

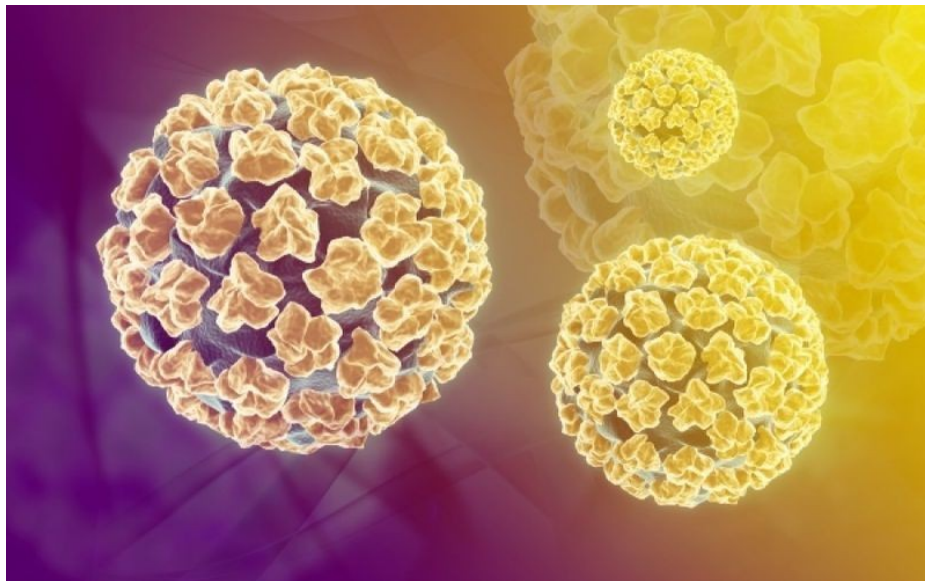


Υπουργείο Εθνικής Παιδείας Και Θρησκευμάτων
Αλεξάνδρειο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα
Σχολή Επαγγελμάτων Υγείας Και Πρόνοιας
Τμήμα Μαιευτικής



Επιμέλεια πτυχιακής εργασίας: Σιδηροπούλου Αριστέα

Τίτλος: Ο ιός HPV, οι ιδιότητες του HPV DNA test και οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες για τον μαζικό πληθυσμιακό προληπτικό έλεγχο.



Εποπτεύων εκπαιδευτικός: Δρ. Ηλίας Κ. Κατσίκης,
Μαιευτήρας Χειρουργός-Γυναικολόγος,
Επίκουρος καθηγητής Μαιευτικής- Γυναικολογίας

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, 2018

Υπουργείο Εθνικής Παιδείας Και Θρησκευμάτων

Αλεξάνδρειο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα

Σχολή Επαγγελματων Υγείας Και Προνοίας
Τμήμα Μαιευτικής

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ:

Ο ιός HPV, οι ιδιότητες του HPV DNA test και οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες για τον μαζικό πληθυσμιακό προληπτικό έλεγχο.

Εποπτεύων εκπαιδευτικός: Δρ. Ηλίας Κ. Κατσίκης,
Μαιευτήρας Χειρουργός-Γυναικολόγος,
Επίκουρος καθηγητής Μαιευτικής- Γυναικολογίας

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, 2018

Περιεχόμενα :

Εισαγωγή	2
Κεφάλαιο 1 ^ο : Ο ιός HPV	
1.1. Γενική περιγραφή του ιού.....	4
1.2. Ταξινόμηση του ιού.....	5
1.2.1. Ταξινόμηση με βάση το γένος	5
1.2.2. Ταξινόμηση με βάση τον τροπισμό.....	6
1.2.3. Ταξινόμηση με βάση την κακοήθεια	6
1.3. Μορφολογία του ιού.....	9
1.4. Φυσική ιστορία της μόλυνσης με τον ιό HPV.....	14
1.5. Μηχανισμός μετάδοσης.....	15
1.6. Μόλυνση με τον ιό HPV.....	17
1.6.1. Ο ρόλος των πρωτεϊνών του γονιδιώματος στον μηχανισμό της HPV λοίμωξης.....	18
1.6.2. Ανάπτυξη λοιμώξεων από HPV.....	19
1.6.3. Συνθήκες που ευνοούν την ανάπτυξη του ιού.....	20
1.7. Τρόποι μετάδοσης του ιού.....	22
1.8. Εμφάνιση του HPV σε σύγκριση με άλλες σεξουαλικά μεταδιδόμενες ασθένειες.....	24
1.8.1. Συχνότητα και επιπολασμός των συχνότερων σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων.....	25
Κεφάλαιο 2 ^ο : HPV και καρκίνος	
2.1. Αιτιολογική σχέση HPV και καρκίνου.....	29
2.2. Μηχανισμοί καρκινογένεσης από τον HPV.....	30
2.3. Ανθεκτικότητα του HPV και συχνότητα εμφάνισης καρκίνου.....	30
2.4. Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας.....	35
2.4.1. Αιτιοπαθογένεια του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.....	35
2.4.2. Σταδιοποίηση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.....	38
2.4.3. Θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.....	39
3. Κεφάλαιο 3 ^ο : Πρόληψη της νόσου	
3.1. Πρόληψη της εμφάνισης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.....	41
3.2. Πρωτογενής πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.....	42
3.2.1. Εμβολιασμός πληθυσμού.....	43
3.2.2. Μηχανισμός δράσης των HPV εμβολίων.....	43
3.2.3. Είδη HPV εμβολίων	44
3.2.4. Αποτελεσματικότητα HPV εμβολίων.....	45
3.3. Δευτερογενής πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.....	46
3.3.1. Διαγνωστικός έλεγχος.....	46
3.3.2. Διεθνής ερευνητικές μελέτες και σύγκριση των διαγνωστικών μεθόδων.....	49
3.3.3. Υψηλού βαθμού τραχηλικές αλλοιώσεις σε γυναίκες νεαρής ηλικίας.....	50
3.3.4. Ελληνική ερευνητική μελέτη.....	56

3.3.5.	Εφαρμογή του HPV DNA test στην καθημερινή πράξη.....	57	
3.3.6.	Το σκεπτικό για την έναρξη του αρχικού προσυμπτωματικού ελέγχου από την ηλικία των 25 ετών.....	62	
3.4.	Νέες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τον αρχικό διαγνωστικό προσυμπτωματικό έλεγχο.....	65	
3.5.	Συνδυασμός εξέτασης (co-testing) και γονοτύπηση των HPV σε γυναίκες ηλικίας 30-65 ετών.....	67	
3.5.1.	Ο ατομικός προσδιορισμός γονότυπου για τους HPV16/18 συνίσταται ως επιλογή για τις γυναίκες με (hrHPV) και φυσιολογική κυτταρολογία.....	68	
3.5.2.	Περίληψη συστάσεων για τον έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.....	70	
3.5.3.	Επιπρόσθετες βασικές εκτιμήσεις από τις κατευθυντήριες οδηγίες.....	77	
4.	Κεφάλαιο 4 ^ο : Επιπτώσεις της HPV μόλυνσης		
4.1.	Επιπτώσεις στον γυναικείο πληθυσμό.....	78	
4.2.	Επιπτώσεις.....	79	Οικονομικές
4.3.	Επιπτώσεις.....	79	Ψυχολογικές
5.	Κεφάλαιο 5 ^ο : Εφαρμογή της συμβουλευτικής στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας		
5.1.	Η αξία της συμβουλευτικής.....	82	
5.2.	Η θεωρία της προγραμματισμένης συμπεριφοράς.....	83	
5.2.1.	Η εφαρμογή της θεωρίας στην εξέταση.....	84	
5.2.2.	Συμβουλευτική και αντιληπτικός έλεγχος συμπεριφοράς.....	84	
5.2.3.	Συμβουλευτική και πρόθεση συμπεριφοράς.....	84	
5.3.	Συμβουλευτική για τον έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.....	85	
5.3.1.	Το περιεχόμενο της συμβουλευτικής ενημέρωσης.....	85	
5.3.2.	Η διαδικασία της συμβουλευτικής.....	87	
5.3.3.	Συνηθισμένα εμπόδια στη συμβουλευτική.....	88	
5.4.	Συμβουλευτική πριν τη διάγνωση στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.....	88	
5.5.	Συμβουλευτική κατά τη διάρκεια της εξέτασης.....	89	
5.6.	Συμβουλευτική μετά τον προσυμπτωματικό έλεγχο.....	90	
5.7.	Στρατηγικές συμβουλευτικής.....	91	
5.7.1.	Εξάτομικευμένη συμβουλευτική.....	91	
5.7.2.	Ομαδική συμβουλευτική.....	91	
5.7.3.	Συμβουλευτική για ζευγάρια.....	91	

5.8.	Ο ρόλος της μαίας στην άσκηση συμβουλευτικής.....	92
5.9.	Συστάσεις για βελτίωση της άσκησης της συμβουλευτικής.....	93
	Παράρτημα.....	94
	Βιβλιογραφία.....	110

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων, γνωστός και ως HPV (Human Papilloma Virus) προέρχεται από μία οικογένεια ιών με υψηλή μεταδοτικότητα και αποτελεί έναν από τους πιο συχνά σεξουαλικά μεταδιδόμενους ιούς ανά τον κόσμο. Η εμμένουσα λοίμωξη με HPV προκαλεί αλλοώσεις στα κύτταρα του σημείου που μολύνεται, οι οποίες είναι ανάλογες του στελέχους του ιού που μόλυνε τον οργανισμό.

Είναι γνωστό πλέον, με βεβαιότητα ότι η κύρια αιτία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι ο HPV και η χρόνια μόλυνση με συγκεκριμένα στελέχη του, χωρίς να παραβλέπονται και άλλοι αιτιολογικοί ή επιβαρυντικοί παράγοντες. Ωστόσο, ο τραχηλικός καρκίνος θα πρέπει να θεωρείται μία πολύ σπάνια επιπλοκή μιας πολύ συχνής λοίμωξης.

Η πρόληψη της νόσου βασίζεται στα αντίστοιχα εμβόλια που έχουν αναπτυχθεί, τα οποία έχουν ενταχθεί στο εθνικό εμβολιαστικό πρόγραμμα και στην κλασσική διαγνωστική δοκιμασία κατά Παπανικολάου. Σήμερα, έχουν αναπτυχθεί νεότερες τεχνικές που συμπληρώνουν την παλιά, όπως είναι το HPV DNA test. Μέσα από εκτενείς μελέτες που πραγματοποιήθηκαν παγκοσμίως, διαπιστώθηκε πως οι υψηλόβαθμες τραχηλικές αλλοιώσεις επικρατούν στις γυναίκες νεαρής ηλικίας, κάτι που θορύβησε την παγκόσμια ιατρική κοινότητα. Για το λόγο αυτό, αναπτυχθηκαν νέα προγράμματα μαζικού προσυμπτωματικού πληθυσμιακού ελέγχου (screening). Οι θεραπευτικές επιλογές που εφαρμόζονται στη σύγχρονη ιατρική για την αντιμετώπιση της παραπάνω νόσου είναι πολλές και ειδικεύονται κατά στάδιο και περίπτωση. Οι μαιές και οι μαιευτές στην Ελλάδα μπορούν να προσφέρουν υψηλή ποιότητα παροχών υγείας σε κάθε στάδιο εξέλιξης της νόσου.

Η παρούσα πτυχιακή εργασία συντάχθηκε με σκοπό να τονίσει τη σημασία της HPV λοίμωξης, κυρίως στις νέες γυναίκες, καθώς και τη σοβαρότητα των επιπλοκών που επιφέρει. Επίσης, σκοπός της εργασίας είναι να ωθήσει τις μαιές και τους μαιευτές να αναλάβουν σημαντικό ρόλο στην προώθηση του εμβολιασμού και της δευτερογενούς πρόληψης. Τέλος, στοχεύει στο να γίνουν γνωστές οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες για τον προσυμπτωματικό έλεγχο του πληθυσμού, για την ορθή παραπομπή των ατόμων ανάλογα με την κάθε περίπτωση, καθώς και να παρουσιαστούν οι κατάλληλες μέθοδοι συμβουλευτικής.

Λέξεις –κλειδιά: Ιός Ανθρώπινων Θηλωμάτων, καρκίνος τραχήλου μήτρας, HPV λοίμωξη, HPV DNA test, πρόληψη καρκίνου μήτρας, συμβουλευτική

ABSTRACT

The human papilloma virus, also known as HPV (Human Papilloma Virus), comes from a family of highly contagious viruses and is one of the most commonly sexually transmitted viruses in the world. Persistent HPV infection causes lesions in the cells of the infected site, which are proportional to the strain of the virus that infected the organism.

It is now known, with certainty, that the main cause of cervical cancer is HPV and chronic infection with specific strains, without overlooking other etiological or aggravating factors. However, cervical cancer should be considered a very rare complication of a very common infection.

Prevention of the disease is based on the corresponding vaccines developed, which have been included in the national vaccination program and the classical Pap smear diagnostic test. Today, more recent techniques have been developed to complement the old one, such as the HPV DNA test. Through extensive studies conducted worldwide, high-grade cervical lesions have been found in young women, which has shocked the global medical community. For this reason, new bulk screening programs have been developed. The therapeutic options applied in modern medicine to treat the above disease are many and specialize in stage and case. Midwives in Greece can offer high quality health benefits at every stage of disease progression.

This diploma thesis was written to highlight the importance of HPV infection, especially to young women, and the severity of the complications it brings. Also, the aim of the work is to urge midwives to take part in promoting vaccination and secondary prevention. Finally, it aims at getting to know the new guidelines for population screening, proper referral of individuals according to each case, as well as presenting appropriate counseling methods.

Key Words: Human Papilloma Virus, Cervical cancer, HPV infection, HPV DNA test, cervical cancer prevention, counseling

Κεφάλαιο 1° : Ο ιός HPV

1.1 Γενική περιγραφή του ιού

Οι ιοί του ανθρώπινου θηλώματος (HPV- Human Papilloma Virus) είναι μια μικρή ομάδα μη περιτυλιγμένων ιών, οι οποίοι ανήκουν στην οικογένεια των Papillomaviridae, με ισχυρές ομοιότητες με τους ιούς του πολυμύωματος (zur Hausen H. 2002). Οι θηλωματοιοί είναι μικροί DNA ιοί διπλής έλικος και υψηλής εξειδίκευσης ως προς τον ξενιστή (Αντσακλής Α, 2011).

Ο όρος papilloma προέρχεται από την ένωση των λατινικών λέξεων papilla που σημαίνει θηλή, και oma που σημαίνει όγκος. Οι ιοί papilloma προκαλούν καλοήθεις όγκους του δέρματος στους φυσικούς ξενιστές, όπως ο άνθρωπος.

Συγκεκριμένη ομάδα προσβάλλει τον άνθρωπο (Human Papilloma Viruses - HPV), ενώ άλλες ομάδες προσβάλλουν οργανισμούς, όπως το κουνέλι (SRPV, Shope Rabbit Papilloma Virus), τα βοοειδή (BPV, Bovine Papilloma Virus), ο σκύλος (CPV, Canine Papilloma Virus), το πρόβατο (SPV, Sheep Papilloma Virus), ο πίθηκος Rhesus (RMPV, Rhesus Monkey Papilloma Virus), άλλα θηλαστικά και μερικά είδη πουλιών (Καλκάνη-Μπουσιάκου Ε., 2008). Για τον λόγο αυτό, δεν υπάρχει η δυνατότητα να μελετηθούν οι βιολογικές επιδράσεις του HPV σε πειραματόζωα (Κρεατσάς Γ., 2009).

Επίσης, οι HPVs αποτελούν μία μεγάλη οικογένεια με περίπου 130 διαφορετικούς γονότυπους, με εντόπιση τα πλακώδη επιθήλια (Αντσακλής Α, 2011). Το φάσμα των αλλοιώσεων που προκαλούν οι HPV ιοί στο πλακώδες επιθήλιο του τραχήλου είναι μεγάλο και η αλλοίωση καθορίζεται από τον υπότυπο του ιού.

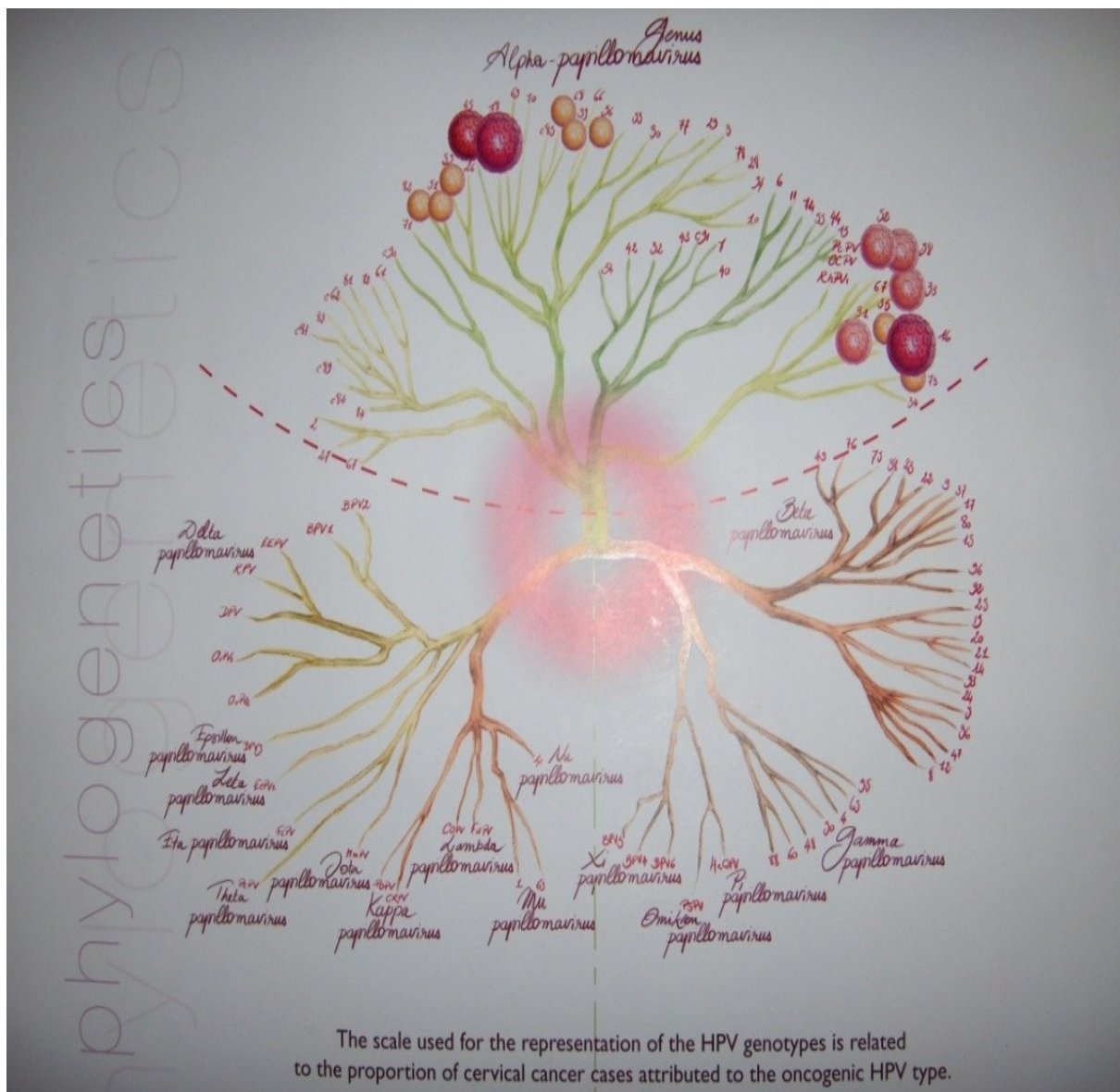
Η πλειοψηφία των γυναικών θα έρθει σε επαφή με τον ιό κατά την εφηβεία ή το πρώτο ήμισυ της δεύτερης δεκαετίας της ζωής της. Παρόλο που πρόκειται για μια πολύ συχνή λοίμωξη (60% των νεαρών γυναικών είναι HPV θετικές) μόνο ένα μικρό ποσοστό των ατόμων αυτών θα παρουσιάσει ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις χαμηλού βαθμού (LGSIL- Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion), καθώς η συνήθης φυσική εξέλιξη της νόσου είναι αυτή μιας παροδικής υποκλινικής λοίμωξης.

