλέον αποδείξεις χρειάζονται. Στο **Θ. Αγοραστός, Δ.Βαβίλης & Ι. Μπόντης (Επιμ.)**, Λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV)- Εύρος – Επιπτώσεις- Πρόληψη (σ.σ.213-216). Θεσσαλονίκη: University Studio Press.

**Greenwood, D., Slack, R. & Peutherer, J.** (2011). Ιατρική Μικροβιολογία (Μικροβιακές Λοιμώξεις, Παθογένεια, Ανοσία, Εργαστηριακή Διάγνωση). Πρώτη Έκδοση. Νικοσία Κύπρος: Broken Hill Publishers.

**Haaheim, L.R., Pattison, J.R. & Whitley, R.J.** (2004). Πρακτικός Οδηγός Ιατρικής Ιολογίας. Αθήνα:Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου.

**Iversen, O.E.** (2006). Το HPV-εμβόλιο στην νέα εποχή πρόληψης του τραχηλικού καρκίνου. Στο **Θ. Αγοραστός, Δ.Βαβίλης & Ι. Μπόντης (Επιμ.)**, Σύγχρονες εξελίξεις στην πρόληψη του γυναικολογικού καρκίνου (σσ.190-192). Θεσσαλονίκη : University Studio Press.

**Leone, P.** (2009). Οξυτενή Κονδυλώματα. Στο **M.S. Runge & M.A. Greganti (Επιμ.)**, Παθολογία, βασικές αρχές, 2ος τόμος, (σσ.653-658). Αθήνα: Εκδόσεις Πασχαλίδη.

**Leyman, S.** (2008). Το εμβόλιο της GSK έναντι των VLP της L1 πρωτεΐνης των τύπων 16 και 18 του HPV, ενισχυμένο με το ανοσοενισχυτικό σύστημα 04 (AS04), για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Στο **Θ. Αγοραστός, Δ.Βαβίλης & Ι. Μπόντης (Επιμ.)**, Λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV)- Εύρος – Επιπτώσεις- Πρόληψη (σ.σ. 169-172). Θεσσαλονίκη: University Studio Press.

**Murray, P.R., Rosenthal, K.S. & Pfaller, M.A.** (2012). *Ιατρική Μικροβιολογία. Μεταμόρφωση Αττικής: Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου.*

**Nies, M.A. & McEwen, M.** (2001). *Υγεία: Η κοινοτική αντίληψη. Στο M. Nies & M.McEwen (Επιμ.), Κοινοτική Νοσηλευτική. Προάγοντας την υγεία των πληθυσμών, τόμος 1ος (σσ.7-8). Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας.*

**Amador- Molina, A., Hernandez- Valencia, J.F., Lamoyi, E., Contreras- Paredes, A. & Lizano, M.** (2013). “*Role of the innate immunity against Human Papillomavirus (HPV) infections and effect of adjuvants in promoting specific immune response*” . *Viruses*, 5 (11),p.p. 2624-2642.

doi: 10.3390/v5112624

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3856406/pdf/viruses-05-02624.pdf>

Προσπέλαση την 9/07/2017.

**Bloem, P. & Ogbuanu, I.** (2017). “*Vaccination to prevent human papillomavirus infections: From promise to practice*”. *PLoS Med*, 14 (6).

doi: 10.1371/journal.pmed.1002325

<http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1002325&type=printable>

Προσπέλαση την 9/08/2017.

**Bonanni, P., Levi, M., Latham, N.B., Bechini, A., Tiscione, E., Lai, P., Panatto, D., Gasparini, R. & Boccalini, S.** (2011). “*An overview on the implementation of HPV vaccination in Europe*”. *Human Vaccines*, 7, p.p.128-135.

<https://doi.org/10.4161/hv.7.0.14575>

<http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.4161/hv.7.0.14575>

Προσπέλαση την 9/08/2017.

**Brown, B., Gabra, M.I. & Pellman, H.** (2017). “*Reasons for the acceptance or refusal of Human Papilloma Virus Vaccine in a California pediatric practice*”. *Papillomavirus Research*, 3, p.p. 42-45.

doi: 10.1016/j.pvr.2017.01.002.

[https://ac.els-cdn.com/S2405852116300465/1-s2.0-S2405852116300465-main.pdf?\\_tid=244eca00-074a-11e8-8147-00000aacb35d&acdnat=1517487745\\_71d3886ad22de8716de7632805f50f5e](https://ac.els-cdn.com/S2405852116300465/1-s2.0-S2405852116300465-main.pdf?_tid=244eca00-074a-11e8-8147-00000aacb35d&acdnat=1517487745_71d3886ad22de8716de7632805f50f5e)

Προσπέλαση την 9/01/2018.



**Bruni, L., Diaz, M., Barrionnero-Rosas, L., Herrero, R., Bray, F., Bosch, F.X., Sanjose, S. & Castellsague, X.** (2016). “*Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level*”. **The Lancet Global Health**, 4 (7), p.p. e453-463.

[http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30099-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30099-7)

[http://www.thelancet.com/pdfs/journals/langlo/PIIS2214-109X\(16\)30099-7.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/langlo/PIIS2214-109X(16)30099-7.pdf)

Προσπέλαση την 9/03/2017.

**Burk, R.D., Chen, Z., Harari, A., Smith, B.C., Koijan, B.J., Maver, P.J. & Poljak, M.** (2011). “*Classification and nomenclature system for human Alphapapillomavirus variants: general features, nucleotide landmarks and assignment of HPV6 and HPV11 isolates to variant lineages*”. **Acta Dermatovenenerologica Alpina Pannonica et Adriatika**, 20 (3), p.p. 113-123.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3690374/pdf/nihms-440422.pdf>

Προσπέλαση την 9/03/2017.

**Castellsague, X., Bosch, F.X. & Munoz, N.** (2003). “*The male role in cervical cancer*”. **Salud Publica de Mexico**, 45 (3), p.p. 345-353.

<http://www.scielosp.org/pdf/spm/v45s3/v45s3a08.pdf>

Προσπέλαση την 9/06/2017.

**Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** (2010). “*National, state, and local area vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years- United States, 2009*”. (MMWR) **Morbidity and Mortality Weekly Report**, 59 (32),p.p. 1018-1023.

<http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm5932.pdf>

Προσπέλαση την 9/03/2017.

**Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** (2011). “*National and state vaccination coverage among adolescents, aged 13 through 17 years –United States, 2010*”. (MMWR) **Morbidity and Mortality Weekly Report**, 60 (33), p.p. 1117-1123.

<http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6033.pdf>

Προσπέλαση την 9/03/2017.

**Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** (2012) “*National and state vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years-United States, 2011*”. (MMWR) **Morbidity and Mortality Weekly Report**, 61 (34), p.p. 671-677.

<http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6134.pdf>

Προσπέλαση την 9/03/2017.

**Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** (2013). “*National and state vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years-United States, 2012*”. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, 62 (34), p.p.685-693.

<https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6234.pdf>

Προσπέλαση την 9/03/2017.

**Elam-Evans, L.D., Yankey, D., Jeyerajah, J., Singleton, J.A., Curtis, C.R., MacNeil, J. & Hariti, S.** (2014). “*National, regional, state and selected local area vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years-United States, 2013*”. (MMWR) **Morbidity and Mortality Weekly Report**, 63 (29), p.p. 625-633.

<http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6329.pdf>

Προσπέλαση την 9/03/2017.

**Garland, S.M., Skinner, S.R. & Brotherton, J.M.** (2011). “*Adolescents and young adult HPV vaccination in Australia: Achievements and challenges*”. **Preventive Medicine**, 53, 5, p.p. S29-S30.

doi: 10.1016/j.yjmed.

[https://ac.els-cdn.com/S0091743511003045/1-s2.0-S0091743511003045-main.pdf?\\_tid=6c24cb5c-1656-11e8-a80a-00000aab0f6c&acdnat=1519142287\\_21a4838f414abf0b6483e3259df450d0](https://ac.els-cdn.com/S0091743511003045/1-s2.0-S0091743511003045-main.pdf?_tid=6c24cb5c-1656-11e8-a80a-00000aab0f6c&acdnat=1519142287_21a4838f414abf0b6483e3259df450d0)

Προσπέλαση την 9/12/2017.

**Garland, S.M. & Eundem, A.** (2014). “*Measuring human papillomavirus (HPV) vaccination coverage and the role of the National HPV Vaccination Program Register, Australia*”. **Sexual Health**, 8, p.p. 171-178.

<https://doi.org/10.1071/SH10001>

<http://www.publish.csiro.au/paper/SH10001.htm>

Προσπέλαση την 9/6/2017

**Gee, J., Weinbaum, C., Sukumaran, L. & Markowitz, L.E.** (2016). “*Quadrivalent HPV vaccine safety monitoring plans for nine-valent HPV vaccine in United States*” **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, 12 (6), p.p. 1406-1417.

doi: 10.1080/21645515.2016.1168952

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4964727/pdf/khvi-12-06-1168952.pdf>

Προσπέλαση την 20/12 /2017.

**Gertig, D.M., Brotherton, J.M.L. & Saville, M.** (2011). “ *Measuring human papillomavirus (HPV) vaccination coverage and the role of the National HPV Vaccination Program Register, Australia*”. **Sexual Health**, 8 (2), p.p. 171-178.

<http://www.publish.csiro.au/paper/SH10001.htm>

Προσπέλαση την 10/03/2017.

**Harris, R.W., Brinton, L.A., Cowdell, R.H., Smith, P.G., Vessey, M.P., & Doll, R.** (1980). “ *Characteristics of women with dysplasia or carcinoma in situ of the cervix uteri*” . **British Journal of Cancer**, 42 (3), p.p. 359-369.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2010409/pdf/brjncancer00456-0002.pdf>

Προσπέλαση την 9/07/2017.

**Health Protection Agency, Immunization Section.** (2012). “ *Annual HPV vaccine coverage in England in 2010/11*”. **Department of Health**.

<http://media.dh.gov.uk/network/211/files/2012/03/120319 HPV UptakeReport2010-11-revised acc.pdf>

Προσπέλαση την 9/03/2017

**Henry, K., Stroup, A.M., Warner, E.L. & Kepka, D.** (2016). “ *Geographic Factors and Human Papillomavirus (HPV) vaccination initiation among adolescent girls in the United States*” . **Cancer Epidemiology Biomarkers**, 25 (2), p.p. 309-317.

doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0658.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4817370/pdf/nihms738047.pdf>

Προσπέλαση την 19/12/2017.

**Hull, B., Dey, S., Mahajan, D., Campell-Lloyd, S., Menzies, R.I. & McIntyre, P.B.** (2010). “NSW Annual Immunization Coverage Report, 2009”. **NSW Public Health Bulletin**, 21 (9-10), p.p. 210-223.

[http://www.publish.csiro.au/?act=view\\_file&file\\_id=NB10045.pdf](http://www.publish.csiro.au/?act=view_file&file_id=NB10045.pdf)

Προσπέλαση την 9/03/2017.

**Hull, B., Dey, A., Campell-Lloyd, S., Menzies, R.I. & McIntyre, P.B.** (2011). “*NSW Annual Immunization Coverage Report 2010*”. **NSW Public Health Bulletin**, 22 (9-10),p.p. 179-195.

[http://www.publish.csiro.au/?act=view\\_file&file\\_id=NB11021.pdf](http://www.publish.csiro.au/?act=view_file&file_id=NB11021.pdf)

Προσπέλαση την 9/03/2017.

**Hull, B.P., Dey, A., Menzies, R.I, Brotherton, J.M. & McIntyre, P.B.** (2013). “*Immunization Coverage Annual Report, 2011*”. **CDI Communicable Diseases Intelligence**, 37( 4), p.p. E291-E312.

[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdi3704-pdf-cnt.htm/\\$FILE/cdi3704a.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdi3704-pdf-cnt.htm/$FILE/cdi3704a.pdf)

Προσπέλαση την 9/03/2017.

**Hull, B., Dey, A., Menzies, R.I., Brotherton, J.M. & McIntyre, P.B.** (2014). “*Annual Report Immunization Coverage, 2012*” . **CDI Communicable Diseases Intelligence**, 38 (2), p.p. E 208-E 216.

[https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdi3803-pdf-cnt.htm/\\$FILE/cdi3803e.pdf](https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdi3803-pdf-cnt.htm/$FILE/cdi3803e.pdf)

Προσπέλαση την 9/03/2017.

**Hull, B., Dey, A., Beard, F.H., Menzies, R.I., Brotherton, J.M. & McIntyre, P.B.** (2016). “*Immunization Coverage Annual Report, 2013*”. **CDI Communicable Diseases Intelligence**, 40 (1), p.p. E146- E168.

[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdi4001-pdf-cnt.htm/\\$FILE/cdi4001f.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdi4001-pdf-cnt.htm/$FILE/cdi4001f.pdf)

Προσπέλαση την 9/03/2017.

**Hull, B.P., Hendry, A.J., Dey, A., Beard, F., Brotherton, J.M. & McIntyre, P.** (2017). “*Immunization Coverage Annual Report, 2014*”. **CDI Communicable Diseases Intelligence**, 41 (1), p.p. E68-E90.

<http://www.health.nsw.gov.au/immunisation/Documents/2014-annual-coverage-report.pdf>

Προσπέλαση την 9/06/2017.