1.2 Ταξινόμηση του ιού

1.2.1. Ταξινόμηση με βάση το γένος του ιού

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι με τους οποίους είναι δυνατόν να διακριθούν οι ιοί HPV. Η ταξινόμηση των ιών των θηλωμάτων σε τύπους, υπότυπους και παραλλαγές βασίζεται στην αλληλουχία των L1 γονιδίων η οποία πρέπει να διαφέρει μεταξύ τους τουλάχιστον 10%, 2-10% και έως 2% αντίστοιχα. (Αγοραστός Θ., 2008).

Με βάση την εξελικτική θεώρηση, αυτοί διακρίνονται σε δεκαέξι γένη, τα οποία ονομάζονται με βάση το ελληνικό αλφάβητο, από το α (Alpha) έως το π (Pi) με κυριότερα το Alpha, Beta, Gamma, Mu και Nu (εικόνα 1). (Αγοραστός Θ., 2008).



Εικόνα 1: Γένη των ιών HPV. Πηγή: <http://hpvsociety.gr>

Τα δύο κύρια γένη των ιών είναι οι Alpha και οι Beta, στους οποίους ανήκουν περίπου το 90% των ιών θηλωμάτων που έχουν χαρακτηριστεί έως σήμερα. Οι περισσότεροι ιοί ανήκουν στο γένος Alpha, όπως για παράδειγμα οι τύποι που σχετίζονται με γεννητικές λοιμώξεις. Στο γένος Beta ανήκουν οι ιοί HPV που προκαλούν λοιμώξεις οι οποίες δεν είναι κλινικά εμφανείς. Οι υπόλοιποι τύποι ανήκουν στα γένη Gamma, Mu και Nu.

1.2.2. Ταξινόηση με βάση τον τροπισμό

Αν ληφθεί υπόψη ο τροπισμός τους, οι ιοί HPV μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε δερματικούς και βλεννογόνους. Με βάση τα σημερινά δεδομένα, έχουν αναγνωριστεί περισσότεροι από 170 διαφορετικοί τύποι του ιού HPV (Lacey CJ. et al., 2006), η

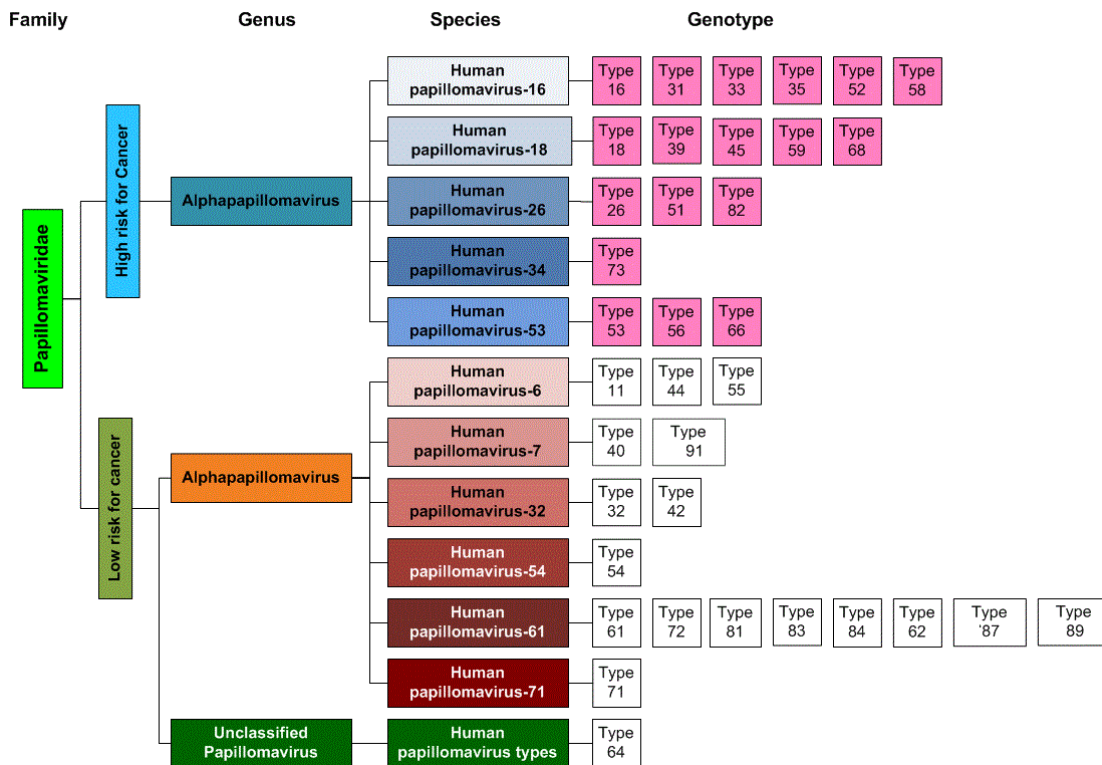
πλειονότητα των οποίων επηρεάζει τα επιθήλια των γεννητικών οδών (περίπου τα μισά από αυτά), το βλεννογόνο του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και το δέρμα, το οποίο αναπτύσσει ακροχορδονοειδή επιδερμοδυσπλασία (Cogliano V. et al., 2005; Lacey CJ. et al., 2006).

Ο τύπος του ιού καθορίζει το είδος και τη θέση της αλλοίωσης στο δέρμα. Κάθε γένος προσβάλλει συγκεκριμένα είδη του ζωικού βασιλείου και κάθε τύπος συγκεκριμένο επιθήλιο και έχει το δικό του ογκογόνο δυναμικό.

1.2.3 Ταξινόμηση με βάση την κακοήθεια

Επίσης, οι ιοί ταξινομούνται σε ακόμα μία κατηγορία, όταν διαχωρίζονται με βάση το κακοήθες δυναμικό τους διακρίνονται σε χαμηλού και υψηλού κινδύνου. Ο όρος δυσπλασία χρησιμοποιείται για να ερμηνεύσει την προκαρκινική αλλοίωση του τραχήλου της μήτρας και χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1950. Το 1967, ο R.Richart πρότεινε τον όρο τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (CIN- Cervical Intraepithelial Neoplasia). Ο όρος αυτός περιλαμβάνει όλη την έκταση των βλαβών αυτών, από το CIN1 που είναι η ηπιότερη μορφή αλλοίωσης, μέχρι το CIN3 που αποτελεί τη βαρύτερη βλάβη, αντίστοιχη του καρκίνου *in situ* (Αντσακλής Α, 2011).

Ο κάθε τύπος ονομάζεται με ένα αριθμό που αντιπροσωπεύει τη σειρά με την οποία ανακαλύφθηκε. Ορισμένα στελέχη (π.χ. 6, 11, 42, 43, 44) προκαλούν συνήθως τα γνωστά κονδυλώματα, τα οποία είναι καλοήθεις αλλοιώσεις. Τα κονδυλώματα (ακροχορδόνες των γεννητικών οργάνων) είναι η συνηθέστερη κλινική εκδήλωση της λοίμωξης από τους HPV στην πρωκτογεννητική περιοχή. Παράλληλα, τα στελέχη αυτά συσχετίζονται σπάνια με εμφάνιση νεοπλασματικών αλλοιώσεων, και γι' αυτό αναφέρονται ως στελέχη «χαμηλού κινδύνου». Αντίθετα, άλλα στελέχη (π.χ. 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 και 66) θεωρούνται υπεύθυνα για την εκδήλωση προκαρκινικών και καρκινικών αλλοιώσεων, και γι' αυτό αναφέρονται ως «υψηλού κινδύνου» (WHO, 2011) (εικόνα 2).



Εικόνα 2: Η κατάταξη του HPV σε αυτή τη βάση δεδομένων ταξινομικό σύστημα που αναπτύχθηκε από τη Διεθνή Επιτροπή Ταξινόμησης των ιών Πηγή: <http://cvc.dfci.harvard.edu/hpv/HTML/classification.html#iruses>.

Τα δύο ισχυρότερα στελέχη του ιού, δηλαδή ο HPV 16 και ο HPV 18, οι οποίοι έχουν ογκογόνο δράση, υπολογίζεται ότι είναι υπεύθυνοι για το περίπου 70% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας και το 75-80% των καρκίνων του πρωκτού, το 45-70% της υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας (CIN2 και CIN3), το 80% του αδενοκαρκινώματος in situ (AIS), το 25% της χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας (CIN1). Επίσης, είναι υπεύθυνοι και για παραπλήσιες μεταβολές σε άλλα σημεία του κατώτερου γεννητικού συστήματος, όπως για το περίπου 70% της σχετιζόμενης με τον HPV υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του αιδοίου (VIN2 και VIN3- Vulvar Intraepithelial Neoplasia) και του κόλπου (VaIN2 και VaIN3- Vaginan Intraepithelial Neoplasia) και το 80% της σχετιζόμενης με τον HPV υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του πρωκτού (AIN- Anal Itraepithelial Neoplasia).

Οι HPV 6 και 11 είναι υπεύθυνοι για το περίπου 90% των ακροχορδόνων των γεννητικών οργάνων και το 10% της χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας (CIN 1) (Bosch FX.,2003; Clifford GM et al., 2003; Mynoz N et al., 2003).

Στον πίνακα 1, παρουσιάζονται αναλυτικά οι συχνότερες αλλοιώσεις που προκαλούν συγκεκριμένοι τύποι του ιού HPV.

Γονότυπος HPV	Προκαλούμενες αλλοιώσεις
A. 1-4, 7, 10, 26-29, 41, 48, 49, 57, 60, 63, 65	Ακροχόρδωνες του δέρματος
B. 2, 6, 11, 13, 16, 32	Στο ανώτερα αναπνευστικό σύστημα και στο μάτι: θηώματα στόματος, μύτης, επιπεφυκότος, υποτροπιάζουσα θηλωμάτωση λάρυγγος, εστιακές επιθηλιακές υπερπλασίες βλεννογόνων.
Γ. 5, 8, 9, 14, 15, 17, 19, 20-25, 36, 38, 47, 50	Ακροχορδονώδης δυσπλασία της επιδερμίδας (βλατιδώδεις αλλοιώσεις, με πιθανότητα εξέλιξης σε επιθηλιακά καρκινώματα από πλακώδη κύτταρα).
Δ. Γεννητικοί τύποι HPV χαμηλού κινδύνου: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 73, 81 κ.ά.	Κονδυλώματα (κλινικώς εμφανή και υποκλινικές κονδυλωματώδεις αλλοιώσεις) δέρματος και βλεννογόνων στο κατώτερο γεννητικό σύστημα (σε άνδρες και γυναίκες) και στην πρωκτική χώρα.
Ε. Γεννητικοί τύποι HPV υψηλού κινδύνου: 16, 18, 26, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 κ.ά.	Υποκλινικές αλλοιώσεις με μικρή πιθανότητα εξέλιξης σε επιθηλιακούς καρκίνους τραχήλου μήτρας, αιδοίου, πρωκτού, κόλπου και πέους.

Πίνακας 1: τύποι του HPV και αλλοιώσεις που προκαλούν (Μορτάκης Α., 2015) Πηγή: Αλέξανδρος Μορτάκης, «Ενημέρωση για κονδηλώματα – HPV – CIN/LSIL/HSIL»

Οι βλάβες CIN3 και AIS αναγνωρίζονται ως πρόδρομα στάδια του διηθητικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Πάνω από 85% των συνολικών θανάτων από καρκίνο του τραχήλου

της μήτρας συμβαίνει στις αναπτυσσόμενες χώρες, καθώς εκεί είναι περιορισμένη η χρήση ανιχνευτικών προγραμμάτων και δυσχερής η πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας.

1.3. Μορφολογία του ιού

Τα ιικά σωματίδια αποτελούνται από ένα γονιδίωμα με τη μορφή ενός κυκλικού δίκλωνου DNA, 8 kbp συνδεδεμένο με κυτταρικές ιστόνες, το οποίο περιλαμβάνει οκτώ ανοιχτά πλαίσια ανάγνωσης, καθώς επίσης και ένα μη εγκλεισμένο εικοσαεδρικό καψίδιο. Το μέγεθός τους είναι περίπου 52-55nm και αποτελείται από 72 πενταμερικά καψομερή (Ramqvist T. et al., 2015). Το πρωτεϊνικό περίβλημα του ιού, το οποίο αποτελείται από είκοσι έδρες και εβδομήντα δύο πλευρές, του επιτρέπει να προσκολληθεί και να εισέλθει στα κύτταρα. Βρίσκεται εξωκυτταρικά, είναι ικανό να επιβιώνει σε κρυσταλλική μορφή και να μολύνει ένα ζωντανό κύτταρο και διαμορφώνεται από δύο καψιδιακές πρωτεΐνες, μείζων L1 και ελάσσων L2. Επίσης, το γενετικό του υλικό του ιού περιβάλλεται από αυτό το πρωτεϊνικό περίβλημα και περιέχει όλες τις πληροφορίες για την αναπαραγωγή και τον πολλαπλασιασμό του ιού. Η πυκνότητα ενός άθικτου πλήρους ιικού σωματιδίου είναι περίπου 1,34 g/ml σε χλωριούχο κάσιο (Mammas IN. et. Al 2014).

Είναι πλέον αναγνωρισμένο πως οι HPV ιοί χαρακτηρίζονται από την παρουσία τριών λειτουργικών περιοχών στον κώδικα του γονιδιώματός τους.

1. Την άνω ρυθμιστική περιοχή URR (Upper Regulatory Region), που δεν κωδικοποιεί πρωτεΐνες αλλά παίζει ρυθμιστικό ρόλο στην αναπαραγωγή του ιού και τη μεταφορά ακολουθιών στην E περιοχή.
2. Την πρώιμη περιοχή E (Early) που περιέχει -όπως και η L περιοχή - λειτουργικά γονίδια (αναφέρονται ως open reading frames-ORFs) που κωδικοποιούν πρωτεΐνες σημαντικές στον πολλαπλασιασμό του ιού (ο οποίος συμβαίνει «νωρίς» (early) στον κύκλο ζωής του, στα βασικά και παραβασικά κύτταρα). Έχουν προσδιοριστεί οκτώ ORFs που κωδικοποιούν αντίστοιχες πρωτεΐνες:

E1: έναρξη διπλασιασμού ιϊκού DNA, **E2:** ρύθμιση της μεταγραφής του DNA και υποστήριξη της αντιγραφής του

E3: ασαφής λειτουργία, πιθανώς προάγει την ογκογένεση,

E4: διάσπαση των κυτταροκερατινών των μολυσμένων κυττάρων και απελευθέρωση ιικών σωματιδίων,

E5: αρνητική ρύθμιση ανοσολογικών απαντήσεων ξενιστή και ενεργοποίηση υποδοχέων EGF και PGF,

E6: αποδόμηση p53 ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης,

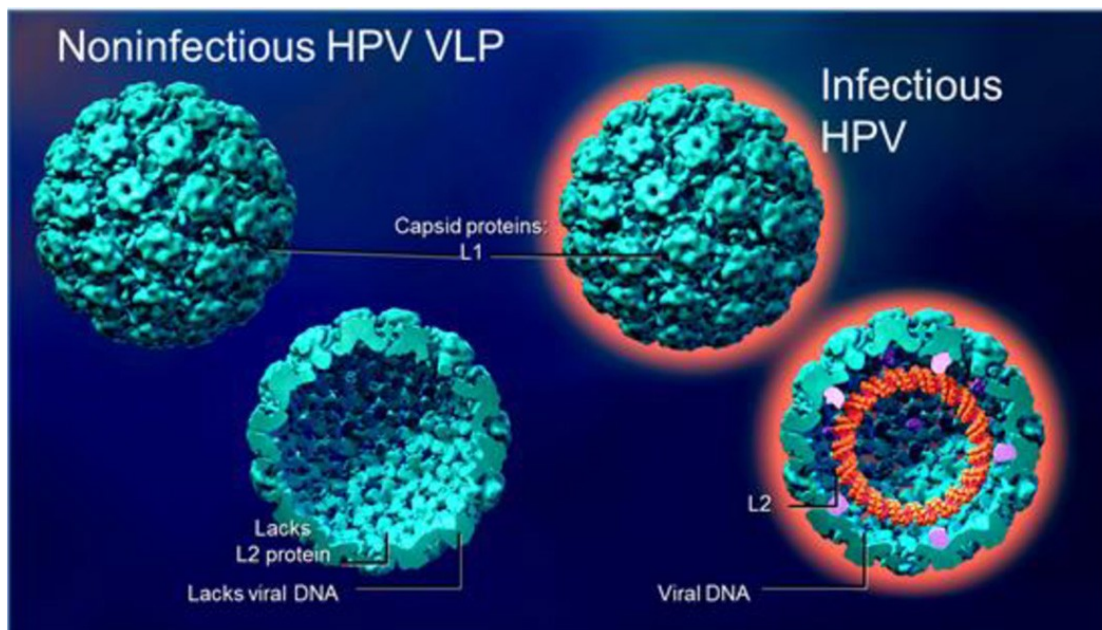
E7: σύνδεση με την pRb ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης,

E8: σύμπλοκη δράση με την E2 ως ρυθμιστική πρωτεΐνη.

3. Την όψιμη περιοχή L (Late) της οποίας τα ORFs κωδικοποιούν δομικές πρωτεΐνες της κάψας του ιού (η οποία συντίθεται «αργά» (late) στον κύκλο ζωής του στα κύτταρα των ανώτερων στοιβάδων). Έχουν προσδιοριστεί δύο ORFs:

L1: κωδικοποιεί την κύρια πρωτεΐνη του καψιδίου,

L2: κωδικοποιεί την δευτερεύουσα πρωτεΐνη του καψιδίου. Ο ιός χωρίς την κάψα του δεν είναι μολυσματικός και η παραγωγή των πρωτεϊνών της στα κύτταρα των ανώτερων στοιβάδων του επιθηλίου είναι πρωταρχικής σημασίας για την μετάδοσή του σε άλλα κύτταρα. Η αδρανοποίηση των σημαντικότερων ογκοκατασταλτικών μηχανισμών (E6, E7) έχει σαν αποτέλεσμα τη συσσώρευση, με το χρόνο, τυχαίων μεταλλάξεων, οι οποίες οδηγούν σε άναρχο πολλαπλασιασμό και «αθανатоποίηση» του κυττάρου. Σημαντικό σημείο στην καρκινογένεση αποτελεί, επίσης, η ενσωμάτωση του ιϊκού DNA στο DNA του ξενιστή, καθώς η διαδικασία αυτή προκαλεί διαταραχή της λειτουργίας του ρυθμιστικού E2 ORF (Morshed K et al., 2014).



Εικόνα 3: Μη λοιμώδης και λοιμώδης μορφή του ιού HPV και των L περιοχών τους.

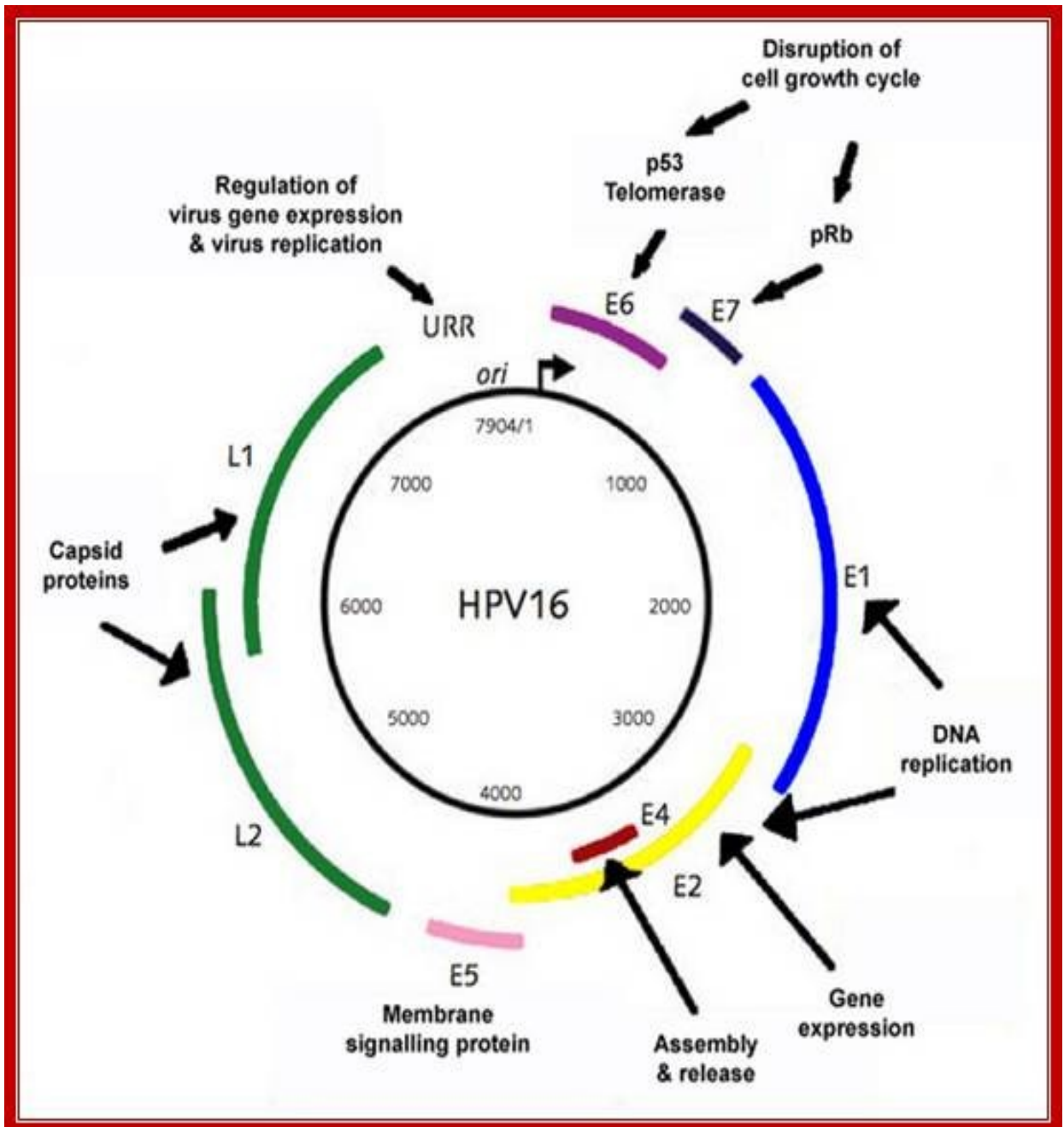
Πηγή: [Semin Oncol Nurs. Author manuscript; available in PMC 2017 Aug 1.](#) Semin Oncol Nurs. 2016 Aug; 32(3): 273–280. Published online 2016 Jul 29. doi: [10.1016/j.soncn.2016.05.007](#)

Για το προσδιορισμό ενός νέου τύπου του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) απαιτείται η αλληλουχία DNA του ανοικτού πλαισίου ανάγνωσης L1 του ιικούγενώματος αυτού, να διαφέρει από εκείνη οποιουδήποτε άλλου χαρακτηρισμένου κατά τουλάχιστον 10%. Νουκλεϊκό οξύ απομονωμένο από τον ίδιο τύπο HPV αναφέρεται ως παραλλαγή ή υπότυπος αυτού όταν οι αλληλουχίες νουκλεοτιδίων του L1 ανοικτού πλαισίου ανάγνωσης διαφέρουν λιγότερο από 10%. Μοριακές και επιδημιολογικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η δράση συγκεκριμένων γονοτύπων του ιού HPV (ιδιαίτερα αυτών που χαρακτηρίζονται ως υψηλού κινδύνου) συνδέεται άμεσα με την εμφάνιση και εξέλιξη διαφόρων τύπων καρκίνου, όπως είναι ο καρκίνος της κεφαλής και του λαιμού, του πρωκτού, του κόλπου, του αιδοίου, αλλά κυρίως του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, ο οποίος θεωρείται και το μοντέλο μελέτης της συμπεριφοράς του ιού.

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ιικών ογκοπρωτεϊνών E6 και E7 από τύπους HPV υψηλού κινδύνου με κομβικές πρωτεΐνες του κυτταρικού κύκλου και οι μεταβολές στη μεθυλίωση του ιικού και κυτταρικού DNA έχουν σαν αποτέλεσμα αλλαγές σε βασικά κυτταρικά βιοχημικά μονοπάτια τα οποία ελέγχουν τη γενετική σταθερότητα, την ανοσολογική απάντηση, την

απόπτωση και την ομαλή λειτουργία του κυτταρικού κύκλου (Πανοπούλου- Φλαμπουράρη Ε.,2008).

Στην εικόνα 4, παρουσιάζεται η μορφολογία του ιού HPV. Ενδεικτικά, αναλύεται η μορφολογία του τύπου HPV16.



Εικόνα 4: Μορφολογία του ιού HPV16

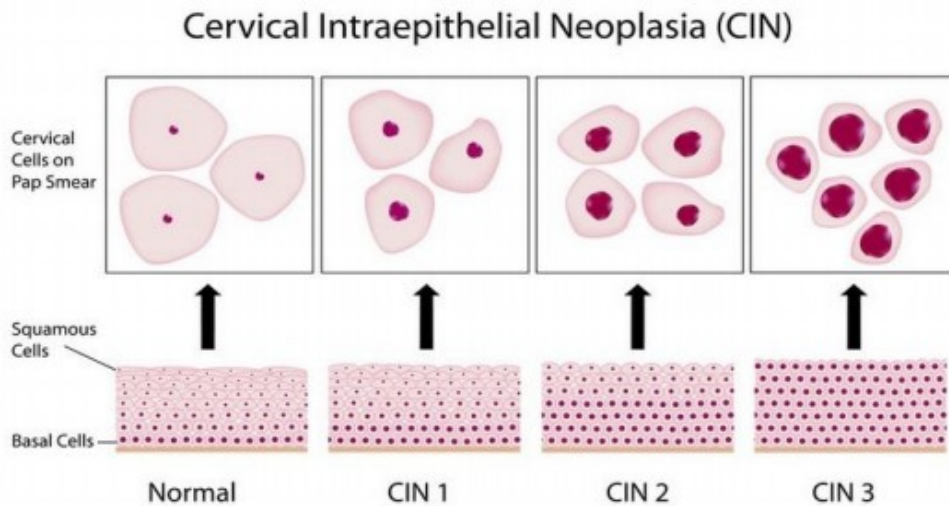
«Eukaryotic Origins: Kinds and components of origins»,
Πηγή:http://molbiol4masters.masters.grkraj.org/html/Eukaryotic_DNA_Replication2-Eukaryotic_Origins.htm ,13/07/2015

1.4. Φυσική ιστορία της μόλυνσης με HPV

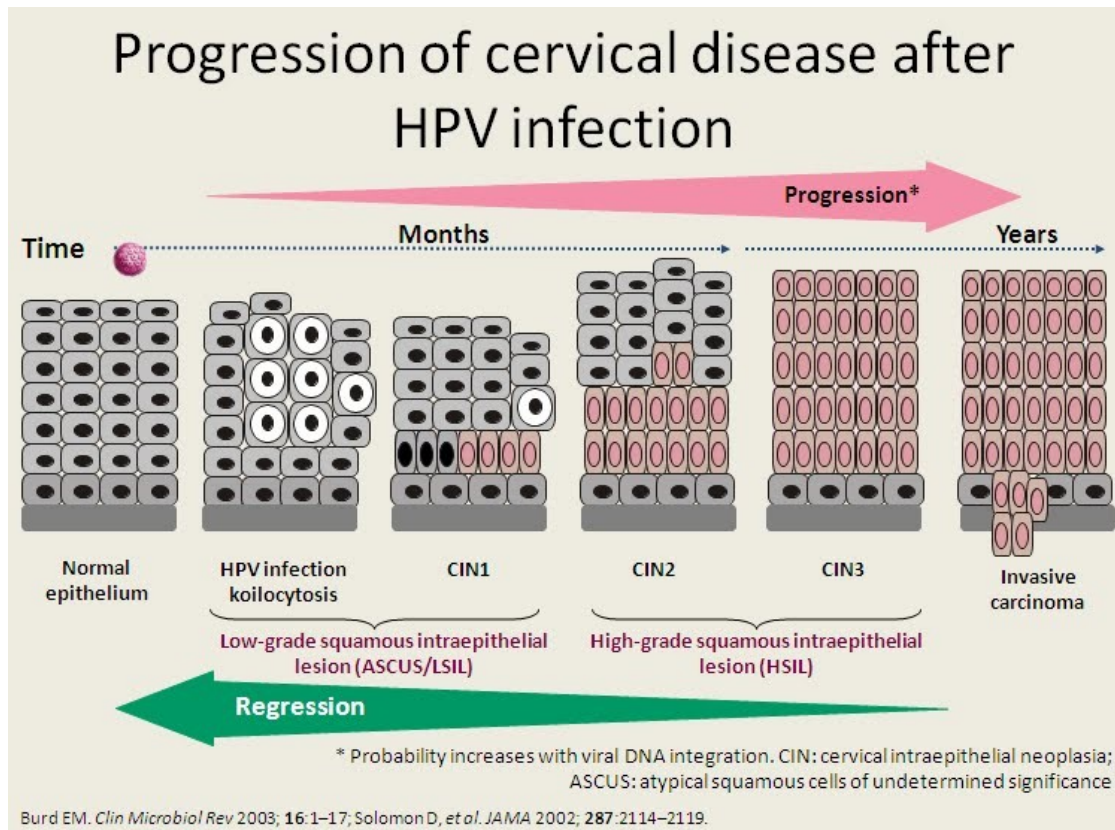
Μεγάλες επιδημιολογικές και εργαστηριακές μελέτες στις αρχές της δεκαετίας του 1980, αποκάλυψαν την αιτιολογική σχέση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας με τον ιό των ανθρώπινων κονδυλωμάτων- HPV. Η λοίμωξη με κάποιον υψηλού κινδύνου τύπο HPV εμφανίζεται στο 99,7% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου (Schiffman et al., 2003; Bosch et al., 2002).

Υπάρχουν πολλά προτεινόμενα μοντέλα σχετικά με τη φυσική εξέλιξη της HPV λοίμωξης. Σύμφωνα με ένα από αυτά, ο χρόνος από την πρωτολοίμωξη μέχρι την εμφάνιση μιας ελαφράς δυσπλασίας (CIN1) είναι 1 έως 6 μήνες, ανάλογα βέβαια με τον τύπο του ιού. Αξίζει να σημειωθεί εδώ, ότι λιγότερο από το 10% των λοιμώξεων θα εξελιχθεί σε υψηλού βαθμού δυσπλασία, ενώ οι περισσότερες αυτοϊώνται. Ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου για την εξέλιξη σε νεοπλασία είναι η επίμονη λοίμωξη από ένα γονότυπο του ιού που ανήκει στην ομάδα υψηλού κινδύνου. Επίσης, η CIN1 δυσπλασία δεν έχει ανάγκη άμεσης αντιμετώπισης, διότι υπάρχει η μεγάλη πιθανότητα να αυτοϊαθεί.

Στην περίπτωση επιδείνωσης της λοίμωξης, θα περάσουν 5 έως 7 χρόνια, μέσα στα οποία η CIN1 θα εξελιχθεί σε CIN2 και CIN3 βαρείες κυτταρικές προκαρκινικές δυσπλασίες, έως ότου την αρχόμενη *Ca in situ* κακοήθεια, η οποία απαιτεί οπωσδήποτε θεραπεία, αλλιώς η διηθητική καρκινική κακοήθεια θα είναι αναπόφευκτη (εικόνα 5) (εικόνα 6) (Βασιλειάδης,2015).



Εικόνα 5: τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (CIN), (Βασιλειάδης, 2015).



Εικόνα 6: Η φυσική εξέλιξη της νόσου του τραχήλου της μήτρας μετά από μόλυνση με τον ιό HPV.

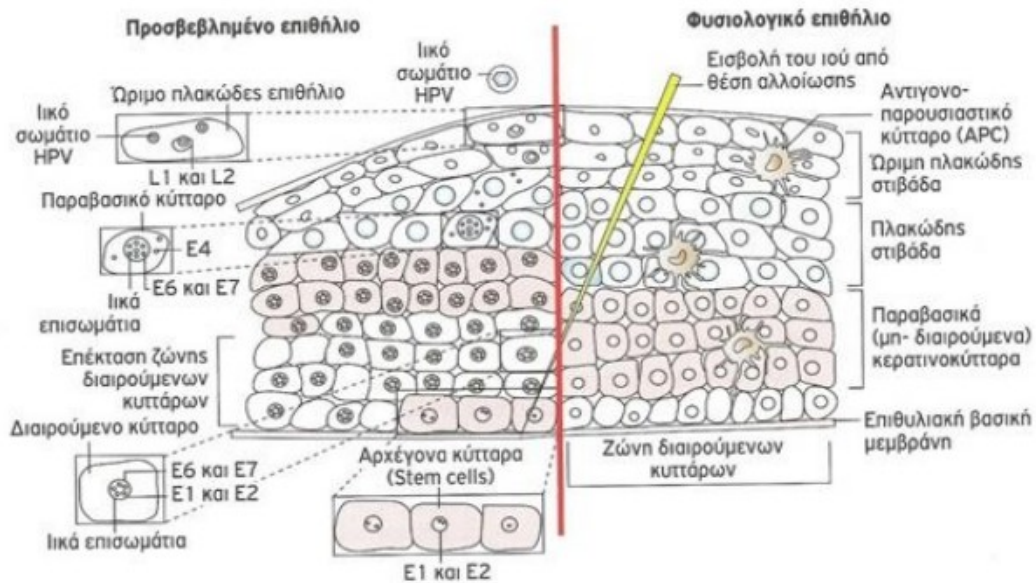
Πηγή: Burd EM. *Clin Microbiol Rev* 2003, 16 1-17, Solomon D, et al. *JAMA* 2002, 287:2114-2119.

1.5 Μηχανισμός μετάδοσης

Απαραίτητη προϋπόθεση για να μπορέσει να προσβάλλει τα κύτταρα είναι η παρουσία της «ζώνης μετάπλασης», δηλαδή της περιοχής όπου ένα είδος επιθηλίου (π.χ. πλακώδες) μεταπίπτει σε ένα άλλο (π.χ. κυλινδρικό) όπως συμβαίνει στον τράχηλο, στο ορθό και στο λαρυγγοφάρυγγα, η οποία είναι ευάλωτη λόγω ανωριμότητας των κυττάρων και μικρού πάχους του επιθηλίου. Όπου δεν υπάρχει ζώνη μετάπλασης, η λύση της συνέχειας του δέρματος από μικροτραυματισμούς (όπως συμβαίνει κατά τη σεξουαλική επαφή στο αιδοίο, τον κόλπο ή το πέος) επιτρέπει στον ιό να περάσει το φυσικό εμπόδιο που αποτελεί ένα υγιές και άθικτο δέρμα και να έρθει σε επαφή με τα κύτταρα που βρίσκονται στις βαθύτερες στοιβάδες. Ακόμη, αποφολιδωμένα επιφανειακά κύτταρα από το επιθήλιο του φορέα (που περιέχουν πλήρη, μολυσματικά ιϊκά σωματίδια), αποδομούνται και απελευθερώνουν τον ιό, ο οποίος μπορεί να προσβάλλει τα κύτταρα της βασικής στοιβάδας του επιθηλίου του νέου ξενιστή στις περιοχές με λύσεις της συνέχειας του δέρματος ή στις περιοχές με ζώνη μετάπλασης.

Τα κύτταρα αυτά της βαθύτερης στοιβάδας του δέρματος (βασικής) είναι τα μεταβολικώς ενεργά κύτταρα του επιθηλίου, τα οποία πολλαπλασιάζονται διαρκώς και προωθούνται σταδιακά ωριμάζοντας, προς την επιφάνεια όπου ολοκληρώνουν τον κύκλο ζωής τους και αποπίπτουν.

Ο ενεργός πολλαπλασιασμός της βασικής στοιβάδας εξυπηρετεί τον HPV, καθώς, ανίκανος να πολλαπλασιαστεί από μόνος του, εισέρχεται στον πυρήνα των κυττάρων αυτών και χρησιμοποιεί παρασιτικά τους μηχανισμούς τους, ώστε να αναπαραχθεί και να δημιουργήσει χιλιάδες νέους ιούς που θα προσβάλλουν και άλλα κύτταρα. Με αυτό τον τρόπο, ο ιός πολλαπλασιάζεται και ωριμάζει σταδιακά μαζί με τα κύτταρα του επιθηλίου, από την βασική προς την επιφανειακή στοιβάδα, ούτως ώστε, ενώ στην βασική στοιβάδα ανευρίσκεται μόνο το DNA του ιού το οποίο και πολλαπλασιάζεται, στην επιφανειακή ανιχνεύονται πλήρη ιϊκά σωματίδια με κάψα, τα οποία είναι και λοιμογόνα (εικόνα 7).



Εικόνα 7: σχηματική αναπαράσταση των σταδίων του κύκλου ζωής του HPV στο πλακώδες επιθήλιο.

1.6. Μόλυνση με τον ιό HPV

Ο ιός συνδέεται και προσβάλλει τα πλακώδη κύτταρα της επιθηλιακής μεμβράνης ενώ μικροτραυματισμοί του επιθηλίου ευνοούν αυτή τη μετάδοση (Galloway, 2003).

Ο κύκλος ζωής του ιού εξαρτάται από τη διαφοροποίηση των πλακωδών κυττάρων. Στην οξεία λοίμωξη με τον ιό HPV, ένα πλήρες αντίγραφο του ιικού DNA υπάρχει σαν επίσωμα μέσα στα κύτταρα του ξενιστή. Σε αυτό το στάδιο ο ιός είναι ικανός να συμπληρώσει τον κύκλο της ζωής του, παράγοντας καινούργια αντίγραφα ιού. Σχηματίζεται έτσι μία γενιά μολυσματικών ιών πάνω στην επιφάνεια του επιθηλίου, οι οποίοι διασκορπίζονται σε πολλές περιοχές στον ίδιο ξενιστή ή μεταφέρονται σε άλλους ξενιστές (Goodman and Wilbur, 2003). Το αποτέλεσμα της προσβολής με τον ιό μπορεί να συνοδεύεται από «καλοήθειες» κυτταρομορφολογικές αλλαγές, όπως για παράδειγμα κοιλοκυττάρωση. Σε μία μικρή μερίδα προσβαλλόμενων γυναικών με τον ιό HPV, τα τμήματα του DNA του ιού ολοκληρώνονται εντός του κυττάρου του ξενιστή. Η ολοκλήρωση του μεταγραφικά ενεργού DNA στο κύτταρο- ξενιστή προκαλεί κακοήγη μετατροπή του ιού. Η κακοήθης μετατροπή απαιτεί την έκφραση των ογκοπρωτεϊνών που παράγονται από τον ιό. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας

της ενσωμάτωσης, το DNA του ιού συχνά διασπάται στην περιοχή του E2 γονιδίου το οποίο είναι υπεύθυνο για τον έλεγχο της αντιγραφής των άλλων ιικών γονιδίων. Επίσης, σε μία μικρή μερίδα προσβαλλόμενων ασθενών τμήμα του γονιδιώματος ενσωματώνεται στο DNA του κυττάρου-ξενιστή προκαλώντας υψηλού βαθμού δυσπλασία, που μπορεί να εξελιχθεί σε διηθητικό καρκίνωμα.

Τα ογκογονίδια E6 και E7 διατηρούνται. Είναι ικανά να κωδικοποιούν πρωτεΐνες που συνδέονται και αδρανοποιούν τα προϊόντα των ογκοκατασταλτικών γονιδίων του ξενιστή. Επομένως, εξαιτίας της απώλειας των άλλων ιικών γονιδίων κατά τη διάρκεια της ενσωμάτωσης, ο κύκλος ζωής του ιού δεν έχει ολοκληρωθεί και νέα μόρια ιού σταματάνε να παράγονται. Γι' αυτό και τα κύτταρα με αλλοιώσεις HGSIL δεν εμφανίζουν κοιλοκυττάρωση και είναι πρόυμα και αδιαφοροποίητα. Δηλαδή, όσο οι βλάβες CIN γίνονται πιο σοβαρές τα κοιλοκύτταρα εξαφανίζονται, ο αριθμός των αντιγράφων του ιού ελαττώνεται και το καψιδιακό αντιγόνο εξαφανίζεται υποδεικνύοντας ότι ο ιός δεν μπορεί να αναπαραχθεί σε λιγότερο διαφοροποιημένα κύτταρα. Αντίθετα, φαίνεται ότι τμήματα του DNA του ιού ολοκληρώνονται εντός του κυττάρου του ξενιστή, γεγονός που είναι απαραίτητο για την κακοήγη μετατροπή του HPV.