**Ladner, J., Besson, M.H., Hampshire, R., Tapert, L., Chiranje, M., Saba, J.** (2012). “Assessment of eight HPV vaccination programs implemented in Lowest income countries.”. (**BMC**) **Biomed Central Public Health**, 23 (12), p.p. 2-8.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3419135/pdf/1471-2458-12-370.pdf>

Προσπέλαση την 9/03/2017

**Ladner, J., Besson, M.H., Rodrigues, M., Audureau, E., Saba, J.** (2014). “*Performance of 21 HPV vaccination programs implemented in low and middle-income countries, 2009-2013.*”. (**BMC**) **Biomed Central Public Health**, 30 (14), p.p. 2-11.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4085395/pdf/1471-2458-14-670.pdf>

Προσπέλαση την 10/03/2017.

**Laprise, J.F., Markowitz, L.E., Chesson, H.W., Drolet, M. & Brisson, M.** (2016). “*Comparison of 2-Dose and 3-Dose 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine Schedules in the United States: A Cost-effectiveness Analysis*”. **The Journal of Infectious Diseases**, 214 (5), p.p. 685-688.

doi: 10.1093/infdis/jiw227.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4978371/pdf/jiw227.pdf>

Προσπέλαση την 9/12/2017.

**Lu, P., Yankey, D., Jeyarajah, J., O’ Halloran, A., Elam-Evans, L.D., Smith, P., Stokley, S., Singleton, J. & Dunne, E.** (2015). “*HPV vaccination coverage of male adolescents in the United States*”. **Pediatrics**, 136 (5), p.p.840-849.

<http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/136/5/839.full.pdf>

Προσπέλαση την 9/12/2017.

**Mariani, L., Vici, P., Suligoj, B., Checucci-Lisi, G. & Drury, R.** (2015). “*Early direct and indirect impact of quadrivalent HPV (4HPV) vaccine genital warts: a systematic review*”. **Advances in Therapy**, 32 (1), p.p. 10-30.

doi: 10.1007/s12325-015-0178-4

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4311067/pdf/12325\\_2015\\_Article\\_178.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4311067/pdf/12325_2015_Article_178.pdf)

Προσπέλαση την 9/12/2017.

**Peng-ju, L., Yankey, D., Jeyarajah, J., O’ Halloran, A., Elam-Evans, L.D, Smith, P.J., Stockley, S., Singleton, J. & Dunne, E.** (2015). “*HPV Vaccination coverage of male adolescents in the United States*”, **Pediatrics**, 136 (5), p.p. 840-849.

doi: 10.1542/peds.2015-1631

<http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/136/5/839.full.pdf>

Προσπέλαση την 9/07/2017.

**Petrosky, E., Bocchini, J.A., Hariri, S., Chesson, H., Curtis, C.R., Saraiya, M., Urger, E.R. & Markowitz, L.** (2015). “*Use of 9-valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices*”. **Morbidity AND Mortality Weekly Report**, 64 (11), p.p. 300-304.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4584883/pdf/300-304.pdf>

Προσπέλαση την 19/02/2017.

**Plummer, M., Schiffman, M., Castle, P.E., Maucort-Boulch, D. & Wheeler, C.M.** (2007). “*A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion*” , **The Journal of Infectious Diseases**, 195 (11), p.p. 1582-1589.

[https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content\\_public/Journal/jid/195/11/10.1086\\_516784/2/195-11-1582.pdf?Expires=1500061347&Signature=JeVBRjINivDRRARx7VH3DvbRtU3vIAZaiKPhnEEwBhqBXNxCOWp5gz~lCXjwblliad11KQK~yVPJIKZc2ZiXcvO25uYh5mCsYCBLgzIu1wfVytxtMQpHfFQq0BloNPEpmy7TWitVVeV92cAMTlt0zwxG9YXSwHvLApmkN2ec5MZUd5cuFiCStitgm1zaZfA5cUjaW4pAeK7K8qdeKHryjOCImpgUSmtYvAC1kwpm56G-lgkmPRREOWr6zVtpOp6vqSzY01Cm0wbhjPofEhrsYSuCIAXBejuDcthi0ZVKdfRwBRGPNUfoRoanFh8tcKdwf08rKrgiTwvKzxm5Ykg &Key-Pair-Id=APKAIUCZBIA4LVPAVW3Q](https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/jid/195/11/10.1086_516784/2/195-11-1582.pdf?Expires=1500061347&Signature=JeVBRjINivDRRARx7VH3DvbRtU3vIAZaiKPhnEEwBhqBXNxCOWp5gz~lCXjwblliad11KQK~yVPJIKZc2ZiXcvO25uYh5mCsYCBLgzIu1wfVytxtMQpHfFQq0BloNPEpmy7TWitVVeV92cAMTlt0zwxG9YXSwHvLApmkN2ec5MZUd5cuFiCStitgm1zaZfA5cUjaW4pAeK7K8qdeKHryjOCImpgUSmtYvAC1kwpm56G-lgkmPRREOWr6zVtpOp6vqSzY01Cm0wbhjPofEhrsYSuCIAXBejuDcthi0ZVKdfRwBRGPNUfoRoanFh8tcKdwf08rKrgiTwvKzxm5Ykg &Key-Pair-Id=APKAIUCZBIA4LVPAVW3Q)

Προσπέλαση την 9/07/2017.

**Poljak, M., Seme, K., Maver, P.J., Kocjan, B.J., Cuschieri, K.S., Rogovskana, S.I., Arbyn, M. & Syrjanen, S.** (2013). “*Human Papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Central and Eastern Europe.*”. **Vaccine**, 31 ( null), p.p. H59-H70.

doi: 10.1016/j.vaccine.2013.03.029

[http://ac.els-cdn.com/S0264410X1300340X/1-s2.0-S0264410X1300340X-main.pdf?\\_tid=9199724a-0287-11e7-9169-00000aacb35f&acdnat=1488816874\\_23689ba2b320ebbf33f53a27a59ab06](http://ac.els-cdn.com/S0264410X1300340X/1-s2.0-S0264410X1300340X-main.pdf?_tid=9199724a-0287-11e7-9169-00000aacb35f&acdnat=1488816874_23689ba2b320ebbf33f53a27a59ab06)

Προσπέλαση την 9/03/2017.

**Reagan-Steiner, S., Yankey, D., Jeyarajah, J., Elam-Evans, L., Singleton, J.A., Curtis, C.R., MacNeil, J., Markowitz, L.E. & Stokley, S.** (2015). “*National, regional, state and selected local area vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years-United States, 2014*”. (MMWR) **Morbidity and Mortality Weekly Report**, 64 (29), p.p. 784-792.

<http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6429.pdf>

Προσπέλαση την 9/03/2017.

**Rousseau, M.C., Abrahamowicz, M., Villa, L.L., Costa, M.C., Rohan, T.E. & Franco, E.L.** (2003). “*Predictors of cervical coinfection with multiple human*

*papillomavirus types.*” **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, 12 (10), p.p,1029-1037.

<http://cebp.aacrjournals.org/content/12/10/1029.full-text.pdf>

Προσπέλαση την 9/07/2017.