1.6.1. Ο ρόλος των πρωτεϊνών του γονιδιώματος στον μηχανισμό της HPV λοίμωξης

Το γονιδίωμα του HPV περιέχει 6 «πρώιμες» πρωτεΐνες E1, E2, E4, E5, E6, E7 και 2 «όψιμες» πρωτεΐνες L1 και L2, 8 αντίστοιχα τμήματα «πλαίσια ανοιχτής ανάγνωσης» και μία «μακρά περιοχή ελέγχου». Η περιοχή ελέγχου περιέχει τον προαγωγό και αυξάνει τα τμήματα του ιού που αναπαράγονται. Η έκφραση του γονιδίου του ιού είναι αντίστοιχη των σταδίων διαφοροποίησης του επιθηλίου (Pfister and Fuchs, 1987; Arrand, 1994). Οι L1 και L2 πρωτεΐνες εκφράζονται στα τελικά διαφοροποιημένα κύτταρα του πλακώδους επιθηλίου. Αυτές οι καψιδιακές πρωτεΐνες διευκολύνουν την είσοδο του DNA του ιού μέσα στα κύτταρα. Οι E1 και οι E2 πρωτεΐνες εκφράζονται στα παραβασικά πλακώδη κύτταρα και η λειτουργία τους αφορά τη συμμετοχή στην παραμονή σταθερού του ιικού επισώματος, ευοδώνοντας την έναρξη του αναδιπλασιασμού και λειτουργώντας ως μεταγραφικοί ρυθμιστές των πρωτεϊνών E6 και E7 (White et al., 1994; Schiffman, 1994; Liu et al., 1995).

Η πρωτεΐνη E4 εκφράζεται στα διαφοροποιημένα κερατινοκύτταρα στην επιφανειακή επιθηλιακή μεμβράνη εκεί που πιθανόν απελευθερώνονται οι νέοι ιοί. Η E5 είναι σημαντική

στην αρχή της προσβολής. Υπερέκφραση της E5 πρωτεΐνης μπορεί να τροποποιήσει την ανάπτυξη του κυττάρου και μπορεί να προκαλέσει την κακοήθη εξαλλαγή του ιού. Οι πρωτεΐνες E6 και E7 στους υψηλού κινδύνου γονότυπους του HPV κωδικοποιούν ογκοπρωτεΐνες στα ανθρώπινα πλακώδη κύτταρα (Pecora et al., 1989). Η E6 μπορεί να συζευχθεί και να αδρανοποιήσει το p53 με αποτέλεσμα τη διακοπή της διαδικασίας της απόπτωσης και τη διακοπή του κυτταρικού κύκλου στην G1 φάση του κυτταρικού κύκλου. Η σύνδεση του E7 με το γονίδιο του ρετινοβλαστώματος Rb θα προκαλέσει την απώλεια ελέγχου της μεταγραφής που έχει σαν αποτέλεσμα τον ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Όταν το DNA του ιού μετατρέπεται μέσα στο αυτοαναπαράγόμενο τμήμα του γονιδιώματος του ξενιστή (κακοήθης μεταμόρφωση) θα προκαλέσει επιτυχώς την αποδιοργάνωση του E2 ORF, την απώλεια έκφρασής του, υπερέκφραση E6, E7 ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και στο τέλος κακοήθη μετατροπή του κυττάρου. Αυτός ο πολυσταδιακός μηχανισμός της κακοήθους μεταμόρφωσης δεν είναι απολύτως κατανοητός, αλλά είναι φανερό ότι οι πρωτεΐνες E6 και E7 παίζουν σημαντικό και απαραίτητο ρόλο στην κακοήθη μετατροπή του (Schwarz et al., 1985; Awady et al., 1987; Choo et al., 1987; Romanczuk and Howley, 1992; McDougall, 1996; Davidson et al., 2002).

1.6.2. Ανάπτυξη λοιμώξεων από HPV

Τα υψηλού κινδύνου ογκογονικά στελέχη του HPV έχουν την μεγαλύτερη συμβολή στην εμφάνιση προκαρκινικών και καρκινικών αλλοιώσεων (Stokley S. et al., 2014). Εξετάζοντας τη συσχέτιση της ηλικίας των γυναικών με την εμφάνιση του ιού στον τράχηλο της μήτρας, αποδείχθηκε πως ανάλογα με την ηλικία η συχνότητα εμφάνισης νέων λοιμώξεων μειώνεται, ενώ η ανθεκτικότητα αυξάνεται, υπογραμμίζοντας τη χρησιμότητα της ανίχνευσης HPV σε μεγαλύτερες ηλικιακά γυναίκες (Castle PE. et al., 2005). Αυτό πιθανώς να οφείλεται στη γήρανση του ανοσοποιητικού συστήματος, η οποία επηρεάζει την αποβολή του ιού από τον οργανισμό, στο μειωμένο μέγεθος της επιπεδικής σύνδεσης στο σημείο του τραχηλικού αυχένα, στο οποίο συναντώνται τα πλακώδη επιθήλια με τα επιθήλια «στήλης» (τα κύτταρα έχουν πολύ μεγαλύτερο ύψος σχετικά με το πλάτος τους) και στην αντικατάσταση του τραχηλικού βλεννογόνου από τραχηλικό στρωματοποιημένο επιθήλιο (Castle PE. et al., 2005).

Αξιοσημείωτο είναι ότι DNA των τύπων του ιού υπάρχει στα δείγματα που λήφθηκαν από την περιοχή του στόματος και των γεννητικών οργάνων ασυμπτωματικών νεογνών αμέσως μετά τη γέννηση (Sedlacek TV. et. al 1989) και έχει προταθεί πως η λοίμωξη από τον HPV

μπορεί να αποκτηθεί από πολύ νωρίς στη νεογνική ηλικία, μέσω του πλακούντα και της ομφαλικής κυκλοφορίας αλλά και μέσω του μητρικού γάλακτος (Roman A.et al., 1986). Επίσης, παρατηρήθηκε πως τα υψηλά ποσοστά DNA ιού που έχουν ανιχνευτεί σε νεογέννητα βρέφη, σε δείγμα το οποίο πάρθηκε από τη στοματική τους κοιλότητα, μειώνονται βαθμιαία κατά τα τρία πρώτα χρόνια της ζωής τους (Rintala MA.et al., 2005). Επιπλέον, εντοπίστηκαν υψηλού κινδύνου τύποι βλεννογόνου σε δείγματα που ελήφθησαν από την περιοχή των γεννητικών οργάνων ασυμπτωματικών νεογνών με μειωμένη συχνότητα μεταφοράς HPV DNA κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους ζωής (Rintala MA.et al., 2005).

Οι τύποι HPV, συμπεριλαμβανομένων και των τύπων 16 και 18 που χαρακτηρίζονται ως υψηλού κινδύνου, έχουν επίσης ανιχνευτεί σε δείγματα αμυγδαλών ή αδενοειδών παιδιών με αμυγδαλική ή αδενοειδική υπερπλασία, χρόνια αμυγδαλίτιδα και φυσιολογικό βλεννογόνο (Chen R.et al., 2005), καθώς και σε δείγματα από τη γεννητική περιοχή κοριτσιών προεφηβικής ηλικίας χωρίς αυτά να πάσχουν από κάποια ασθένεια του αιδοίου (Powell J.et al., 2003). Έχει προταθεί μία στρατηγική που αποκαλείται «ογκογόνος Δούρειος ίππος» για τον ιό HPV στην παιδική ηλικία, υποστηρίζοντας ότι τα παιδιά είναι πιθανόν να αποτελούν μία δεξαμενή «σιωπηλών» τύπων HPV υψηλού κινδύνου, που μπορεί να αποτελούν το κλειδί της ανθεκτικότητας του HPV και της σχετικής καρκινογένεσης αργότερα, κατά την ενήλικη ζωή τους (Mammas IN.et al., 2014).

Ακόμη, σε μία πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Ρουμανία, μόνο το 15% των ατόμων που διαγνώστηκαν θετικοί στη λοίμωξη από τον ιό HPV είχαν στελέχη χαμηλού κινδύνου, ενώ τα υπόλοιπα είχαν είτε στελέχη υψηλού κινδύνου, είτε μικτές λοιμώξεις στελεχών υψηλού και χαμηλού κινδύνου. Επιπροσθέτως, διαπιστώθηκε πως η ύπαρξη στελεχών HPV υψηλού κινδύνου επικρατεί σε γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 35 ετών, γεγονός που τονίζει την ανάγκη για εστίαση της προσοχής σε αυτή την ηλικιακή ομάδα σχετικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης δυσπλασιών σχετιζόμενων με τον HPV (Boda D.et al., 2016).

1.6.3. Συνθήκες που ευνοούν την ανάπτυξη του HPV

Εκτός από την επίμονη λοίμωξη από τον ιό HPV έχουν προταθεί και άλλοι συμπαράγοντες που εμπλέκονται στην καρκινογένεση που σχετίζεται με τον HPV, οι οποίοι μπορεί να είναι υικοί ή να προέρχονται από τον ξενιστή και το περιβάλλον (De Marco F., 2013). Επίσης, σε

αυτούς εντάσσονται και οι ψυχολογικοί παράγοντες άγχους (Căruntu C. et al., 2014; Fang CY. et al., 2008).

Ο HPV εισέρχεται στα επιθηλιακά κύτταρα του δέρματος ή των βλεννογόνων επιφανειών μέσω της τριβής (Mammas IN. et al., 2014) και απαιτεί μικροτραυματισμό ή τραυματισμό για να επιτραπεί η είσοδος του ιού στη βασική στιβάδα (Schiller JT. et al., 2010). Στις περισσότερες περιπτώσεις, η λοίμωξη από τον ιό θεραπεύεται αυθόρμητα και είναι παροδική και ασυμπτωματική (Steben M. et al., 2008). Η ανάπτυξη λοιμώξεων από HPV και ο σχηματισμός αλλοιώσεων μπορεί να περιλαμβάνει την εμφάνιση της απόκρισης επούλωσης τραύματος η οποία προάγει την ενεργή κυτταρική διαίρεση και τον πολλαπλασιασμό μολυσμένων κυττάρων (Doorbar J. et al., 2012; Fuchs E. et al., 2008; Ledwaba T. et al., 2004).

Η επίμονη μόλυνση με τύπους HPV υψηλού κινδύνου και η αλλοιωμένη έκφραση του ιικού γονιδίου είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της HPV-επαγόμενης καρκινογένεσης (Doorbar J. et al., 2012). Οι κύκλοι ζωής μεταξύ των κυττάρων των τύπων HPV χαμηλού και υψηλού κινδύνου διαφέρουν ως προς την ικανότητά τους να ενσωματώνονται και να πολλαπλασιάζονται στα κύτταρα των βασικών στιβάδων (Doorbar J. et al., 2012). Τα ιικά ογκογονίδια E6 και E7 θεωρείται ότι έχουν σημαντική συμβολή, επειδή για παράδειγμα, το E6 αδρανοποιεί την p53 και το E7 προάγει την αποικοδόμηση πολλών μελών της οικογένειας του ρετινοβλαστώματος, οδηγώντας σε απορύθμιση του κυτταρικού κύκλου και σε αναστολή της απόπτωσης που προκαλείται από το p53 (zur Hausen H, 2002; Gillison ML et al., 2014; Doorbar J. et al., 2012). Επιπλέον, ενώ η μόλυνση από HPV ιό απαιτεί την εμφάνιση επούλωσης πληγών και φλεγμονής, σε ορισμένες περιπτώσεις προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες/χημειοκίνες, μπορούν να προκαλέσουν κακοήγη μετασχηματισμό. Η φλεγμονή που προκαλείται από όγκους, μπορεί με τη σειρά της να προωθήσει τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των κακοηθών κυττάρων και μπορεί να μεταβάλλει την ανταπόκριση σε θεραπευτικούς παράγοντες που στοχεύουν στον καρκίνο (Neagu M. et al., 2016).

Η ανοσοκαταστολή, αποτελεί έναν από τους κυριότερους παράγοντες που επηρεάζουν την πορεία της λοίμωξης από τον HPV, αφού αυτή εξαρτάται άμεσα από την ικανότητα της ανοσολογικής απόκρισης του ξενιστή (Παπαθανασίου Κ. 2002). Επομένως, πιο ευάλωτα στην ανάπτυξη και την ανθεκτικότητα της λοίμωξης φαίνεται να είναι τόσο τα άτομα που πάσχουν από συγγενείς ή επίκτητες ανοσοανεπάρκειες (Papathanasiou K. et al., 2003; Holmes R. et al., 2009; Lee B.N. et al., 1999), όσο και αυτά που βρίσκονται σε θεραπεία με

ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, κορτιζόνη, χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία (Trottier H. et al., 2006).

Η κληρονομικότητα επίσης μπορεί να επηρεάζει την εξέλιξη της λοίμωξης, με την γενετική μεταβίβαση επιβαρυντικών παραγόντων (Παπαθανασίου Κ. 2002; Maciag P. et al., 2000), καθώς και οι ενδογενείς ορμόνες της γυναίκας, κυρίως τα οιστρογόνα λόγω της μιτωτικής δράσης τους, ειδικά σε παρουσία επίμονης λοίμωξης (Brabin L., 2002). Επίσης, μία άλλη δράση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης είναι και η καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος, με καταστολή της ενεργοποίησης των λεμφοκυττάρων και της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών (Marks M.A. et al., 2010).

Ακόμη, οι τοπικές φλεγμονές από σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, κυρίως από τα χλαμύδια (Dillner J. et al., 1997; Koskela P. et al., 2000) και τον ιό του έρπητα των γεννητικών οργάνων, επηρεάζουν την εξέλιξη της λοίμωξης, με την τροποποίηση της τοπικής ανοσιακής απάντησης, και την παρουσία τοπικής φλεγμονής και εύκολου τραυματισμού του επιθηλίου (Samoff E. et al., 2005; Koutsky L.A., Kiviat N.B. 1999; Λουφόπουλος Α.Δ. 1999).

Επιπλέον, η κύηση αποτελεί έναν ακόμα δυσμενή παράγοντα στην εξέλιξη της λοίμωξης, λόγω της ανοσοκαταστολής που την συνοδεύει. Ο αριθμός των τοκετών φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο καρκινογένεσης, το ίδιο και η ηλικία κατά τον πρώτο τοκετό (Green J. et al., 2003; Sasagawa T. et al., 1997).

Επίσης, στις συνθήκες που ευνοούν την ανάπτυξη του HPV προστίθεται το κάπνισμα, λόγω της μεταλλαξιογόνου και της ανοσοκατασταλτικής δράσης των προϊόντων του καπνού (Plummer M. 2003), καθώς και η λήψη ορμονικών σκευασμάτων, λόγω της μιτωτικής δράσης των ορμονών, κυρίως των οιστρογόνων (Παπαθανασίου Κ. 2002; Moodley M. et al., 2003; Green J. et al., 2003).

Τέλος, περιβαλλοντικοί (Papathanasiou K. et al., 2005), και διαιτητικοί παράγοντες, που σχετίζονται με ανεπαρκή πρόσληψη βιταμίνης Α, C, φυλλικού οξέος και Β12, φαίνεται να έχουν δυσμενή επακόλουθα στην λοίμωξη από HPV, χωρίς ωστόσο να είναι γνωστός ο μηχανισμός δράσης των βιταμινών αυτών (Duarte-Franco E., Franco E.L., 2004; Hernandez B. et al., 2003).

Αντιθέτως, η συστηματική χρήση του προφυλακτικού φαίνεται να αποτρέπει την επίμονη λοίμωξη (Shew M.L. et al., 2006; Winer R.L. et al., 2006).

1.7. Τρόποι μετάδοσης του ιού

Η μετάδοση του HPV είναι δυνατόν να συμβεί με ποικίλους τρόπους. Πολλοί τύποι HPV μεταδίδονται μέσω της σεξουαλικής επαφής, κυρίως κατά την κολπική και την πρωκτική διείσδυση, καθώς και κατά τη διάρκεια της επαφής μεταξύ των γεννητικών οργάνων των ατόμων, χωρίς την προϋπόθεση διείσδυσης και στοματικής σεξουαλικής επαφής (Steben M. et al 2007), ενός ατόμου που φέρει τον ιό HPV με υγιή άτομο, μέσω της λύσης της συνέχειας του δέρματος ή των βλεννογόνων, λόγω εκδορών ή μικροσχισμών και της εισχώρησης του ιού στο επιθήλιο του υγιούς ατόμου. Επίσης, η μετάδοση μπορεί να πραγματοποιηθεί με αυτοενοφθαλμισμό του ιού σε διάφορες θέσεις, στο ίδιο άτομο, με λύση της δερματικής συνέχειας (Gissmann L., 1996).

Το φιλί είναι, ακόμη, ένας πιθανός τρόπος μετάδοσης, καθώς οι μικροτραυματισμοί στην στοματική κοιλότητα είναι πολύ συχνοί. Η χρήση προφυλακτικού δεν εγγυάται προστασία από τον ιό, καθώς ο ιός μπορεί να υπάρχει σε περιοχές δέρματος που δεν καλύπτονται από αυτό. Ωστόσο, η συνεπής και σωστή χρήση των προφυλακτικών μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο μετάδοσης του HPV και την εμφάνιση άλλων καταστάσεων, που σχετίζονται με τον ιό (Workowski KA et al., 2015).

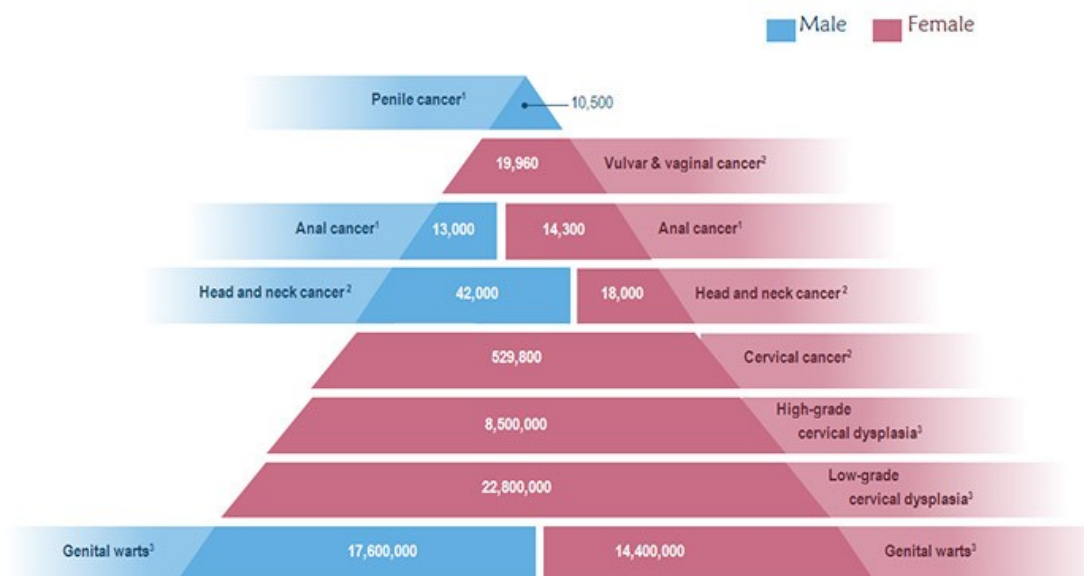
Τα γεννητικά κονδυλώματα είναι πολύ μεταδοτικά και διαδίδονται μέσω στοματικής, κολπικής ή πρωκτικής επαφής με μολυσμένο σύντροφο (The society of obstretrians and gynaecologists of Canada, 2015). Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει πως το 20% των ανθρώπων που έρχονται σε επαφή με άτομα που έχουν προσβληθεί από τα κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων, θα αναπτύξουν κονδυλώματα και οι ίδιοι, συνήθως, εντός έξι μηνών από την επαφή. Η ίδια έρευνα δείχνει πως δεν υπάρχει διαφορά στο ρυθμό της μετάδοσης από άνδρα σε γυναίκα και από γυναίκα σε άνδρα (εικόνα 8) (Sarah C.P Williams., 2011). Κατ' εξαίρεση, ο HPV μπορεί να μεταδοθεί με μη- σεξουαλικές οδούς, συμπεριλαμβανομένης της περιστασιακής φυσικής επαφής με αντικείμενα ή υλικά που ενδέχεται να είναι μολυσμένα. Για παράδειγμα, εκτός από το δέρμα και τους βλεννογόνους, DNA του ιού έχει βρεθεί και σε ρούχα, εσώρουχα και εργαλεία όπως οι κολποδιαστολείς ή οι λαβίδες βιοψίας (Ferenczy A. et al., 1989), καθώς επίσης και με κάθετη μετάδοση από τη μολυσμένη μητέρα στο νεογνό της, είτε κατά τον τοκετό (zur Hausen H., 2002; Mammias IN. et al., 2014; Steben M. et al., 2007), είτε ενδομήτρια (Sedlacek TV. et al., 1989).

Το είδος της αλλοίωσης που θα προκληθεί εξαρτάται από τον τύπο του ιού (ογκογόνο ή μη), από τη θέση της μόλυνσης (σε δέρμα ή βλεννογόνο), και σε σημαντικό βαθμό από την κατάσταση του ανοσολογικού συστήματος του ξενιστή (Schafer A. et al., 1991; Syrjanen K.J., 1995).

Αξίζει να σημειωθεί πως υπάρχουν δραστηριότητες κατά τις οποίες δεν μεταδίδεται ο ιός και εσφαλμένα θεωρείται πως η άμεση επαφή του ατόμου με αυτά μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη HPV λοιμώξεων. Επομένως, η ανάπτυξη λοιμώξεων δεν πραγματοποιείται από επαφή σε κάθισμα τουαλέτας, σε πόμολα, σε χειρολαβές και άλλα παρόμοια αντικείμενα και από επαφή με κατοικίδια ζώα (Μορτάκης Α., 2015).

Η σεξουαλική αποχή είναι η πιο αξιόπιστη μέθοδος προστασίας από τον ιό HPV, όπως και με άλλες σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις (Workowski KA et al., 2015). Ο περιορισμός του αριθμού των σεξουαλικών συντρόφων στη διάρκεια της ζωής του ατόμου, καλλιεργώντας μία μονογαμική σχέση και υιοθετώντας ασφαλείς σεξουαλικές συνήθειες, μπορεί να μειώσει την έκθεσή του στον HPV (Yarbro CH et al., 2010).

Estimated annual new HPV-related disease cases in males and females globally



Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):S3/11–S3/25.

6

Εικόνα 8: εκτιμώμενες ετήσιες νέες περιπτώσεις ασθενειών που σχετίζονται με την HPV λοίμωξη σε άνδρες και γυναίκες παγκοσμίως.

1.8. Εμφάνιση του HPV σε σύγκριση με άλλες σεξουαλικά μεταδιδόμενες ασθένειες

Ο ιός HPV είναι το πιο διαδεδομένο σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα παγκοσμίως (Satterwhite CL.et al., 2013; Nielsen A .et al., 2008; Skaaby S. et al., 2011), το οποίο συνδέεται με μία βαθιά κοινωνική και οικονομική επιβάρυνση (Owusu-Edusei K.et al., 2013). Στην πραγματικότητα, η πλειοψηφία των σεξουαλικά ενεργών ατόμων θα μολυνθεί τουλάχιστον από έναν τύπο HPV, κάποια στιγμή της ζωή τους. Ωστόσο, στην πλειονότητα των περιπτώσεων η λοίμωξη από τον HPV είναι παροδική ή ασυμπτωματική και θεραπεύεται αυθόρμητα (Steben M.et al., 2007). Επομένως, κρίνεται σκόπιμο η θεραπεία να εφαρμόζεται μόνο για κλινικά ορατές ή μικροσκοπικά προκαρκινικές αλλοιώσεις που προκαλούνται από τον HPV και δεν συνιστάται για τον ίδιο τον ιό (Steben M.et al., 2007). Όμως, νέα στοιχεία υποδηλώνουν πως η έγκαιρη ανίχνευση της λοίμωξης από υψηλού κινδύνου τύπο HPV, καθώς και η θεραπεία του, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη, ακόμα και αν οι προκαρκινικές αλλοιώσεις δεν είναι ορατές κλινικά ή μικροσκοπικά. Αυτή η έγκαιρη ανίχνευση δεν είναι επί του παρόντος διαθέσιμη σε τακτική βάση. Επομένως, είναι υποχρεωτική η ανάπτυξη νέων μεθόδων μοριακής γενετικής διάγνωσης.

Σε μία έκθεση του 2015 σχετικά με την παγκόσμια εποπτεία των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων, ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας εκτιμά πως σε όλο τον κόσμο περισσότερα από 290 εκατομμύρια σεξουαλικά ενεργών γυναικών, θα μολυνθούν κάποια στιγμή από τον ιό HPV, ενώ υπολογίζεται πως περίπου 417 εκατομμύρια των περιπτώσεων είναι επιρρεπείς για μόλυνση από τον ιό του απλού έρπητα (WHO 2006–2015; de Sanjosé S.et al., 2007).

Η επίπτωση στον άνδρα δεν είναι ακόμη γνωστή, αν και μπορεί να είναι ακόμη υψηλότερη, εξαιτίας των υψηλών κλινικά ασυμπτωματικών ποσοστών. Συγκριτικά, η παγκόσμια εκτίμηση της επίπτωσης για τα πιο κοινά σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα που θεωρούνται ιάσιμα (χλαμύδια, γονόρροια, τριχομονάδες και σίφυλη), ήταν περίπου 357 εκ. νέες μολύνσεις το έτος 2012 (Newman L.et. al 2012).

1.8.1. Συχνότητα και επιπολασμός των συχνότερων σεξουαλικών μεταδιδόμενων νοσημάτων (Σ.Μ.Ν.)

Σ.Μ.Ν.	World	World	US incidence	US prevalence
--------	-------	-------	--------------	---------------

	incidence	prevalence		
1. HPV	N/A	291,000,000	14,100,000	79,100,000
2. Chlamydia	130,900,000	N/A	2,860,000	24,100,000
3. Trichomoniasis	142,600,000	N/A	1,090,000	3,710,000
4. Gonorrhoea	78,300,000	N/A	820,000	1,570,000
5. Syphilis	5,600,000	N/A	55,400	422,000
6. HSV	N/A	417,000,000	776,000	908,000
7. HIV	1,800,000	36,700,	41,400	270,000
8. Hepatitis B	N/A	248,000,000	19,000	117,000

Πίνακας 2: συχνότητα και επιπολασμός των συχνότερων σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων. Πηγή: Int J Oncol. 2018 Mar;

52(3) :637-655

Το 2013, δημοσιεύτηκαν από το CDC (Centers for Disease Control and Prevention) τα τελευταία στοιχεία για τις ΗΠΑ, σύμφωνα με τα οποία περίπου το 6% των Αμερικανών προσβάλλεται ετησίως από μία νέα σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη, ενώ 1 στους 3 Αμερικανούς πάσχει ή είναι φορέας σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων. Τα νούμερα αυτά αντιστοιχούν σε συχνότητα 19,7εκ. και επιπολασμό 110εκ. σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις σε πληθυσμό 304,9εκ. ανθρώπους, για το έτος 2008, με εκτιμώμενη οικονομική επιβάρυνση άνω των 16 δισεκατομμυρίων δολλαρίων, με άμεσες ιατρικές δαπάνες 3 δισεκατομμύρια δολάρια το 2010. Ιδιαίτερα ανησυχητικό είναι το γεγονός ότι μεγαλύτερο ποσοστό από το 20% αυτών των λοιμώξεων (22,1εκ.) με ρυθμό απόκτησης σχεδόν 9,8εκ. ετησίως, ήταν μεταξύ ανδρών και γυναικών ηλικίας 15 έως 24 ετών, οι οποίες σε πολλές περιπτώσεις δεν ήταν κλινικά εμφανής, κάτι που αντιπροσωπεύει τις περισσότερες από αυτές τις λοιμώξεις (Satterwhite CL et al., 2013; Owusu-Edusei K et al., 2008).

Παρόλο που δεν υπάρχει σύστημα αναφοράς για τον HPV στις ΗΠΑ, υπάρχουν διαθέσιμα πιο συγκεκριμένα στοιχεία μέσω των στατιστικών δεδομένων του CDC. Όπως αναφέρθηκε πρόσφατα, μεταξύ των ενηλίκων ηλικίας 18-69 ετών το χρονικό διάστημα 2013-2014, περίπου το 45% των ανδρών και το 40% των γυναικών είχαν λοίμωξη των γεννητικών οργάνων από τον ιό HPV. Μεταξύ αυτών, το περίπου το 25% των ανδρών και το 20% των γυναικών είχαν προβληθεί από υψηλού κινδύνου τύπο HPV. Ο επιπολασμός οποιουδήποτε τύπου στοματικής HPV λοίμωξης μεταξύ ενηλίκων ηλικίας 18-69 ετών από το 2011 έως το 2014, ήταν περίπου 7%, ενώ ο επιπολασμός από στελέχη υψηλού κινδύνου HPV ανερχόταν στο 4% (McQuillan G et al., 2011-2014). Η πλειοψηφία των λοιμώξεων από HPV (περίπου το 90% αυτών) θεραπεύονται αυθόρμητα από το ανοσοποιητικό σύστημα των ατόμων, μέσα σε ένα με δύο χρόνια (Braaten KP et al.,2008; Dunne EF et al., 2006).

Μία συνεχώς αυξανόμενη ποσότητα δεδομένων, υποδηλώνει πως η μόλυνση από τον HPV, ακόμη και αν είναι ασυμπτωματική, μπορεί να αυξήσει σημαντικά τη νοσηρότητα που σχετίζεται με άλλες σεξουαλικά μεταδιδόμενες ασθένειες. Σε μία πρόσφατη μελέτη, αποδείχθηκε πως είτε η μειωμένη κινητικότητα του σπέρματος είτε η ανώμαλη μορφολογία του, μείωσε σημαντικά τη γονιμότητα σε ετερόφυλους άνδρες, οι οποίοι παρουσίαζαν συμπτώματα παρόμοια με αυτά της προστατίτιδας, που όμως προέκυψαν από το *Chlamydia trachomatis*, με ταυτόχρονη μόλυνση από τον HPV (Cai T. et al., 2014). Σε μία άλλη μελέτη, διερευνήθηκε η λοίμωξη από *Chlamydia trachomatis* σε γυναίκες τόσο με HPV+ όσο και με HPV- (Panatto D. et al., 2015). Το συμπέρασμα ήταν, πως η μόλυνση από *Chlamydia trachomatis* ήταν πολύ πιο διαδεδομένη στα άτομα με HPV+ και όταν συνυπήρχαν οι δύο σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις, υπήρξε αυξημένος κίνδυνος ανίχνευσης μεμονωμένων γενότυπων HPV υψηλού κινδύνου και διαφόρων πολλαπλών HPV μολύνσεων, ακόμη και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.

Επομένως, η λοίμωξη από *Chlamydia trachomatis* έχει ερευνηθεί ως μία πιθανή αιτία για την εμφάνιση του διηθητικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας όταν συνυπάρχει με τον ιό HPV, ήδη από το 2002. Ο Smith και οι συνεργάτες του διερεύνησαν τον διηθητικό τραχηλικό καρκίνο στον πληθυσμό της Βραζιλίας και των Φιλιππίνων και διαπίστωσαν ότι η μόλυνση από *Chlamydia trachomatis* αύξησε τον κίνδυνο ανάπτυξης ακανθοκυτταρικού καρκινώματος (SCC- Squamous Cell Carcinoma) μεταξύ των ασθενών με HPV+ (Smith JS. Et al., 2002). Αν και η άμεση αλληλεπίδραση μεταξύ του *Chlamydia trachomatis* και του HPV δεν έχει ακόμη αποδειχθεί, οι ερευνητές θεώρησαν πως το *Chlamydia trachomatis* μπορεί να λειτουργήσει ως παράγοντας καρκινικής προδιάθεσης μέσω χρόνιας φλεγμονής, στην οποία αντιδραστικά είδη οξυγόνου (Reactive Oxygen Species - ROS) μπορούν να καταστρέψουν το DNA, και κατ'αυτό τον τρόπο, ενοχοποιούνται για εμφάνιση κακοήθου μετασχηματισμού (Smith JS. et al., 2002).

Επιπρόσθετα, πραγματοποιήθηκε μία ακόμη μελέτη, μέσω των αποτελεσμάτων της οποίας εντοπίστηκε η πιθανή συσχέτιση μεταξύ του HPV και του ιού της ηπατίτιδας C. Στους υποψήφιους για μεταμόσχευση ήπατος, η δοκιμή HPV+ ήταν η επικρατέστερη στις μη σεξουαλικά ενεργές γυναίκες, γεγονός που υποδεικνύει την πιθανή επανενεργοποίηση του αδρανούς HPV, λόγω μιας δυσλειτουργίας στην δραστηριότητα των T- κυττάρων που προκαλείται από τον ιό της ηπατίτιδας C (Tarallo PA et. al., 2013).

Η λοίμωξη από τον ιό του έρπητα των γεννητικών οργάνων (HSV- Herpes Simplex Virus 2) έχει θεωρηθεί πριν από αρκετό καιρό συμπαράγοντας στην ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (Smith JS et. al., 2002). Από μόνη της, η λοίμωξη από τον HSV2 αντιπροσωπεύει ένα μεγάλο κοινωνικό και οικονομικό φορτίο, με περίπου 1,1εκ. άτομα (15,9 %) να αναφέρουν ασυμπτωματικό έρπητα των γεννητικών οργάνων και 47εκ. νέες περιπτώσεις το έτος 2013 (Global Burden of Disease Study 2013). Επιπλέον, έχει προταθεί πως ο HSV, σε συνδυασμό με τον HPV, μπορεί να επιταχύνει τη διαδικασία της ογκογένεσης, εν μέρει λόγω της επαναλαμβανόμενης φλεγμονής που προκαλείται από τις περιοδικές εκρήξεις του. Ωστόσο, αυτή η θεωρία δεν έχει επικυρωθεί πλήρως ακόμα, δεδομένου ότι ο HSV δεν υπήρχε σε όλα τα δείγματα ιστού του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, σε αντίθεση με τον HPV. Επίσης, σε μία άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε άνδρες που είχαν μολυνθεί με HPV γεννητικών οργάνων, διαπιστώθηκε πως οι λοιμώξεις από Chlamydia trachomatis και HSV2 ήταν οι πιο διαδεδομένες (Alberts CJ. et. al., 2013). Ωστόσο, παραμένει αβέβαιο το κατά πόσον αυτές οι λοιμώξεις μπορούν να επηρεάσουν την απόκτηση ή και την επιμονή του HPV μέσω μιας βιολογικής αλληλεπίδρασης, όπως μία εξασθένηση στην κυτταρική ανοσία (Alberts CJ. et. al., 2013).

Επιπλέον, υπάρχουν στοιχεία πως η λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus – HIV) (περισσότερες από 35 εκ. περιπτώσεις παγκοσμίως με περίπου 1,8εκ. νέες περιπτώσεις για το έτος 2016) μπορεί να αυξήσει τον αριθμό των μολυσμένων σωματιδίων με HPV που μεταφέρονται σε ένα μόνο άτομο. Αυτό μπορεί να είναι και το αποτέλεσμα της αρνητικής επίδρασης του HIV στη λειτουργικότητα του ανοσοποιητικού συστήματος. Μεταξύ των ζευγαριών, η μόλυνση από τον HIV μπορεί να επηρεάσει την μεταφορά του HPV. Έχει αναφερθεί πως σε ζευγάρια που οι γυναίκες είναι οροθετικές, και οι σύντροφοί τους είναι HIV-αρνητικοί, έχουν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό μεταφοράς HPV του πέους σε σύγκριση με τους άνδρες των οποίων οι σύντροφοι είναι αρνητικές στον ιό HIV (58% έναντι 32%) (Mbulawa ZZ et. al., 2009). Στην περίπτωση που και οι δύο σύντροφοι είναι θετικοί στον HIV, το ποσοστό μεταφοράς αυξάνεται στο 72%. Επιπλέον, αυτή η ταυτόχρονη λοίμωξη από τον ιό αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ειδικού τύπου του HPV στο ζευγάρι (Mbulawa ZZ et. al., 2009). Επιπρόσθετα, δύο μεγάλες μεταanalύσεις που διεξήχθησαν σε γυναίκες από το γενικό πληθυσμό και σε γυναίκες που ήταν θετικές στον ιό HIV, αποκάλυψαν πως ο επιπολασμός του HPV ήταν υψηλότερος στην

ίδια περιοχή στις οροθετικές, συγκριτικά με τις οροαρνητικές γυναίκες (Bruni L. Et. al., 2010; Clifford GM et. al., 2006).

Κεφάλαιο 2° : HPV και Καρκίνος

2.1. Αιτιολογική σχέση HPV και καρκίνου

Είναι γνωστό ότι η μόλυνση από τον HPV είναι απαραίτητη για την εμφάνιση συγκεκριμένων τύπων καρκίνων (zur Hausen H. 2002). Όμως, δύο τύποι του ιού, οι 16 και 18 είναι υπεύθυνοι κυρίως:

1. Για το 70% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.
2. Για το 85% των περιπτώσεων καρκίνου του πρωκτού.
3. Για σχεδόν το 50% των περιπτώσεων εμφάνισης καρκίνου στον κόλπο, στο αιδοίο και στο πέος.
4. Για πάνω από το 50% των καρκίνων στο στοματοφάρυγγα (κυρίως με τον τύπο 16 του ιού) (National Cancer Institute, 2012).

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας οφείλεται σχεδόν αποκλειστικά στη λοίμωξη από τον ιό HPV και αποτελεί τον τρίτο καρκίνο στις γυναίκες παγκοσμίως σε επίπτωση και θνησιμότητα, ενώ στην Ελλάδα κατατάσσεται στην έβδομη θέση σύμφωνα με τα στοιχεία του WHO για το 2013.

Ο καρκίνος κεφαλής και τραχήλου εκ πλακώδους επιθηλίου που περιλαμβάνει τους καρκίνους της στοματικής κοιλότητας, του στοματοφάρυγγα, του λάρυγγα και του ρινοφάρυγγα, αποτελεί στο σύνολο του την έκτη συχνότερη αιτία θνησιμότητας από καρκίνο σε παγκόσμιο επίπεδο. Ο καπνός και το αλκοόλ είναι καθιερωμένοι παράγοντες κινδύνου και φαίνεται πως δρουν συνεργατικά στην πορεία της καρκινογένεσης στις διάφορες ανατομικές περιοχές της κεφαλής και του τραχήλου. Παρόλα αυτά επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι και ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV), που αποτελεί τον κυριότερο αιτιολογικό παράγοντα στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, σχετίζεται με την ανάπτυξη όγκων κεφαλής και τραχήλου. Ερευνητικά δεδομένα της τελευταίας δεκαετίας καταδεικνύουν τον σημαντικό ρόλο των υψηλής ογκογεννητικότητας στελεχών HPV, και ειδικά των τύπων 16 και 18, ιδιαίτερα στην εμφάνιση των καρκίνων του στόματος και του στοματοφάρυγγα σε ηλικιακές ομάδες κάτω των 40 ετών.

2.2. Μηχανισμοί καρκινογένεσης από τον HPV

Στα προηγούμενα κεφάλαια, κατά την αναφορά των ιδιοτήτων των ιικών πρωτεϊνών, έγινε φανερό πως υπεύθυνες για την μετατροπή των πλακωδών κυττάρων του τραχήλου της μήτρας σε καρκινικά κύτταρα είναι οι ιικές πρωτεΐνες E6 και E7 (Hebner C.M., Laimins L.A., 2005; Munger K. et al., 2002). Οι μηχανισμοί με τους οποίους πραγματοποιείται αυτή η κακοήθης εξαλλαγή είναι οι εξής:

- 1) Αθανатоποίηση του κυττάρου (Munger K. et al., 1989),
- 2) Αστάθεια του κυτταρικού γονιδιώματος (Munger K. et al., 2001),
- 3) Συσσώρευση γενετικών μεταλλάξεων στα μολυσμένα από τον HPV κύτταρα (Liu X. et al., 1997),
- 4) Παραμονή των κυττάρων στον κυτταρικό κύκλο, παραγωγή και πολλαπλασιασμός του ιικού DNA και παραγωγή νέων ιικών σωματιδίων (Malanchi I. et al., 2002) και αναστολή της κυτταρικής απόπτωσης (Stoppler H. et al., 1998).

2.3. Ανθεκτικότητα του HPV και συχνότητα εμφάνισης καρκίνου

Το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης των Ασθενειών (CDC- Centers for Disease Control and Prevention) περιγράφει πως στο 90% των περιπτώσεων, η μόλυνση από τον ιό HPV είναι πιθανό να εξαφανισθεί μέσα σε περίπου δύο έτη, χωρίς να προξενήσει βλαβερές συνέπειες. Ωστόσο, εάν υπάρχει μόνιμη μόλυνση από τον ιό, εξαιτίας της παρουσίας στεγελών υψηλού κινδύνου, σε συνδυασμό με άλλες ιδιαιτερότητες του ξενιστή, δηλαδή του ατόμου, όπως για παράδειγμα κατάχρηση καπνού και αλκοόλ, περιβαλλοντικοί παράγοντες και άλλες σχετικές ιογενείς λοιμώξεις που μπορεί να προϋπάρχουν, όπως από αυτή τον HIV, μπορεί να προκληθεί, τελικά, νεοπλασματικός μετασχηματισμός (Workowski KA et al., 2010; Gillison ML. et al., 2014; Termine N. et al., 2011; Koshiol J. et al., 2008; van Rijn VM. et al., 2014).