**Russell, M., Raheja, V. & Jaiyesimi, R.** (2013). “ *Human papillomavirus vaccination in adolescence*”. **Perspectives in Public Health**, 133 (6), p.p. 320-324.

<http://rsh.sagepub.com/content/133/6/320.full.pdf+html>

Προσπέλαση την 9/07/2017.

**Sheridan, A. & White, J.**, (2011). “ *Annual HPV vaccine coverage in England in 2009/2010*”, **Department of Health**.

[https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/215800/dh\\_123826.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/215800/dh_123826.pdf)

Προσπέλαση την 9/03/2017

**Seme, K., Maver, P.J., Korac, T., Canton, A. Castkova, J., Dimitrov, G., Fillipova, I., Hudcovova, H., Iljazovic, E., Kaic, B., Kesic, V., Kupreviciene, N., Lausevic, D., Molnar, Z., Perevoscikovs, L., Spaczynski, M., Stefanova, V., Ucakar, V. & Poljak, M.** (2013). “*Current status of human papillomavirus vaccination implementation in Central and Eastern Europe.*”. **Acta Dermatovenerologia Alpina, Pannonica, et Adriatica**, 22 (1), p.p. 21-25.

doi: 10.2478/v10162-012-0026-z

<http://s3-eu-west-1.amazonaws.com/thejournalhub/10.15570/archive/acta-apa-13-1/3.pdf>

Προσπέλαση την 9/03/2017

**Simons, A.M., Muqica van Hercenrode, C., Rodriguez, J.A., Maitland, N., Anderson, M., Philips, D.H. & Coleman, D.V.** (1995). “*Demonstration of smoking-related DNA damage in cervical epithelium and correlation with human papillomavirus type 16, using exfoliated cervical cells*”. **British Journal of Cancer**, 71 (2),p.p. 246-249.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2033590/pdf/brjcancer00048-0034.pdf>

Προσπέλαση την 9/07/2017

**Soderlund-Strand, A., Uhnnoo, I., Dilner, J.** (2014). “*Change in population prevalences of human papillomavirus after vaccination : The high-throughput HPV*

monitoring study”. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, 23 (12), p.p. 2757-2764.

<http://cebp.aacrjournals.org/content/23/12/2757.full-text.pdf>

Προσπέλαση την 9/03/2017

**Stokley, S., Jeyarajah, J., Yankey, D., Cano, M., Gee, J., Roark, J., Curtis, C.R. & Markowitz, L.** (2014). “*Human Papillomavirus Vaccination Coverage Among Adolescents, 2007-2013, and Postlicensure Vaccine Safety Monitoring, 2006-2014-United States.*”. (MMWR) **Morbidity and Mortality Weekly Report**, 63 (29), p.p.620-624.

<http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6329.pdf>

Προσπέλαση την 9/03/2017

**Tabrizi, S.N., Brotherton, J.M., Kaldor, J.M., Skinner, S.R., Cummins, E., Lin, B., Batenson, D., McNamee, K., Garefalakis, M. & Garland, S.M.** (2012). “*Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program*”. **The Journal of Infection Diseases**, 206 (11), p.p. 1645-1651.

doi: 10.1093/infdis/jis590

[https://watermark.silverchair.com/jis590.pdf?token=AOECAHi208BE49Ooan9kkhW\\_Ercy7Dm3ZL\\_9Cf3qfKAc485yvgAAAaYwggGiBgkqhkiG9w0BBwagggGTMIIBjwIBADCCA YgGCSqGSIb3DQEHATAeBglgghkgBZQOMEAS4wEQOMF44j3wlh ekB3SXIZAgEQgIIBWa3pFtPVoNVHSr3zrUya4oGs6hp6E6QcslM9uK\\_t3NVZI2 BCuvre1f2DCyYe7CbZjRLk0MZsbRz39DPfozK9umznpjOEFZSSRDhjqwhhYpis CAJOOmndv1dUMH2YkYUypKORtZzKX7vCRmx0cg125sVbe4EUFdvOMkVdd Ym0N4N\\_pmK26pxD5DTrkWiT1x7BbWNgE48i9vBveZRR4bxV34qQfw5B3yVY kkrnmJ5g7tr97- uas8BI7qGlaQu-1ZckEKMT-bh3IRpXnZklougC97R7ozMer34f-mZDDQ3R6DvXiSiBjkTyNTC1aHdx-zk\\_1S0\\_IN97zLkpgw11kfa2-Y8jk745i27O7TgPvsxgeotCBVu\\_zT2JhIEHnYUikX-tO4tuukhEkml\\_Ap-t0h-kxt9f8fdjwTQwxGjshU6Gz2Y82PBz1-8YZ6Lubmig3X7dYUceQ4yr75EeQ](https://watermark.silverchair.com/jis590.pdf?token=AOECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485yvgAAAaYwggGiBgkqhkiG9w0BBwagggGTMIIBjwIBADCCA YgGCSqGSIb3DQEHATAeBglgghkgBZQOMEAS4wEQOMF44j3wlh ekB3SXIZAgEQgIIBWa3pFtPVoNVHSr3zrUya4oGs6hp6E6QcslM9uK_t3NVZI2 BCuvre1f2DCyYe7CbZjRLk0MZsbRz39DPfozK9umznpjOEFZSSRDhjqwhhYpis CAJOOmndv1dUMH2YkYUypKORtZzKX7vCRmx0cg125sVbe4EUFdvOMkVdd Ym0N4N_pmK26pxD5DTrkWiT1x7BbWNgE48i9vBveZRR4bxV34qQfw5B3yVY kkrnmJ5g7tr97- uas8BI7qGlaQu-1ZckEKMT-bh3IRpXnZklougC97R7ozMer34f-mZDDQ3R6DvXiSiBjkTyNTC1aHdx-zk_1S0_IN97zLkpgw11kfa2-Y8jk745i27O7TgPvsxgeotCBVu_zT2JhIEHnYUikX-tO4tuukhEkml_Ap-t0h-kxt9f8fdjwTQwxGjshU6Gz2Y82PBz1-8YZ6Lubmig3X7dYUceQ4yr75EeQ)

Προσπέλαση την 9/12/2017

**Wagner, K., White, J., Saliba, V., Immunization, Hepatitis and Blood Safety Department.** (2015). “*Human Papillomavirus (HPV) vaccine coverage in England, 2008/09 to 2013/14. A review of the full six years of the three-dose schedule.*”. **Public Health**.