Η σχέση μεταξύ του καρκίνου των γεννητικών οργάνων, ο οποίος έχει μελετηθεί με ιδιαίτερη προσοχή και του καρκίνου του στόματος που προκαλείται από επίμονες λοιμώξεις του HPV, εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο έντονης έρευνας (Kjær SK. et al., 2010).

Η υψηλή ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του τραχήλου της μήτρας και η συσχέτιση με τον HPV, έχουν μελετηθεί σε διάφορους πληθυσμούς και γεωγραφικές περιοχές ανά τον κόσμο.

Τα αποτελέσματα σε μία έρευνα που πραγματοποιήθηκε στη Δανία, στα πλαίσια της οποίας εξετάστηκαν περισσότερες από 8.600 γυναίκες μέσα σε δύο χρόνια, έδειξαν ότι όσες ήταν θετικές για τον HPV τύπου 16 στη δεύτερη εξέταση, είχαν 26,7% πιθανότητα ανάπτυξης CIN3 μέσα στα επόμενα 12 χρόνια, ενώ σε όσες διαγνώστηκαν θετικές για τον τύπο 18, η αντίστοιχη πιθανότητα ήταν στο 19,1% (Nielsen A et al 2010). Μέσα από τη συγκεκριμένη μελέτη, αποκαλύφθηκε πως η χρόνια παραμονή του τύπου 16 στον οργανισμό, είναι ιδιαίτερα συνδεδεμένη με μεγάλο κίνδυνο ανάπτυξης βλαβών στον τράχηλο, οι οποίες είναι υψηλού βαθμού (Nielsen A et al 2010).

Ακόμη, σε περισσότερες από 2.000 γυναίκες στην Αφρική, ο επιπολασμός για οποιονδήποτε τύπο του HPV αναφέρθηκε πως ήταν έως και 24,5%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τους ογκογόνους τύπους του ιού ήταν 16,1%. Στον επανέλεγχο που πραγματοποιήθηκε έπειτα από 21 μήνες, παρατηρήθηκε πως στο 29,8% των γυναικών, που διαγνώστηκαν θετικές για οποιονδήποτε τύπο του HPV, η λοίμωξη παρέμενε στον οργανισμό, χωρίς να έχει ιαθεί αυτόματα, δίνοντας έτσι, μία πολύ ισχυρή αφορμή για την ανάπτυξη εμβολίων (Fukuchi E. et al., 2009).

Επίσης, σε μία ομάδα γυναικών της Φινλανδίας, μελετήθηκε η αυτοίαση των ασθενών με θετική διάγνωση για τον HPV τύπου 16, σε δείγματα που είχαν ληφθεί από την περιοχή του

στόματος και του τραχήλου της μήτρας. Αυτή, συσχετίστηκε με τίτλους αντισωμάτων HPV (Paaso AE et al., 2011). Στο πλαίσιο αυτό, αναφέρθηκε πως η παραμονή του ιού HPV για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 12 μηνών, οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο για την εξέλιξη της νόσου, με συνέπεια την εμφάνιση νεοπλασιών στο στόμα και τον τράχηλο της μήτρας (Fukuchi E et al., 2009; Syrjänen K et al., 2009). Σε υψηλόβαθμες πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις, μία παρατεταμένη μόλυνση με κάποιο στέλεχος HPV υψηλού κινδύνου μεγαλύτερη των 6 μηνών, αποτελούσε τον ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα για την εξέλιξή τους (Syrjänen K et al., 2009).

Αργότερα, όταν διερευνήθηκε η δράση των εμβολίων κατά του ιού, τα αποτελέσματα που προέκυψαν από μία μελέτη που περιελάμβανε πάνω από 15.000 γυναίκες, επιβεβαίωσαν ότι η επιμονή της HPV λοίμωξης για περισσότερο από 6 μήνες αποτελεί το αντιπροσωπευτικό στοιχείο της τελικής εξέλιξης την νόσου (Syrjänen K et al., 2011).

Επομένως, φαίνεται πως ο τύπος HPV 16 αποτελεί την κύρια αιτία μόλυνσης, με ποσοστό 65%, που οδηγεί στη λοίμωξη του στοματικού βλεννογόνου, ενώ άλλοι χαμηλού κινδύνου τύποι, εκκαθαρίστηκαν από τον βλεννογόνο του στόματος ταχύτερα σε σχέση με τους 12 τύπους υψηλού κινδύνου (Syrjänen K et al., 2011).

Επιπρόσθετα, διερευνήθηκε η συσχέτιση μεταξύ της μόλυνσης από HPV στην οροφαρυγγική και στη γεννητική περιοχή, σε άνδρες που εμπλέκονται σε σεξουαλικές δραστηριότητες με άλλους άνδρες. Ωστόσο, δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση στους γονότυπους του HPV που εντοπίστηκαν στις συγκεκριμένες θέσεις. Επομένως, είναι πιθανό η στοματική HPV μόλυνση να προκύπτει και ανεξάρτητα (King EM. et al., 2015).

Στο οισοφαγικό πλακώδες καρκίνωμα που διαγνώστηκε σε ελληνικό πληθυσμό, αναφέρθηκε πως υπάρχουν σημαντικοί παράγοντες θετικής συσχέτισης, όπως για παράδειγμα η θετικότητα σε κάποιον τύπο του HPV, η μεταλλακτική ενεργοποίηση του K-ras, η κατάχρηση καπνού και οινοπνεύματος, οι οποίοι αποτελούν τους κύριους αιτιολογικούς παράγοντες, (παράγοντες κινδύνου), για την ανάπτυξη του συγκεκριμένου είδους καρκίνου (Sepiashvili L et al., 2015; Lyronis ID et al., 2008).

Είναι σημαντικό να τονισθεί πως η λοίμωξη από τον HPV μπορεί να προκαλέσει καρκίνο του τραχήλου της μήτρας αντιπροσωπεύοντας περίπου το 25% των περιπτώσεων καρκίνου λαιμού και κεφαλής (Zaravinos A. et al., 2009). Στα θηλυκά άτομα υπάρχει αυξημένος

επιπολασμός λοιμώξεων από HPV στην στοματική κοιλότητα, με ταυτόχρονη λοίμωξη στον τράχηλο, από το ίδιο στέλεχος του ιού. Έχει παρατηρηθεί, πως η μακροχρόνια λοίμωξη του τραχήλου (24 μήνες θετικότητας) με υψηλού κινδύνου στελέχη του ιού, αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης HPV μόλυνσης στην στοματική περιοχή, σε μεταγενέστερο χρονικό διάστημα. Σε έναν οργανισμό, όταν υπάρχουν χαμηλοί τίτλοι αντισωμάτων για τον HPV τύπου 16, υποδηλώνεται η ανικανότητα του ίδιου του οργανισμού να αντιμετωπίζει αυτόματα τις χρόνιες τραχηλικές λοιμώξεις (Du J et al., 2012).

Παρόλο που τα προηγούμενα ευρήματα που αποδείκνυαν ελλιπή συσχέτισμα μεταξύ του στοματικού δείγματος HPV DNA και ορολογικού HPV, υπάρχουν νέα δεδομένα που παρουσιάζουν τους πιο αξιοσημείωτους τίτλους αντισωμάτων ειδικού τύπου HPV στα θηλυκά άτομα, που έχουν την ικανότητα αυτοίασης σε μόλυνση από τον τύπο 16 στον τράχηλο, και το μικρότερο αριθμό αντισωμάτων, επίσης για τον τύπο 16 στα θηλυκά με επίκτητες μολύνσεις από το ίδιο στέλεχος στον τράχηλο της μήτρας (Fukuchi E et al., 2009).

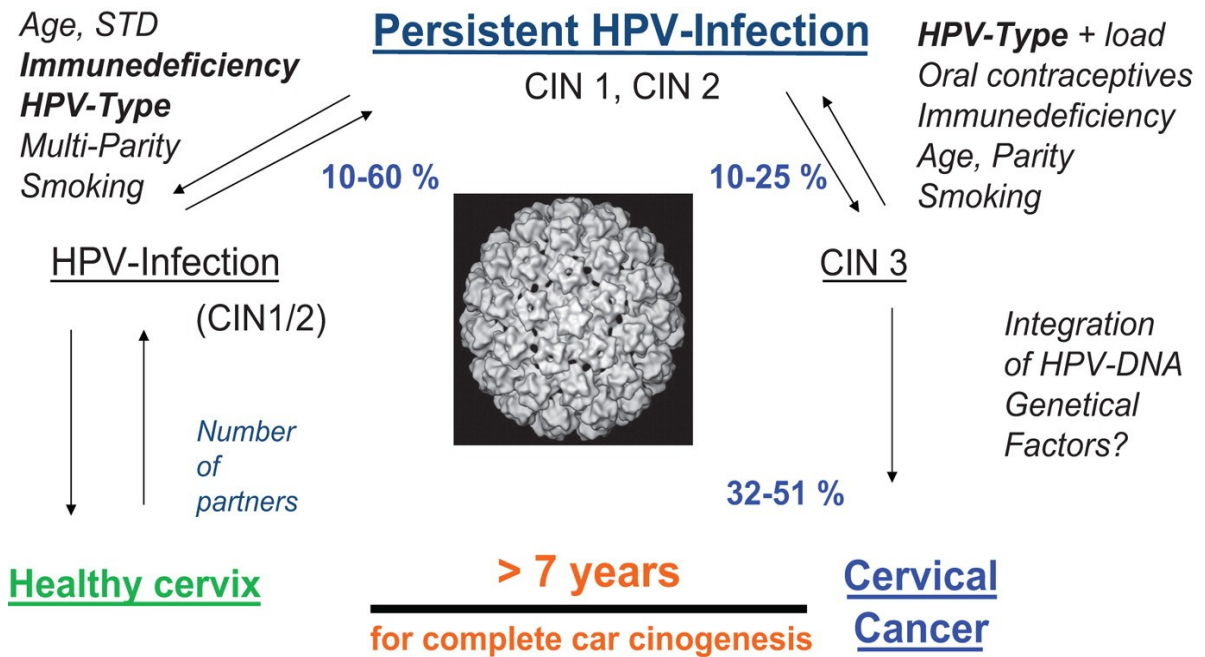
Υπάρχουν, επίσης, μελέτες που υποδηλώνουν το ενδεχόμενο μιας υποκατηγορίας γυναικών, οι οποίες παρουσιάζουν υψηλή ανθεκτικότητα στον HPV σε πολύ μικρή ηλικία (Fukuchi E et al., 2009; Nielsen A et al., 2010; Rosa MI et al 2008). Μία μελέτη που διεξήχθη από τον Koskimaa και τους συνεργάτες του, σε παιδιά των οποίων οι μητέρες είχαν βλάβη ενδοεπιθηλιακού νεοπλάσματος του τραχήλου, έδειξε ότι αυτά τα παιδιά είχαν μία εξειδικευμένη ανοσολογική απόκριση για τον τύπο 16, που περιλαμβάνει τη δράση ευαισθητοποιημένων λευκών αιμοσφαιρίων. Ωστόσο, οι λοιμώξεις από τον HPV στις οποίες αρχικά, τα άτομα αυτά είναι ανθεκτικά, μπορούν να επηρεάσουν την έκβαση των επακόλουθων λοιμώξεων από HPV στην περιοχή των γεννητικών οργάνων και του στόματος (Koskimaa HM et al 2012). Όσον αφορά τις κλινικές εκδηλώσεις του HPV, αυτές ποικίλουν από ασυμπτωματικές μορφές και εμφάνιση καλοηθών κονδυλωμάτων αρχικά, έως την εμφάνιση κακοήθους καρκινώματος δυνητικά (Boda D., et al 2016).

Σε μία προσπάθεια να διασαφηνιστεί η παρουσία καλοηθών κονδυλωμάτων, ως σημείο για πιθανό μελλοντικό νεοπλασματικό μετασχηματισμό, ο Kofoed και οι συνεργάτες του, διεξήγαγαν μία μελέτη, η οποία περιελάμβανε 201 άνδρες και γυναίκες, που έφεραν βλάβες οι οποίες έμοιαζαν με κονδυλώματα γεννητικών οργάνων (Kofoed K., et al 2014). Τελικά, μέσω της μελέτης, διαπιστώθηκε πως ο HPV ανιχνεύθηκε στο 46,2% των ατόμων, στο 10,4% των οποίων, ταυτοποιήθηκε ο HPV και στην στοματική κοιλότητα. Στο 21,7% των

εξεταζομένων ατόμων, βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των τύπων HPV στόματος και πρωκτού. Οι ασθενείς με κονδυλώματα γεννητικών οργάνων, εμφανίζουν συχνά εξωγενή HPV εκδηλώσεις, με διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών (Kofoed K., et al 2014).

Η λοίμωξη από τον ιό HPV έχει συγκεκριμένες θέσεις, στις οποίες εντοπίζεται. Προκειμένου να ολοκληρωθεί ο κύκλος παραγωγής της HPV μόλυνσης, ο ιός απαιτεί στρωματοποιημένο επιθήλιο. Αυτός είναι και ο λόγος, για τον οποίο οι HPV σχετιζόμενοι καρκίνοι εμφανίζονται σε περιοχές με ενδιαμέσο προς κυβοειδές επιθήλιο βλεννογόνου, όπως είναι η περιοχή των χειλιών, του τραχήλου, της στοματικής κοιλότητας και του ορθού (Doorbar J., et al 2012). Η συνήθης εξέλιξη, ξεκινάει με την αρχική ιική μόλυνση του βασικού κυτταρικού πυρήνα, ξεπερνώντας τους αμυντικούς μηχανισμούς του ξενιστή. Αφού εγκατασταθεί στον πυρήνα των βασικών κυττάρων, το γονιδίωμα του ιού πολλαπλασιάζεται με το DNA του ξενιστή, παράγοντας ένα μειωμένο αριθμό αντιγράφων, που αργότερα, κατά την κυτταρική διαίρεση, κατανέμονται σε θυγατρικά κύτταρα. Σε αυτή τη φάση, υπάρχει μία χαμηλή έκφραση ιικού γονιδίου, και έτσι τα μολυσμένα κύτταρα είναι δύσκολο να ανιχνευθούν (Jang MK., et al 2015).

Υπό το πρίσμα του συνόλου των στοιχείων, η μεγαλύτερη πλειοψηφία των λοιμώξεων από HPV (περίπου το 90%) αντιμετωπίζονται φυσικά από το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού εντός διετίας. Ωστόσο, όταν η ανθεκτικότητα της μόλυνσης είναι εγκατεστημένη για περισσότερο από έξι μήνες, τότε προκαλεί υψηλό κίνδυνο κακοήθους μετασχηματισμού των μολυσμένων κυττάρων (σχήμα 1).



Deutsches Ärzteblatt (2006) 103:2946
Revised 10/2013

Σχήμα 1: μοντέλο της ανάπτυξης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, που απεικονίζει τα διακριτά στάδια από την παροδική μόλυνση από τον ιό του HPV στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, συμπεριλαμβανομένου και των συμπαραγόντων

2.4. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

Στα αναπτυσσόμενα κράτη η νόσος αποτελεί την πιο συχνά διαγνωσμένη και θανατηφόρα κακοήθεια στις γυναίκες, με 500.000 περίπου νέες περιπτώσεις κατ' έτος. Η πλειονότητα των γυναικών είναι ηλικίας μεταξύ 40 έως 50 ετών, αλλά τα τελευταία χρόνια όλο και νεότερες γυναίκες πρεσβάζονται από τη νόσο. Οι γυναίκες χαμηλότερων κοινωνικοοικονομικών τάξεων παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα προσβολής, κυρίως λόγω της ανεπαρκούς πρόσβασης σε συστήματα μαζικού ελέγχου (screening).

2.4.1. Αιτιοπαθογένεια του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας

Διάφορες επιδημιολογικές μελέτες έχουν συσχετίσει τη νόσο με παραμέτρους όπως η ηλικία της πρώτης σεξουαλικής επαφής, η πολυτοκία, το κάπνισμα και το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο. Οι παράγοντες αυτοί έχουν συσχετισθεί με την σεξουαλική συμπεριφορά χωρίς όμως να αποτελέσουν ανεξάρτητους επιδημιολογικούς παράγοντες κακοήθειας.

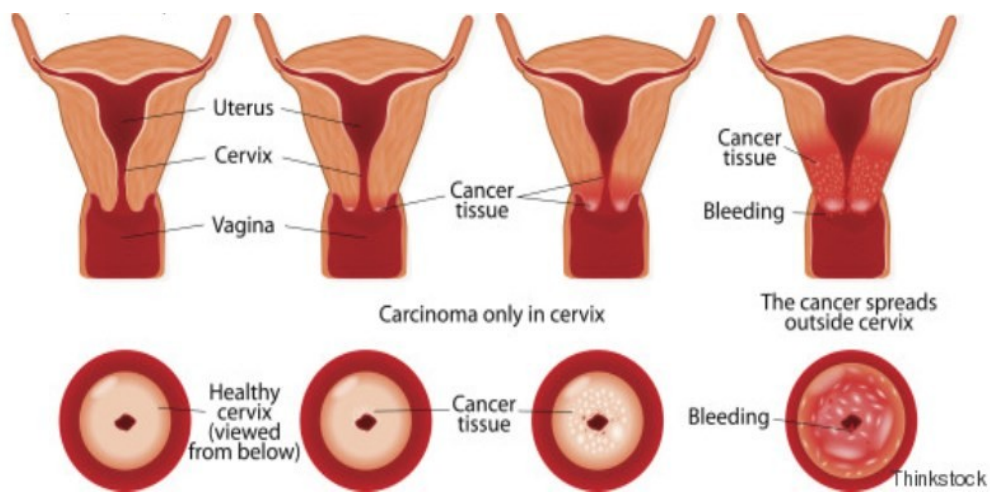
Από το 1974, όταν για πρώτη φορά αποδείχθηκε ότι οι ιοί HPV αποτελούν σεξουαλικά μεταδιδόμενους παράγοντες που σχετίζονται με τα πλακώδη νεοπλάσματα της γεννητικής οδού, πολλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η HPV λοίμωξη είναι πρόδρομη λοίμωξη για άνω των 95% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας. Η λοίμωξη από τον ιό αποτελεί τον μοναδικό ανεξάρτητο παράγοντα πρόκλησης κακοήθειας.

Ο καρκίνος του τραχήλου πιστεύεται ότι προκαλείται από πρόδρομες μορφές που ονομάζονται τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες (CIN- Cervical Intraepithelial Neoplasia) ή πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές βλάβες (SIL- Squamous Intraepithelial Lesions). Η ταξινόμηση των CIN γίνεται από το 1 έως το 3 με βάση τον βαθμό διαφοροποίησης του τραχηλικού επιθηλίου. Οι τραχηλικές βλάβες SIL χαρακτηρίζονται ως χαμηλόβαθμες (CIN1) και υψηλόβαθμες (CIN2,3).

Η παρουσία του HPV-DNA έχει τεκμηριωθεί σε όλες τις περιπτώσεις διηθητικών καρκίνων και προκαρκινικών βλαβών. Οι χαμηλού κινδύνου υπότυποι του ιού σχετίζονται με οξυτενή κονδυλώματα, ενώ οι υψηλού κινδύνου υπότυποι με πρωκτογεννητικούς καρκίνους και προκαρκινικές βλάβες. Εντούτοις, όλες οι αυτές οι προκαρκινικές βλάβες δεν θα εξελιχθούν σε καρκίνο του τραχήλου. Πιστεύεται ότι το 1/3 όλων των βαθμών SIL θα υποστρέψει αυτόματα. Ο βαθμός υποστρόφης είναι υψηλότερος για χαμηλόβαθμες αλλοιώσεις, με άνω των 60% των αλλοιώσεων να υποστρέφουν. Υπολογίζεται ότι το 40% όλων των SIL βλαβών θα επιμείνουν και 25% θα εξελιχθούν.

Η τραχηλική νεοπλασία προέρχεται συχνότερα από το πλακώδες επιθήλιο και μάλιστα από το πλακώδες μεταπλασθέν κυλινδρικό επιθήλιο. Τα πλακώδη καρκινώματα αποτελούν το 90% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας, ενώ τα αδενοκαρκινώματα το 10%. Όπως και οι πλακώδεις αλλοιώσεις, έτσι και οι αδενικές σχετίζονται με την HPV λοίμωξη (στελέχη 16 και 18).