[https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/412264/HPV\\_Vaccine\\_Coverage\\_in\\_England\\_200809\\_to\\_201314.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/412264/HPV_Vaccine_Coverage_in_England_200809_to_201314.pdf)



Προσπέλαση την 9/03/2017

**Wilson, A.R., Hashibe, M., Bodson, J., Gren, L.H., Taylor, B.A., Greenwood, J., Jackson, B.R., She, R., Egger, M.J. & Kepka, D.** (2016). “ *Factors related to HPV vaccine uptake and 3-dose completion among women in a low vaccination region of the USA: an observational study*”. **BMC Women’s Health**, 16 (41).

doi: 10.1186/s12905-016-0323-5

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4957275/pdf/12905\\_2016\\_Article\\_323.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4957275/pdf/12905_2016_Article_323.pdf)

Προσπέλαση την 9/12/2017

**World Health Organization** (2017). “ *Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations*”. **Vaccine**, 35, p.p.5753-5755.

[https://ac.els-cdn.com/S0264410X17307284/1-s2.0-S0264410X17307284-main.pdf?\\_tid=f50698d4-1655-11e8-8eaa-00000aab0f6b&acdnat=1519142087\\_3365830e1f3a39cec4a217d1c97776a2](https://ac.els-cdn.com/S0264410X17307284/1-s2.0-S0264410X17307284-main.pdf?_tid=f50698d4-1655-11e8-8eaa-00000aab0f6b&acdnat=1519142087_3365830e1f3a39cec4a217d1c97776a2)

Προσπέλαση την 21/2/2018.

**Yang, D. & Bracken, K.** (2016). “ *Update on the new 9-valent vaccine for human papillomavirus prevention*”. **Canadian Family Physician**, 62 (5), p.p. 399-402.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4865336/pdf/0620399.pdf>

Προσπέλαση την 21/12/2017

**Zreik, A., Ismail, M. & Nigam, R.** (2013). “ *Penile Intraepithelial Neoplasia: Management and Outcomes*” . **Human Andrology**, 3 (1), p.p. 6-9.

doi: 10.1097/01.XHA.0000423421.22785.86

[http://journals.lww.com/humanandrology/Fulltext/2013/03000/Penile\\_intraepithelial\\_neoplasia\\_management\\_and.2.aspx](http://journals.lww.com/humanandrology/Fulltext/2013/03000/Penile_intraepithelial_neoplasia_management_and.2.aspx)

Προσπέλαση την 9/03/2017.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 1

Η εμβολιαστική κάλυψη ενάντια στον HPV-ιό , με 3 δόσεις (2006-2014)

	HPV-εμβολιασμός σε παγκόσμια κλίμακα με 3 δόσεις (2006-2014)		
	Παγκόσμια Αποτελέσματα %	Αναπτυσσόμενες χώρες %	Ανεπτυγμένες Χώρες %
Σύνολο	39,7	71,3	32,9
Πληθυσμός στόχος+ Catch up	54,9	73,7	48,0
Opportunistic catch-up	13,3	21,2	13,1

(Bruni et al., 2016)

Πίνακας 2

Η εμβολιαστική κάλυψη ενάντια στον HPV-ιό με βάση το επίπεδο της οικονομικής ανάπτυξης των χωρών (2006-2014)

	HPV-εμβολιασμός κατανομή με βάση το εισόδημα			
	Χώρες με πολύ υψηλό εισόδημα %	Χώρες με υψηλό εισόδημα %	Χώρες με μεσαίο εισόδημα %	Χώρες με χαμηλό εισόδημα %
Σύνολο	33,6	64,6	69,6	95,2
Πληθυσμός στόχος+ Catch up	48,5	70,8	69,6	95,2
Opportunistic catch-up	13,8	3,5	-	

(Bruni et al., 2016)

**Πίνακας 3**

**Η εμβολιαστική κάλυψη ενάντια στον HPV-ιό με γεωγραφική κατανομή με 3 δόσεις (2006-2014)**

	<b>HPV-εμβολιασμός με 3 δόσεις με γεωγραφική κατανομή (2006-2014)</b>					
	<b>Αφρική %</b>	<b>Ασία %</b>	<b>Ευρώπη %</b>	<b>Νότια Αμερική %</b>	<b>Βόρεια Αμερική %</b>	<b>Ωκεανία %</b>
<b>Σύνολο</b>	88	57,2	39,2	71	24,6	62,2
<b>Πληθυσμός στόχος+ Catch up</b>	88	62,5	52,8	71	39,3	62,2
<b>Opportunistic catch-up</b>	-	21,4	11,7	3,8	13,7	-

(Bruni et al., 2016)

**Πίνακας 4**

**Η εμβολιαστική κάλυψη ενάντια στον HPV –ιό με  $\geq 1$  δόση (2006-2014)**

	<b>HPV-εμβολιασμός με <math>\geq 1</math> δόση</b>		
	<b>Σε παγκόσμια κλίμακα %</b>	<b>Αναπτυσσόμενες χώρες %</b>	<b>Αναπτυγμένες Χώρες %</b>
<b>Σύνολο</b>	50,1	80,6	43,5
<b>Πληθυσμός στόχος+ Catch up</b>	67,3	83,2	61,5
<b>Opportunistic catch-up</b>	20,2	25,5	20,1

**Πίνακας 5 Η εμβολιαστική κάλυψη ενάντια στον HPV-ιό με βάση το επίπεδο της οικονομικής ανάπτυξης των χωρών με  $\geq 1$  δόση (2006-2014)**

Δόσεις	HPV-εμβολιασμός με $\geq 1$ δόση με βάση το εισόδημα			
	Χώρες με πολύ υψηλό εισόδημα %	Χώρες με υψηλό εισόδημα %	Χώρες με μεσαίο εισόδημα %	Χώρες με χαμηλό εισόδημα %
<b>Σύνολο</b>	44,4	74,4	76,5	86,1
<b>Πληθυσμός στόχος+ Catch up</b>	62,1	81,4	76,5	86,1
<b>Opportunistic catch-up</b>	20,9	5,2	-	-

(Bruni et al., 2016)

**Πίνακας 6**

**Η εμβολιαστική κάλυψη ενάντια στον HPV-ιό με γεωγραφική κατανομή με  $\geq 1$  δόση (2006-2014)**

	HPV-εμβολιασμός $\geq 1$ δόση με γεωγραφική κατανομή					
	Αφρική %	Ασία %	Ευρώπη %	Νότια Αμερική %	Βόρεια Αμερική %	Ωκεανία %
<b>Σύνολο</b>	85,2	62,8	46,9	82,4	37,6	73,2
<b>Πληθυσμός στόχος+ Catch up</b>	85,2	68,3	62,3	82,5	59	73,2
<b>Opportunistic catch-up</b>	-	25,6	15,8	13,3	21,9	-

(Bruni et al., 2016)

**Πίνακας 7 Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (NIS-Teen Survey: Έφηβες ηλικίας 13-17 ετών, 2007-2014)**

Δόσεις	Έτος Χορήγησης							
	2007 %	2008 %	2009 (N=20.066) %	2010 (N=19.257) %	2011 (N=23.564) %	2012 (N=19.199) %	2013 (N=18.948) %	2014 (=20.827) %
≥ 1 δόση	25,1	37,2	44,3	48,7	53,0	53,8	57,3	60,0
≥ 2 δόση	16,9	28,3	35,8	40,7	43,9	43,4	47,7	50,3
≥3 δόση	5,9	17,9	26,7	32,0	34,8	33,4	37,6	39,7

(Centers for Disease Control and Prevention, 2010; Centers for Disease Control and Prevention, 2011; Centers for Disease Control and Prevention, 2012; Elam-Evans et al., 2013; Reagan- Steiner et al., 2015; Stokley et al., 2014)

**Πίνακας 8**

**Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (NIS-Teen Survey: Έφηβοι ηλικίας 13-17 ετών, 2011-2014)**

Δόσεις	Έτος Χορήγησης			
	2011 %	2012 %	2013 %	2014 %
≥ 1 δόση	8,3	20,8	34,6	41,7
≥ 2 δόση	3,8	12,7	23,5	31,4
≥3 δόση	1,3	6,8	13,9	21,6

(Stokley et al., 2014)

**Πίνακας 9 Μεγάλη Βρετανία (Έφηβες ηλικίας 12- 13 ετών, 2008-2014)**

Δόσεις	Έτος Χορήγησης					
	2008/09 %	2009/10 %	2010/11 %	2011/12 %	2012/13 %	2013/14 %
≥ 1 δόση	88,4	85,0	89,0	90,8	91,0	91,3
≥ 2 δόση	86,6	83,1	87,6	89,7	89,7	89,9
≥3 δόση	80,9	77,5	83,8	87,0	85,8	85,9

(Health Protection Agency, Immunization Section, 2012; Sheridan & White, 2011; Wagner et al., 2015)

**Πίνακας 10**

**Ωκεανία (HPV-Registry Έφηβες ηλικίας 12-13 ετών 2009-2014)**

Δόσεις	Έτος Χορήγησης					
	2009 %	2010 %	2011 %	2012 %	2013 %	2014 %
≥ 1 δόση	80	77	71	73	79	81
≥ 2 δόση	77	72	76	83	84	85
≥3 δόση	69	66	81	86	86	87

(Hull et., 2009; Hull et al., 2010; Hull et al., 2011; Hull et al., 2012; Hull et al., 2013; Hull et al., 2014)

**Πίνακας 11**

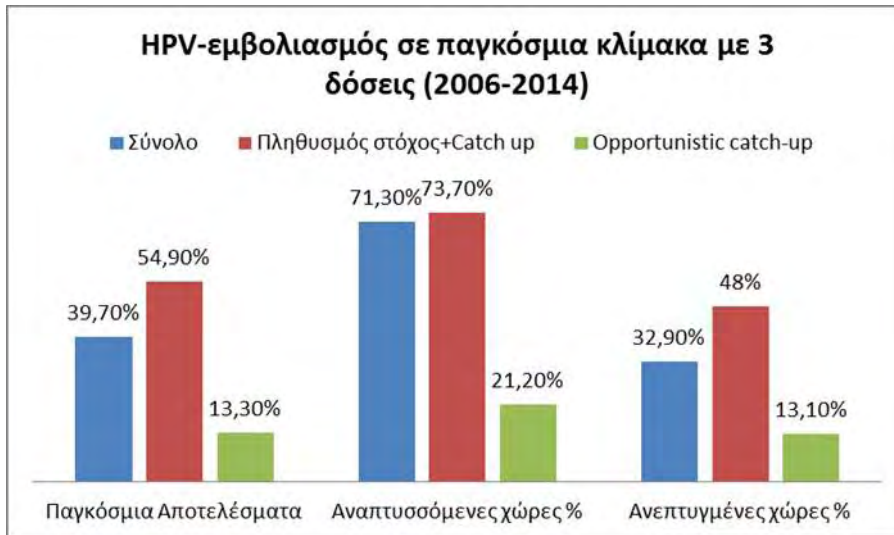
**Χώρες που υπάγονται στο Gardasil Access Program**

Δόσεις	Πρόγραμμα GAP (2009-2013) Χώρες εφαρμογής													
	Βολιβία (N=61.011) %	Καμπότζη (N=11.600) %	Ονδούρα (N= 4.775) %	Λεσότο (N=80.100) %	Νεπάλ (N=13.000) %	Μπουτάν (N=3.200) %	Καμερούν (N=6.400) %	Γεωργία (N=6.400) %	Αϊτή (N=3.300) %	Κένυα (N=3000) %	Μολδαβία (N=6.934) %	Τανζανία (N=5.532) %	Ουγκάντα (N=985) %	Ουζμπεκιστάν (N=8.450) %
≥ 1 δόση	95,2	95	99,4	95,8	99,6	96,8	95,2	88,7	86,8	95,7	99,9	96,1	94,3	100
≥2 δόση	95	96,2	94	97,1	99,1	91,3	88,9	102	87,3	78,1	100	93,5	93,5	100
≥3 δόση	90,6	91,5	93,4	93	98,7	88,3	84,7	90,4	75,8	74	99,9	89,9	88,1	100

(Ladner et al., 2012; Ladner et al., 2014)

## Διάγραμμα 1

Η εμβολιαστική κάλυψη ενάντια στον HPV-ιό , με 3 δόσεις (2006-2014)



(Bruni et al., 2016)

## Διάγραμμα 2

Η εμβολιαστική κάλυψη ενάντια στον HPV-ιό με βάση το επίπεδο της οικονομικής ανάπτυξης των χωρών (2006-2014)

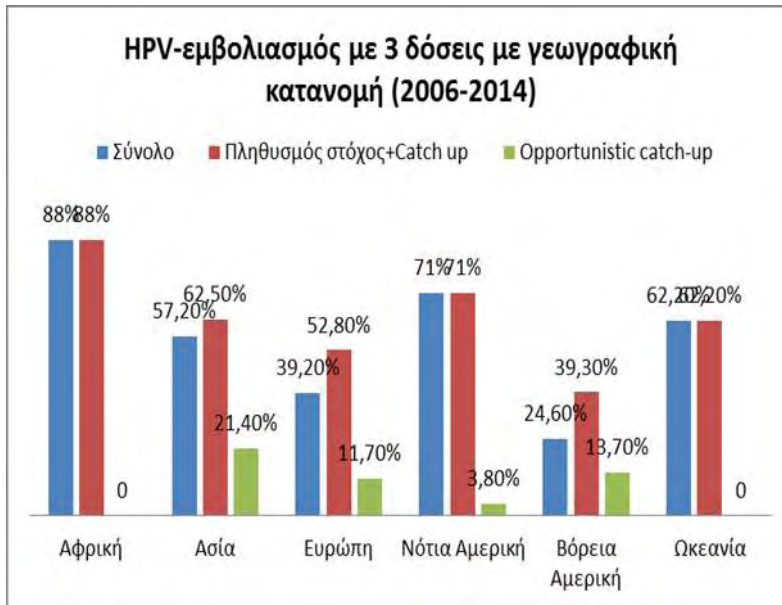


(Bruni et al., 2016)