Επίσης, κάθετες επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει πως η νόσος θα εξελιχθεί από την προκαρκινική της μορφή σε διηθητική, εάν αφηθεί χωρίς θεραπεία (εικόνα 9). Στον πίνακα 3, παρουσιάζεται η ιστοπαθολογία των νεοπλασιών του τραχήλου της μήτρας (FIGO, 2006).



Εικόνα 9: Σχηματική σταδιοποίηση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Ιστοπαθολογικοί τύποι

- Τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία
- Πλακώδες καρκίνωμα in situ
- Πλακώδες καρκίνωμα
 - i. Κερατινοποιούμενο
 - ii. Μη κερατινοποιημένο
 - iii. Ακροχρονδρόνωδες
- Αδενοκαρκίνωμα in situ
- Αδενοκαρκίνωμα in situ, ενδοτραχηλικού τύπου
- Ενδομητριοειδές αδενοκαρκίνωμα
- Διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα
- Αδενοπλακώδες καρκίνωμα
- Αδενοκυστικό καρκίνωμα
- Μικροκυτταρικό καρκίνωμα
- Αδιαφοροποίητο καρκίνωμα

Πίνακας 3: ιστοπαθολογία νεοπλασιών τραχήλου μήτρας. (FIGO, 2006)

Πηγή: 26th FIGO Annual Report, 2006

Η φυσική ιστορία της ανάπτυξης του όγκου βασίζεται στην εξέλιξη μιας μικροσκοπικής διήθησης του στρώματος, αλλά και επιφανειακή επέκταση της βλάβης. Η σχηματισμένη μάζα διηθεί τοπικά το υποκείμενο στρώμα και εν συνεχεία τους παραμητρικούς και παρατραχηλικούς ιστούς. Σε προχωρημένη μορφή η νόσος διηθεί τα παρακείμενα όργανα, την ουροδόχο κύστη, το έντερο, και μεθίσταται σε επιχωρίους πυελικούς λεμφαδένες, η αιματογενής διασπορά συμβαίνει κατά κανόνα σε πιο προχωρημένη μορφή νόσου και αφορά στους πνεύμονες, στα οστά ή στα ενδοκοιλιακά όργανα.

Από τη δεκαετία του 1970 και εντεύθεν παρατηρείται μία αύξηση της συχνότητας των αδενοκαρκινωμάτων και ιδιαίτερα μεταξύ των γυναικών νεαρής ηλικίας, δηλαδή κατω των 35 ετών. Το γεγονός αυτό αντικατοπτρίζει μία απόλυτη αύξηση της συχνότητας της νόσου και όχι σχετική, λόγω μείωσης της συχνότητας των πλακωδών καρκινωμάτων ως απόρροια του αποτελεσματικού πληθυσμιακού ελέγχου (screening). Η HPV λοίμωξη αποτελεί την

πιθανότερη αιτία αυτής της αύξησης της εμφάνισης αδενοκαρκινωμάτων (Αντσακλής Α., 2011).

2.4.2. Σταδιοποίηση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι κλινική και γίνεται κατά κανόνα με την ασθενή σε γενική νάρκωση για πιο αξιόπιστη εκτίμηση. Η σταδιοποίηση, δηλαδή ο καθορισμός του κλινικού σταδίου της νόσου, δεν αλλάζει μεταγενέστερα ανεξαρτήτως ευρημάτων. Στον πίνακα 4, παρουσιάζεται η σταδιοποίηση που έχει καθοριστεί από την Διεθνή Ομοσπονδία Γυναικολογίας και Μαιευτικής [International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)].

Στάδιο 0	Καρκίνωμα in situ, ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (CIN)
I	Καρκίνωμα εντοπισμένο στον τράχηλο (ανεξάρτητα επέκτασης στο σώμα της μήτρας)
Ia	Διηθητικός καρκίνος που ανιχνεύεται μικροσκοπικά Βάθος διήθησης 0-5mm και εύρος διήθησης 0-7mm *δεν αλλάζει το στάδιο με τη διήθηση αγγείων-λεμφαγγείων
Ia1	Μικροδιηθητικό καρκίνωμα τραχήλου (MIC-MIAC) Βάθος διήθησης ≤ 3mm και εύρος διήθησης 7mm
Ia2	Βάθος διήθησης 3-5 mm και εύρος διήθησης 7mm
Iβ	Διηθητικός καρκίνος κλινικά αναγνωρίσιμος
Iβ1	Κλινική νόσος μ. διαμ. < 4 mm
Iβ2	Κλινική νόσος μ. διαμ. > 4 mm
Στάδιο II	Διήθηση παραμητρίων χωρίς επέκταση στο πυελικό τοίχωμα ή διήθηση κόλπου χωρίς συμμετοχή κάτω τριτημορίου
Iia	Διήθηση κόλπου χωρίς συμμετοχή παραμητρίων
Iib	Διήθηση παραμητρίων χωρίς επέκταση στο πυελικό τοίχωμα
Στάδιο III	Διήθηση κάτω τριτημορίου κόλπου ή επέκταση στο πλάγιο πυελικό τοίχωμα (συμπεριλαμβάνονται όλες οι περιπτώσεις υδρονέφρωσης ή μη λειτουργικού νεφρού)
IIIa	Διήθηση κάτω τριτημορίου κόλπου χωρίς διήθηση παραμητρίου και μέχρι και το πυελικό τοίχωμα
IIIβ	Διήθηση μέχρι πυελικού τοιχώματος ή/και υδρονέφρωση ή μη λειτουργικός νεφρός
Στάδιο IV	Επέκταση νόσου εκτός της γεννητικής οδού
IVa	Διήθηση βλενογόννου ουροδόχου κύστης ή ορθού
Ivβ	Απομακρυσμένες μεταστάσεις εκτός πυέλου

Πίνακας 4: σταδιοποίηση κατά FIGO και κατάταξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας

Οι κλινικές και παρακλινικές εξετάσεις που χρησιμοποιούνται στον καθορισμό του σταδίου της νόσου, εκτός από την κλινική εκτίμηση, είναι ο ακτινολογικός έλεγχος ρουτίνας, η αξονική τομογραφία, η κολποσκόπηση, η ενδοφλέβιος πυελογραφία, η κυστεοσκόπηση και η πρωκτοσιγμοειδοσκόπηση. Εξετάσεις όπως η λεμφαγγειογραφία, μαγνητική τομογραφία, υστεροσκόπηση και τελευταία το PET-Scan εφαρμόζονται σε πιο εξατομικευμένη βάση, επειδή η διαθεσιμότητά τους από κέντρο σε κέντρο διαφέρει.

Επίσης, η κλινική σταδιοποίηση βελτιώνεται με τη χρήση της ορθοκολπικής εξέτασης, η οποία προσφέρει πληρέστερη ψηλάφηση των παραμητρίων και του δουλγάσειου χώρου.

2.4.3. Θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας

Οι περισσότερες περιπτώσεις καρκίνου τραχήλου της μήτρας που προσδιορίζονται στα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου είναι ορισμένες από την Διεθνή Ομοσπονδία Γυναικολογίας και Μαιευτικής [International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)] ως σταδίου 1α και μπορούν να αντιμετωπιστούν με κωνοειδή εκτομή ή ριζική υστερεκτομή με εξαιρετική επιβίωση. Οι όγκοι διαφορετικού σταδίου μπορούν να αντιμετωπιστούν με χημειοραδιοθεραπεία ταυτόχρονα με τη χορήγηση θεραπευτικού σχήματος που περιλαμβάνει τη σισπλατίνη (cisplatin).

Τα ποσοστά επιβίωσης έχουν αυξηθεί ακόμη και για ασθενείς υψηλού κινδύνου, οι οποίοι έχουν ιστολογικές ενδείξεις μεταστατικής νόσου στους λεμφαδένες της περιοχής της πυέλου ή/και της παρα-αορτής. Σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα τύπο καρκίνου τραχήλου μετά τη θεραπεία, τα ποσοστά επιβίωσης είναι χαμηλά (πίνακας 5).

Εκτός από τη θνησιμότητα που σχετίζεται με την ασθένεια, ο καρκίνος του τραχήλου σταδίου 2β συνδέεται με σοβαρές παθολογίες, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής και ηπατικής τοξικότητας και ανεπάρκειας, πολύπλοκα συρίγγια και επώδυνες οστικές μεταστάσεις. Η επανάληψη με συνδυαστική θεραπεία προσφέρει κάποια βελτίωση σε σύγκριση με τη μη χορήγηση θεραπείας. Μια τυχαίοποιημένη έρευνα χορήγησης σισπλατίνης σε σύγκριση με το συνδυασμό σισπλατίνης και πακλιταξέλης, έδειξε αυξημένα ποσοστά ανταπόκρισης, αλλά δεν είχε καμία επίδραση στο προσδόκιμο επιβίωσης, το οποίο παρέμεινε στο διάστημα των 8 – 9 μηνών (Stern P.L. et al., 2012).

Στάδιο	Μέση ηλικία (έτη)	5ετής επιβίωση
---------------	--------------------------	-----------------------

Iα1	44,5	97,5%
Iα2	54,4	94,8%
Iβ1	48,6	89,1%
Iβ2	46,8	75,7%
IIα	54,4	74,4%
IIβ	53,5	65,8%
IIIα	60,3	39,7%
IIIβ	56,6	41,5%
IVα	59,5	22%
IVβ	56,8	9,3%

Πνίνακας 5: Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας. Επιβίωση ανά στάδιο κατά FIGO (FIGO, 2006).

Πηγή: 26th FIGO Annual Report, 2006.

Κεφάλαιο 3^ο : Πρόληψη της νόσου

3.1. Πρόληψη της εμφάνισης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι μία νόσος η οποία μπορεί να προληφθεί και υπάρχουν αρκετοί λόγοι γι' αυτό. Ο τράχηλος είναι προσιτός στην κλινική εξέταση και η νόσος παρουσιάζει συχνά συμπτώματα από την έναρξή της. Ακόμη σπουδαιότερο είναι το γεγονός ότι η νεοπλασία ξεκινά από το επιθήλιο του τραχήλου ως δυσπλασία, η οποία από ελαφρά εξελίσσεται σε σοβαρή και τέλος σε διηθητικό καρκίνο σε μια διαδρομή που χρειάζεται αρκετά χρόνια. Εάν στο διάστημα αυτό, η ασθενής υποβάλλεται σε τακτικό προληπτικό κλινικό και κυτταρολογικό έλεγχο, το πιθανότερο είναι πως η διάγνωση της νεοπλασίας θα γίνει στο προδιηθητικό στάδιο (Κρεατσάς Γ., 2009).

Επομένως, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας ελέγχεται στον γενικό πληθυσμό με μέθοδο πληθυσμιακού ελέγχου (screening), η οποία είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική, τη δοκιμασία Παπανικολάου (Pap test). Από την έναρξη της εφαρμογής του τη δεκαετία του 1950 μέχρι σήμερα το test Παπανικολάου έχει συμβάλει ουσιαστικά στη μείωση της συχνότητας αλλά και της θνησιμότητας από τη νόσο.

Ο πλημμελής έλεγχος σε αναπτυσσόμενα κράτη έχει καταστήσει τη νόσο ως κύρια αιτία θανάτου νέων γυναικών. Από την εφαρμογή του το Pap test έχει υποστεί αρκετές αλλαγές στην ονομασία των απαντήσεών του. Έτσι, από τις κατηγορίες κατά Παπανικολάου, σήμερα ισχύει το σύστημα αναφοράς κατά Bethesda, σύμφωνα με το οποίο οι απαντήσεις είναι πλέον κλινικά προσανατολισμένες (πίνακας 6). Επιπλέον, έχουν εφαρμοστεί νέες τεχνικές υγρής φάσεως κυτταρολογίας αλλά και αυτοματοποιημένες πρακτικές ερμηνείας και διαλογής δειγμάτων.

Η συσχέτιση της νόσου με τον ιό HPV ώθησε και την εφαρμογή της ανίσχνευσης του DNA του ιού ως μεθόδου screening, στην αναγνώριση ασθενών αυξημένου κινδύνου για πρόκληση τραχηλικής νεοπλασίας. Η αντιστοιχία της ανίσχνευσης του DNA του ιού με προκαρκινικές και διηθητικές αλλοιώσεις είναι σημαντική (Αντσακλής Α, 2011). Τα προγράμματα προληπτικού ελέγχου του πληθυσμού στις χώρες όπου εφαρμόστηκαν, κατάφεραν να ελαττώσουν τη θνησιμότητα από τη νόσο σε ποσοστό άνω του 60%. Επίσης, για την αποτελεσματική εφαρμογή ενός προγράμματος screening απαιτείται η συμμετοχή μεγάλου μέρους του γυναικείου πληθυσμού μιας χώρας (>70%), γεγονός που προϋποθέτει, όπως έχει αποδειχθεί, την προσωπική και σε συγκεκριμένο τόπο και χρόνο πρόσκληση της κάθε γυναίκας (Κρεατσάς Γ., 2009).

Παλαιά ταξινόμηση κατά

Σύστημα δυσπλασίας

Σύστημα Bethesda

Παπανικολάου		
Class I	Φυσιολογικό	Εντός φυσιολογικών ορίων
Class II	Φλεγμονή – Ατυπία	Καλοήθεις κυτταρικές αλλαγές
Class II-R	Ήπια δυσπλασία CIN1	ASCUS (άτυπα πλακώδη κύτταρα απροσδιορίστου σημασίας)
Class III	Μέτρια δυσπλασία CIN2	LGSIL (χαμηλόβαθμες ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις)
Class IV	Σοβαρή δυσπλασία CIS/CIN3	HGSIL (υψηλόβαθμες ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις)
Class V	Καρκίνος	Καρκίνος

Πίνακας 6: ταξινομήσεις κυτταρολογικών- ιστολογικών ευρημάτων

Εκτός όμως από τη δυνατότητα η οποία παρέχεται με την εξέταση κατά Παπανικολάου και του HPV DNA test για δευτερογενή πρόληψη, ο καρκίνος του τραχήλου αποτελεί τη μόνη γυναικολογική νεοπλασία που μπορεί να προληφθεί πρωτογενώς, με την εφαρμογή εμβολιασμού (Κρεατσάς Γ., 2009).

3.2. Πρωτογενής πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας

Ο όρος πρωτογενής πρόληψη συνίσταται στην παρέμβαση πριν την εκδήλωση ενός γεγονότος που προκαλεί δυσάρεστες συνέπειες. Η πρόληψη προϋποθέτει την κινητοποίηση των ανθρώπων ή την «παρακίνησή» τους ν' αλλάξουν τον τρόπο ζωής τους προς μια καλύτερη κατεύθυνση. Η εκπαίδευση και η πληροφόρηση παίζουν ένα ζωτικό ρόλο σ' αυτήν τη διαδικασία, η οποία είναι αποτέλεσμα συνδυασμένης δράσης διαφορετικών ανθρώπων.

3.2.1. Εμβολιασμός πληθυσμού

Στη σημερινή εποχή, την πλέον καθοριστική παράμετρο για την πρωτογενή πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου μήτρας αποτελεί αναμφίβολα ο εμβολιασμός του γυναικείου πληθυσμού, με το εμβόλιο εναντίον των πλέον ογκογόνων τύπων του HPV. Η μέχρι σήμερα δεκαετής εφαρμογή του εμβολίου διεθνώς απέδειξε ότι ο εμβολιασμός είναι ασφαλής και αποτελεσματικός, τουλάχιστον όσον αφορά στην ελάττωση του επιπολασμού του ιού, των παθολογικών τέστ Παπανικολάου, των προκαρκινικών τραχηλικών αλλοιώσεων και των

χειρουργικών επεμβάσεων στον τράχηλο της μήτρας. Με βάση τη φυσική ιστορία της νόσου, ελάττωση στα ποσοστά διηθητικού καρκίνου του τραχήλου, οφειλόμενη στον HPV-εμβολιασμό, αναμένεται να παρουσιαστεί κατά τα επόμενα 15-30 έτη.

3.2.2. Μηχανισμός δράσης των HPV εμβολίων

Η παρασκευή των προφυλακτικών HPV εμβολίων βασίζεται στο γεγονός ότι τόσο η έκθεση στον ιό όσο και η εξάλειψη της HPV λοίμωξης σχετίζονται με χαμηλό μετέπειτα κίνδυνο επαναμόλυνσης. Σύμφωνα με μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε πειραματόζωα, έχει αποδειχθεί ότι ο εμβολιασμός με την L1 καψιδιακή πρωτεΐνη του ιού [Virus-Like Particles (VLPs)] επάγει την παραγωγή αντισωμάτων και η αποτελεσματικότητά του επιτυγχάνεται διαμέσου της ανάπτυξης ανοσολογικής απάντησης (European Medicines Agency, 2013).

Η δημιουργία ιόμορφων σωματιδίων (VLPs) *in vitro*, αποτέλεσε τη βάση για την παρασκευή των προφυλακτικών HPV εμβολίων. Το L1 γονίδιο από το ιικό γονιδίωμα εισάγεται εντός φορέων έκφρασης, όπως ζυμομύκητες (για το τετραδύναμο εμβόλιο) ή βακίλοϊο (για το διδύναμο εμβόλιο). Με αυτόν τον τρόπο, οι L1 πρωτεΐνες αυτό-συναρμολογούνται σε VLPs. Τα VLPs έχουν την ικανότητα να προσομοιάζουν στον ιό και να επάγουν την παραγωγή υψηλών τίτλων εξουδετερωτικών αντισωμάτων, τα οποία προστατεύουν από μια ενδεχόμενη HPV λοίμωξη (Mariani L. and Venuti., 2010).

Συνεπώς, τα προφυλακτικά εμβόλια εναντίον του HPV, περιέχουν μη λοιμογόνα ιόμορφα σωματίδια, τα οποία αποτελούνται μόνο από το καψίδιο του ιού, δεν περιέχουν ιικό DNA, δεν αποτελούν ζώντες εξασθενημένους ιούς και έτσι δεν μπορούν να προκαλέσουν ενεργό λοίμωξη (Cutts F.T. et al., 2007).

3.2.3. Είδη HPV εμβολίων

Υπάρχουν τρία είδη εμβολίων που προστατεύουν από συγκεκριμένους HPV υπότυπους και έχουν πάρει έγκριση από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και Φαρμάκων (FDA), το διδύναμο Cervarix (GlaxoSmithKline) και το τετραδύναμο Gardasil (Merck & Co.) (WHO, 2007) και το εννιαδύναμο Gardasil 9 (Workowski KA et al., 2015).

Τα διαθέσιμα εμβόλια (διδύναμο, τετραδύναμο και εννιαδύναμο εμβόλια) είναι αποτελεσματικά έναντι των HPV τύπων 16 και 18, που είναι υψηλού κινδύνου, και είναι η βέλτιστη στρατηγική πρόληψης για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας μέχρι σήμερα (Stokley S. et al., 2014). Το τετραδύναμο εμβόλιο προστατεύει από τους τύπους 16, 18, 6 και

11, οι οποίοι ευθύνονται για το 90% των γεννητικών κονδυλωμάτων. Το εννιαδύναμο εμβόλιο καλύπτει επιπλέον τους HPV τύπους 31, 33, 45, 52 και 58, που αντιπροσωπεύουν το 15% των περιπτώσεων του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (Workowski KA et al., 2015).

Όλοι οι τύποι εμβολίων είναι ασφαλείς και θα πρέπει να χορηγούνται ως σειρά τριών δόσεων. Πραγματοποιούνται με τη μορφή ενδομυϊκών ενέσεων, σε χρονική περίοδο έξι μηνών, για τον θηλυκό πληθυσμό ηλικίας 11-12 ετών, αλλά ο εμβολιασμός μπορεί να ξεκινήσει και από την ηλικία των εννέα ετών (Markowitz LE et al., 2014). Για τη βέλτιστη αποτελεσματικότητα του προγράμματος, απαιτείται και ο εμβολιασμός των αγοριών. Τα αγόρια, συνίσταται να λαμβάνουν το τετραδύναμο (Stokley S. et al., 2014) ή το εννιαδύναμο εμβόλιο (Workowski KA. et al., 2015) στο ίδιο ηλικιακό διάστημα με τα κορίτσια.

Τα εμβόλια HPV μπορούν να χορηγηθούν ανεξάρτητα από ιστορικό εμφάνισης κονδυλωμάτων και προκαρκινικών αλλοιώσεων, ή μη φυσιολογικών αποτελεσμάτων από test Pap ή HPV test (Workowski KA. et al., 2015) σε άνδρες και γυναίκες ηλικίας κάτω των 26 ετών (Markowitz LE. et al., 2014).