### Διάγραμμα 3

Η εμβολιαστική κάλυψη ενάντια στον HPV-ιό με γεωγραφική κατανομή με 3 δόσεις (2006-2014)



(Bruni et al., 2016)

### Πίνακας 4

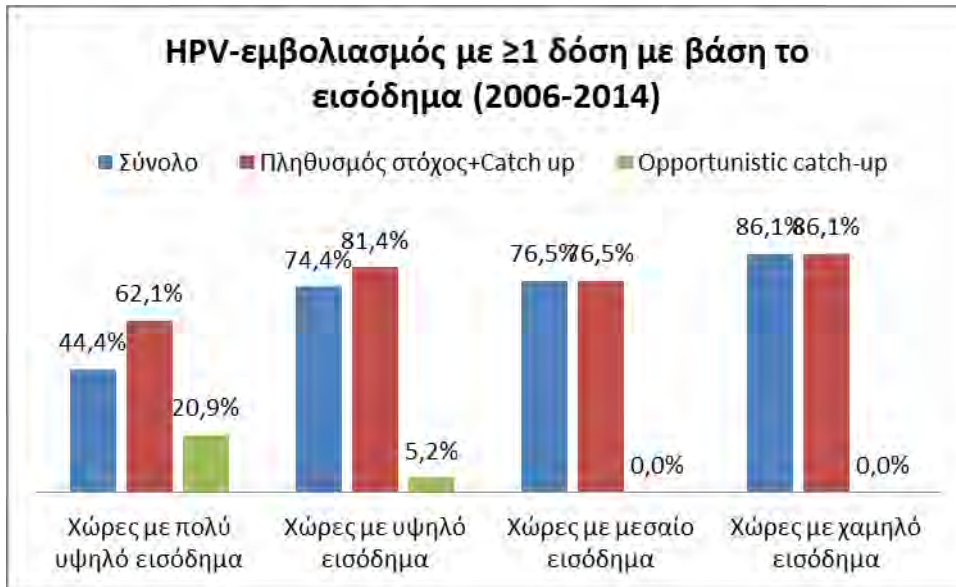
Η εμβολιαστική κάλυψη ενάντια στον HPV-ιό με  $\geq 1$  δόση (2006-2014)



(Bruni et al., 2016)

### Διάγραμμα 5

Η εμβολιαστική κάλυψη ενάντια στον HPV-ιό με βάση το επίπεδο της οικονομικής ανάπτυξης των χωρών με  $\geq 1$  δόση (2006-2014)



(Bruni et al., 2016)

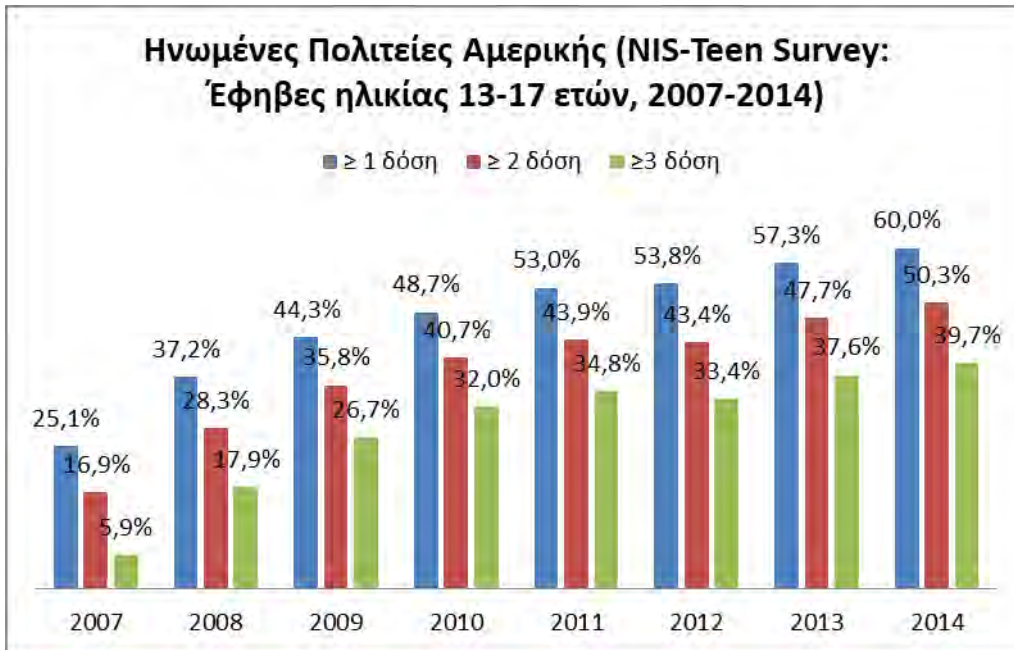
### Διάγραμμα 6

Η εμβολιαστική κάλυψη ενάντια στον HPV-ιό με γεωγραφική κατανομή με  $\geq 1$  δόση (2006-2014)



(Bruni et al., 2016)

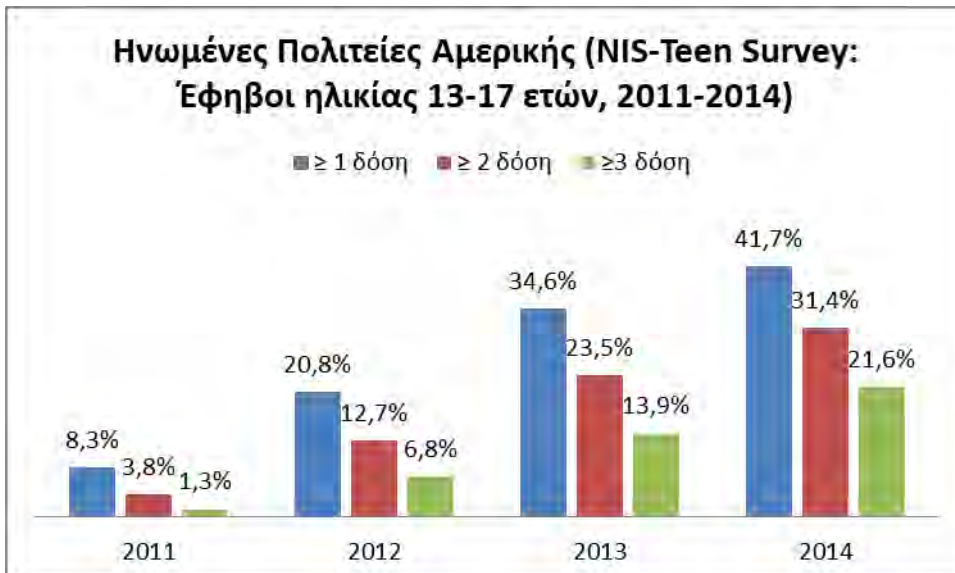
**Διάγραμμα 7** Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (NIS-Teen Survey: Έφηβες ηλικίας 13-17 ετών, 2007-2014)



(Centers for Disease Control and Prevention, 2010; Centers for Disease Control and Prevention, 2011; Centers for Disease Control and Prevention, 2012; Elam-Evans et al., 2013; Reagan-Steiner et al., 2015; Stokley et al., 2014)

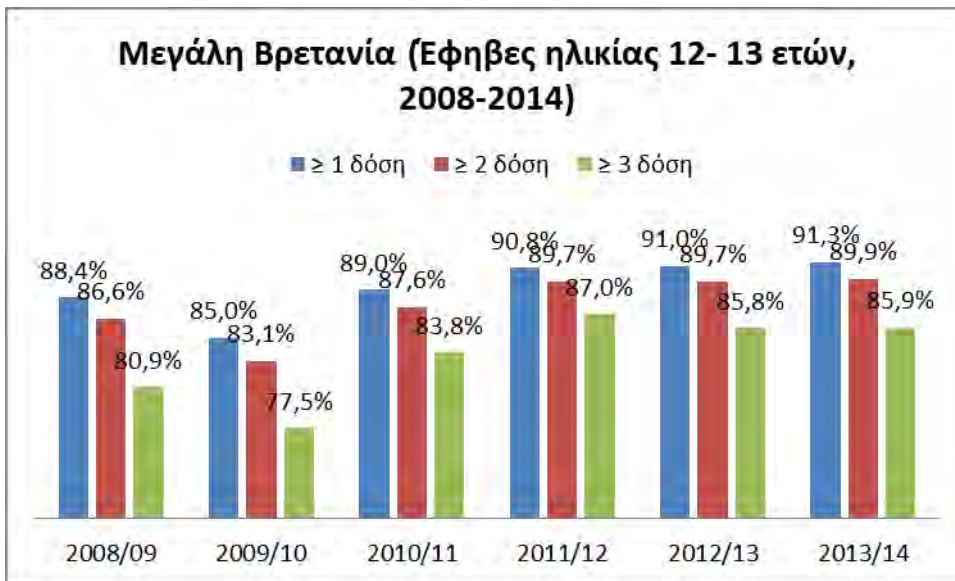
**Διάγραμμα 8**

**Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (NIS-Teen Survey: Έφηβοι ηλικίας 13-17 ετών, 2011-2014)**



(Stokley et al., 2014)

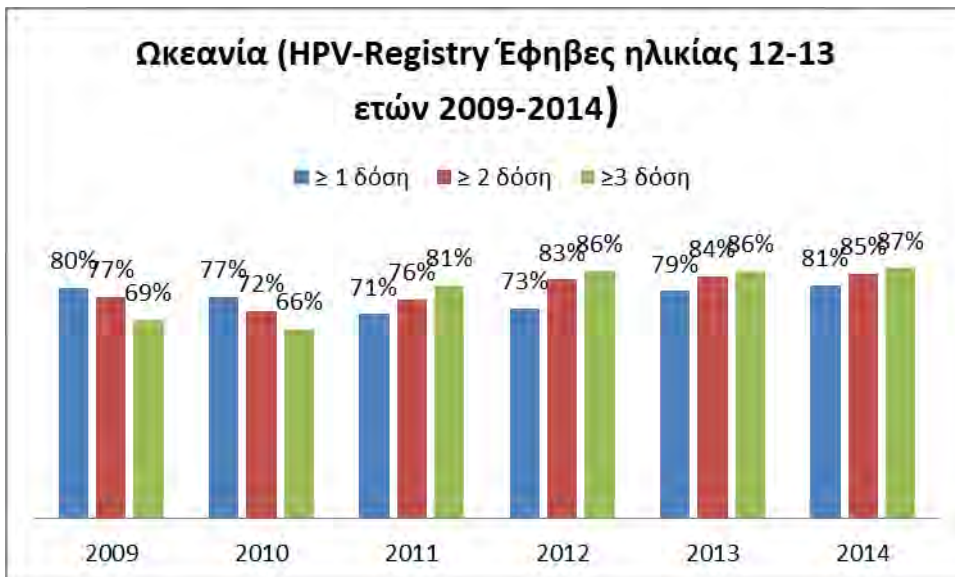
**Διάγραμμα 9 Μεγάλη Βρετανία (Έφηβες ηλικίας 12- 13 ετών, 2008-2014)**



(Health Protection Agency, Immunization Section, 2012; Sheridan & White, 2011; Wagner et al., 2015)

**Διάγραμμα 10**

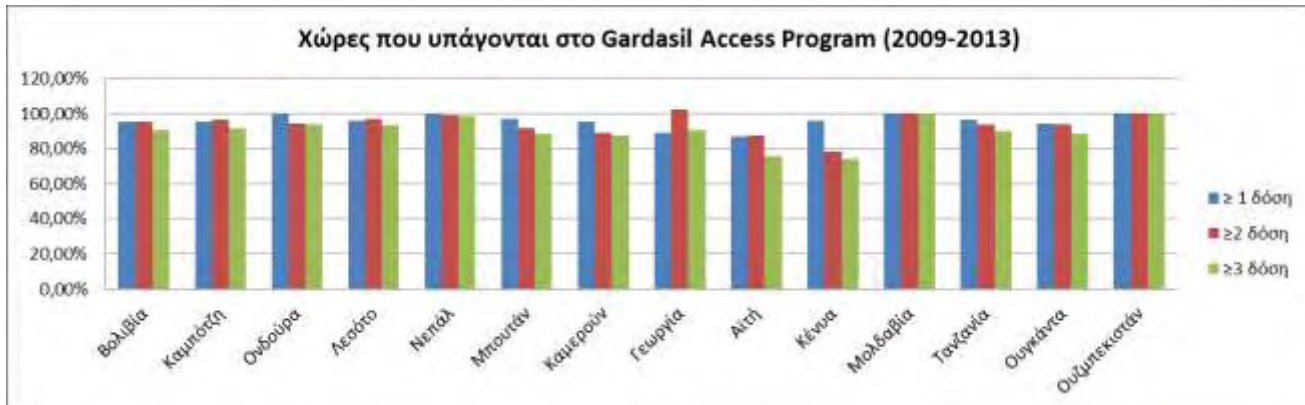
**Ωκεανία (HPV-Registry Έφηβες ηλικίας 12-13 ετών 2009-2014)**



(Hull et., 2009; Hull et al., 2010; Hull et al., 2011; Hull et al., 2012; Hull et al., 2013; Hull et al., 2014)

## Διάγραμμα 11

### Χώρες που υπάγονται στο Gardasil Access Program



(Ladner et al., 2012; Ladner et al., 2014)