Αν και με την χορήγηση μίας ή και περισσότερων δόσεων του εμβολίου κατά του HPV, αυξάνεται σημαντικά η προστασία, εξακολουθεί να παραμένει πολύ χαμηλότερη από την αναμενόμενη κάλυψη, που ανέρχεται στο 91%, εφόσον χορηγηθεί στην ηλικία των δεκατριών ετών. Αυτό συμβαίνει εξαιτίας των χαμένων ευκαιριών για εμβολιασμό καθώς και των ανεπαρκών προσπαθειών για την προώθηση των πλεονεκτημάτων του, που είναι η μείωση των λοιμώξεων και του καρκίνου (Stokley S. et al., 2014).

Συνεπώς, η συμβουλευτική επιτροπή για τις πρακτικές ανοσοποίησης συστήνει τη χορήγηση εμβολίου HPV στην ίδια επίσκεψη με άλλα εμβόλια, τα οποία είναι κατάλληλα για την ηλικία του ατόμου (Stokley S. et al., 2014). Οι γεωγραφικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των διάφορων τύπων HPV έχουν αναφερθεί από πολυάριθμες μελέτες σε γυναίκες, οι οποίες παρουσίαζαν τραχηλικές βλάβες διαφόρων βαθμών σοβαρότητας, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (Mammas IN. et al., 2008; Clifford GM. et al., 2005; Clifford GM. et al., 2003) και θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά το σχεδιασμό μελλοντικών προγραμμάτων εμβολιασμού HPV για την πρόληψη της καρκινογένεσης που προκαλείται από αυτόν τον ιό (Mammas IN. et al., 2008).

3.2.4. Αποτελεσματικότητα HPV εμβολίων

Η αποτελεσματικότητα και των εμβολίων ελέγχθηκε σε τυχαιοποιημένες διπλά τυφλές και ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) κλινικές μελέτες Φάσης ΙΙΙ, που διεξήχθησαν σε Βόρεια και Λατινική Αμερική, Ασία και περιοχές του Ειρηνικού Ωκεανού. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν δεν ήταν ίδιες και για τα δύο εμβόλια (το διδύναμο και το τετραδύναμο) και συνεπώς δεν είναι συγκρίσιμες. Τα αποτελέσματα και για τα δύο εμβόλια, έδειξαν υψηλό τίτλο αντισωμάτων HPV στο αίμα για το 100% σχεδόν των εμβολιασθέντων ατόμων (Garland M. et al., 2007; The FUTURE II Study Group, 2007).

Επίσης, παρά το γεγονός ότι η μείωση του βάρους των κονδυλωμάτων της πρωκτογεννητικής χώρας είναι το μοναδικό αποδεδειγμένο όφελος του τετραδύναμου εμβολίου στους άντρες, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η πρόληψη ορισμένων σχετικά σπάνιων καρκίνων του στοματοφάρυγγα και του πέους είναι κάποια άλλα πιθανά οφέλη. Δεδομένου ότι η εμμένουσα HPV λοίμωξη αποτελεί προϋπόθεση για τη δυσπλασία και την επακόλουθη κακοήθεια, λόγω του εμβολιασμού του αντρικού πληθυσμού μειώνεται η μετάδοση των HPV σχετιζόμενων με τα εμβόλια λοιμώξεων και δημιουργείται θεωρητικά μία συνολική πληθυσμιακή ανοσία, ελαχιστοποιώντας με αυτόν τον τρόπο τις πιθανότητες μετάδοσης της HPV λοίμωξης σε ευπαθείς γυναίκες. Επίσης, οι ομοφυλόφιλοι άντρες πιθανώς να ωφεληθούν από τον εμβολιασμό (Zimet G.D. and Rosenthal S.L., 2010).

3.3. Δευτερογενής πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας

Με τον όρο δευτερογενής πρόληψη εννοείται η πρόωπη ανίχνευση μιας ήδη αναπτυσσόμενης, αλλά όχι κλινικά ορατής, ασθένειας ή προβλήματος υγείας, με τέτοιο τρόπο ώστε μέσω της πρόωπης παρέμβασης η πρόγνωση να καθίσταται πιο ευνοϊκή. Συμβάλλει καθοριστικά στην καλύτερη πρόγνωση για την ασθενή, ενώ παράλληλα μειώνεται η επιβάρυνση του συστήματος υγείας από την πλευρά της θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας όπως φαίνεται από τα στατιστικά στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας του 2012 (πρόγραμμα GLOBOCAN 2012) παρουσιάζει αυξημένη συχνότητα εμφάνισης στις αναπτυσσόμενες περιοχές και στις περιοχές του τρίτου

κόσμου σε σχέση με τις αναπτυγμένες χώρες όπως η Βόρεια Αμερική, η Ευρώπη και η Ωκεανία. Το ίδιο ισχύει και για τη θνησιμότητα από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

Ο Οργανισμός Ηνωμένων Εθνών έχει καθιερώσει το εξής μέγεθος για την αξιολόγηση του κοινωνικοοικονομικού επιπέδου. Είναι αυτό που καλείται Δείκτης Ανθρώπινης Ανάπτυξης (Human Development Index – HDI), ο οποίος εξαρτάται από το προσδόκιμο ζωής σε μία χώρα, το μορφωτικό επίπεδο που επικρατεί στη χώρα αυτή και το ακαθάριστο κατά κεφαλήν εισόδημα, και παίρνει τιμές μεταξύ 0 που αντιστοιχεί στη χαμηλότερη στάθμη και 1 που αντιστοιχεί στην υψηλότερη. Έχει διαπιστωθεί, λοιπόν, ότι όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή αυτού του δείκτη για μία χώρα καθώς και όσο πιο διαδεδομένη είναι η πενία σε μία χώρα τόσο υψηλότερη είναι η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε αυτήν (Singh, Azuine, and Siahpush 2012). Τα παραπάνω μπορούν να ερμηνευτούν βάσει του γεγονότος ότι στα μη αναπτυγμένα κράτη, που δεν έχουν πόρους, η πρόληψη για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας δεν είναι επαρκής. Μάλιστα, η εφαρμογή των διαφόρων προγραμμάτων πληθυσμιακού ελέγχου για την πρόληψη αυτού του καρκίνου έχουν οδηγήσει τις τελευταίες δεκαετίες σε μία σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισής του σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας.

3.3.1. Διαγνωστικός έλεγχος

Στο πλαίσιο, λοιπόν, της δευτερογενούς πρόληψης, εφαρμόζονται προγράμματα μαζικού πληθυσμιακού προσυμπτωματικού ελέγχου των γυναικών. Στη σημερινή εποχή, ο έλεγχος ουσιαστικά διενεργείται με το καθιερωμένο τεστ Παπανικολάου, ενώ έχει εισαχθεί και το HPV DNA test, για πιο αξιόπιστη και ακριβή αξιολόγηση ορισμένων γυναικών. Οι κατηγορίες των γυναικών αυτών, αναλύονται στα επόμενα κεφάλαια. Ωστόσο, είναι συνεχώς επίκαιρο το ζήτημα του τρόπου κατά τον οποίο πρέπει να γίνεται ο πληθυσμιακός έλεγχος ώστε να είναι επαρκής και αποτελεσματικός, αλλά ταυτόχρονα συμβατός με τις οικονομικές δυνατότητες του κάθε κράτους και με τις νέες επιστημονικές ανακαλύψεις.

Κομβικό ρόλο στον πληθυσμιακό έλεγχο για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας έχει το τεστ Παπανικολάου. Η ανάπτυξή του οφείλεται στις μελέτες του Γεωργίου Παπανικολάου και του Herbert Traut κατά το πρώτο μισό του 20ου αιώνα (Traut and Papanicolaou, 1943; Papanicolaou, 1942). Οι τεχνικές που περιέγραψαν οι μελετητές αρχικά εφαρμόστηκαν στον πληθυσμιακό έλεγχο για τον καρκίνο του τραχήλου το 1950 με 1960, ενώ ενσωματώθηκαν σε οργανωμένα κρατικά προγράμματα σε διάφορες χώρες από το 1990

(Cubie, 2013). Προοδευτικά η τεχνική της κυτταρολογικής εξέτασης του κολποτραχηλικού επιχρίσματος βελτιώθηκε καθώς εισήχθη η μέθοδος της κυτταρολογίας υγρής φάσης (Hutchinson, Cassin, and Ball, 1991). Επίσης, βελτιώθηκε το σύστημα ταξινόμησης των πιθανών αλλοιώσεων ενός κολποτραχηλικού επιχρίσματος ώστε να υπάρχει καλύτερη συσχέτιση αυτού με το κλινικό αποτέλεσμα καθώς και τη χρησιμότητά του στην κλινική πράξη. Κατ' αυτόν τον τρόπο η αρχική ταξινόμηση του Παπανικολάου αντικαταστάθηκε από την ταξινόμηση κατά Bethesda (Solomon et al., 2002), που χρησιμοποιείται κυρίως σήμερα. Ωστόσο, μέχρι σήμερα δεν έχει καταστεί δυνατό να βελτιωθεί περαιτέρω η διαγνωστική ακρίβεια της κυτταρολογικής εξέτασης του κολποτραχηλικού επιχρίσματος όσον αφορά την ανίχνευση προκαρκινικών αλλοιώσεων τύπου CIN2 ή CIN3, παρά τις βελτιώσεις στην ονοματολογία και την τεχνική.

Κατ' αυτόν τον τρόπο μετά την ανακάλυψη του ρόλου του HPV στην εμφάνιση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας για την οποία το 2008 ο καθηγητής Harald zur Hausen βραβεύθηκε με το βραβείο Nobel, έγινε προσπάθεια για τη δημιουργία μοριακών τεχνικών ανίχνευσης του DNA του HPV καθώς και χρησιμοποίησής τους στον πληθυσμιακό έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Αυτές οι μοριακές τεχνικές έχουν αξιολογηθεί εκτενώς και συνεχίζουν να αξιολογούνται, όσον αφορά την επίδοσή τους, τόσο σε αναπτυγμένες όσο και σε αναπτυσσόμενες χώρες.

Όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενες σελίδες, μία από τις πιο ενδιαφέρουσες νέες γνώσεις στον τομέα της προληπτικής ιατρικής και της ογκολογίας είναι η αιτιολογική συσχέτιση της δράσης του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων και της εκδήλωσης νεοπλασιών σε διάφορα όργανα του ανθρώπινου οργανισμού, όπως για παράδειγμα στο κατώτερο γεννητικό σύστημα, τη περιπρωκτική περιοχή, τη στοματική κοιλότητα και το δέρμα.

Σήμερα, η προηγηθείσα μόλυνση του τραχηλικού επιθηλίου με τον ιό HPV θεωρείται απαραίτητη για την έναρξη της διαδικασίας της καρκινογένεσης στον τράχηλο της μήτρας. Παράλληλα, η ανάπτυξη της σύγχρονης μοριακής βιολογίας και η εφαρμογή των δεδομένων της στην κλινική πράξη, έδωσε την ευκαιρία για ανάπτυξη νέων διαδικασιών για τον έλεγχο της ανίχνευσης του ιού στον οργανισμό κατά την δευτερογενή πρόληψη αλλά και για την περαιτέρω παρακολούθηση των ασθενών μετέπειτα.

Κατά συνέπεια, άρχισε και συνεχίζεται η προσπάθεια για τη μετάφραση αυτών των νέων γνώσεων της μοριακής διαδικασίας της καρκινογένεσης και της δημιουργίας νεοπλασματικού

ιστού στον τράχηλο της μήτρας σε διαγνωστικές και προγνωστικές μεθόδους, οι οποίες θα είναι δυνατόν να εφαρμοστούν στην καθημερινή κλινική πράξη και να προωθήσουν την αποτελεσματικότητα σχετικά με την έγκαιρη και επαρκή καταπολέμηση της νόσου ή των προδρόμων σταδίων της.

Η ανίχνευση του DNA των διαφόρων υποτύπων (στελεχών) του HPV σε υλικό από την περιοχή του κόλπου και του τραχήλου είναι δυνατόν σήμερα να πραγματοποιηθεί με μεθόδους μοριακής βιολογίας και κυρίως με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction - PCR) καθώς και με την πολύ διαδεδομένη, απλή και αξιόπιστη μέθοδο Hybrid Capture II (Digene). Τίθεται λοιπόν το ερώτημα εάν και σε ποιες περιπτώσεις η γνώση της ύπαρξης μόλυνσης από τον ιό, και μάλιστα από συγκεκριμένο στέλεχος του ιού (τυποποίηση του ιικού στελέχους), θα βοηθήσει μόνη της ή σε συνδυασμό με τις γνώσεις από τις μέχρι τώρα καθιερωμένες μη επεμβατικές μεθόδους (επισκόπηση, κυτταρολογική εξέταση, κολποσκόπηση) για να εξαχθούν συμπεράσματα σημαντικά για την πρόληψη, τη διάγνωση ή τη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου και την παρακολούθηση της ασθενούς.

Επομένως, πραγματοποιήθηκαν πολλές έρευνες ανά τον κόσμο από διαφορετικές επιστημονικές ομάδες, που μελέτησαν λεπτομερώς την αποτελεσματικότητα του HPV DNA test, με σκοπό να απαντηθούν αυτά τα ερωτήματα και ταυτόχρονα να δημιουργηθεί το κατάλληλο πρόγραμμα screening για τον γυναικείο πληθυσμό.

3.3.2. Διεθνής ερευνητικές μελέτες και σύγκριση των διαγνωστικών μεθόδων

Η ερευνητική αυτή δραστηριότητα αφορά επιστημονικές ομάδες από την Ευρώπη, την Αμερική αλλά πρόσφατα και την Ελλάδα. Οι σημαντικότερες Ευρωπαϊκές μελέτες που έλαβαν χώρα τα τελευταία περίπου 20 χρόνια είναι οι εξής:

- 1) SWEDESCREEN. Διεξήχθη σε 5 πόλεις της Σουηδίας μεταξύ 1997 και 2000 και περιέλαβε 12.527 γυναίκες 32-38 ετών (Naucler et al. 2007).
- 2) POBASCAM. Διεξήχθη στην Ολλανδία μεταξύ 1999 και 2002 και κατά τη διάρκειά της στρατολογήθηκαν 49.220 γυναίκες 29-56 ετών (Rijkaart et al. 2012).
- 3) ARTISTIC. Έλαβε χώρα στο Ηνωμένο Βασίλειο και περιέλαβε 25.078 γυναίκες 20-64 ετών μεταξύ 2001 και 2003 (Kitchener et al. 2009).

4) NTCC. Η μεγαλύτερη από τις διεξαχθείσες μελέτες που έγινε στην Ιταλία το 2002 έως το 2004 και περιέλαβε 133.285 γυναίκες 25-60 ετών (Ronco et al. 2010).

Οι παραπάνω μελέτες είναι τυχαιοποιημένες και κατά το σχεδιασμό τους οι ερευνητές χώρισαν τις γυναίκες που δέχθηκαν να συμμετάσχουν υποβαλλόμενες σε πληθυσμιακό έλεγχο για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε δύο ομάδες. Η πρώτη αφορούσε πληθυσμιακό έλεγχο βασισμένο στο τεστ Παπανικολάου και η δεύτερη στην ανίχνευση του HPV DNA. Το 2014 ο Ronco και οι συνεργάτες του συνέθεσαν τα δεδομένα των παραπάνω μελετών και κατέληξαν στο πολύ σημαντικό συμπέρασμα ότι οι γυναίκες που ελέγχθηκαν για κάποια χρόνια με test Pap εμφάνισαν, αθροιστικά κατά τη διάρκεια αυτών των ετών, σε υψηλότερο ποσοστό διηθητικό καρκίνο τραχήλου σε σχέση με τις γυναίκες των οποίων ο έλεγχος βασίστηκε στην ανίχνευση του HPV DNA. Έτσι υπολογίστηκε ότι ο βασισμένος στην ανίχνευση του HPV DNA πληθυσμιακός έλεγχος προσδίδει περίπου 60-70% μεγαλύτερη προστασία από αυτόν τον τύπο καρκίνου σε σχέση με την κυτταρολογία (Ronco et al., 2014).

Το θέμα της σύγκρισης των δύο μεθόδων μαζικού πληθυσμιακού ελέγχου για την έγκαιρη ανίχνευση των προκαρκινικών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας απασχόλησε την επιστημονική κοινότητα, όπως φάνηκε και από τα παραπάνω παραδείγματα. Έτσι, άλλη μία έρευνα διεξήχθη στον Καναδά για να διαπιστωθεί εάν το HPV DNA test είναι ανώτερο από το test Pap.

Η ερευνητική ομάδα σύγκρινε τον έλεγχο με το HPV DNA test χρησιμοποιώντας έναν προσδιορισμό εγκεκριμένο από την Food and Drug Administration, με τη συμβατική δοκιμασία κατά Παπανικολάου ως μέθοδο διαλογής για την ταυτοποίηση του υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας σε γυναίκες ηλικίας 30-69 ετών, στο Μοντρεάλ και τον Αγ. Ιωάννη του Καναδά. Οι γυναίκες με μη φυσιολογικά αποτελέσματα δοκιμών κατά Παπανικολάου ή με θετικό HPV DNA test υποβλήθηκαν σε κολποσκόπηση και βιοψία, όπως και ένα τυχαίο δείγμα γυναικών με αρνητικά αποτελέσματα στις εξετάσεις. Οι εκτιμήσεις ευαισθησίας και εξειδίκευσης διορθώθηκαν για την προκατάληψη επαλήθευσης.

Συνολικά 10.154 γυναίκες ανατέθηκαν τυχαία σε δοκιμές. Σε όλες τις γυναίκες πραγματοποιήθηκαν και οι δύο εξετάσεις σε μία τυχαία ανατεθείσα ακολουθία στην ίδια συνεδρία. Η ευαισθησία της εξέτασης με HPV DNA test για την νεοπλασία του τραχήλου της

μήτρας βαθμού 2 ή 3 (CIN 2, 3) ήταν 94,6%, ενώ η ευαισθησία της δοκιμασίας Παπανικολάου ήταν 55,4%. Η ειδικότητα ήταν 90,3% για τον έλεγχο με HPV test, και 96,8% για τη δοκιμασία κατά Παπανικολάου. Αποδείχθηκε πως η απόδοση δεν επηρεάστηκε από την ακολουθία των δοκιμών. Η ευαισθησία και των δύο δοκιμών που χρησιμοποιήθηκαν μαζί, άγγιζε το ποσοστό του 100% και η ειδικότητα το 92,5%. Οι διαδικασίες κλινικής δοκιμής για εξέταση Pap ή HPV είχαν ως αποτέλεσμα λιγότερες παραπομπές για κολποσκόπηση από ότι θα υπήρχαν αν οι εξετάσεις γίνονταν μεμονωμένα, λόγω μικρότερης ευαισθησίας. Κατά τη διάρκεια της έρευνας, δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Συμπερασματικά, συγκρίνοντας τη δοκιμασία κατά Παπανικολάου με το HPV DNA test, παρατηρήθηκε από τους ερευνητές πως το δεύτερο, παρουσιάζει μεγαλύτερη ευαισθησία για την ανίχνευση της νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας (N Engl J Med. 2007).

3.3.3. Υψηλού βαθμού τραχηλικές αλλοιώσεις σε γυναίκες νεαρής ηλικίας

Ο αιτιολογικός ρόλος του HPV στην εμφάνιση καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας έχει καθιερωθεί με σαφήνεια, με μελέτες που συνδέουν τον ιό με τον καρκίνο σε 99% των περιπτώσεων (Longworth S et al., 2014). Επίσης, περίπου το 80% των γυναικών στις Η.Π.Α. θα εμφανίσουν HPV κάποια στιγμή στη ζωή τους (Centers for Diseases Control and Prevention, 2014), η πλειοψηφία θα ιαθεί αυτόματα χωρίς να εξεληχθεί σε νόσο του τραχήλου της μήτρας. Η εξέλιξη από την στιγμή της εμφάνισης αλλοιώσεων στον τράχηλο μέχρι την εμφάνιση του καρκίνου, τείνει να συμβαίνει αργά, και στην Αμερικάνικη ιατρική κοινότητα, υπάρχει η υπόθεση πως οι νεότερες γυναίκες έχουν την ικανότητα να αυτοθεραπεύονται από την ασθένεια, προτού εμφανισθούν προκαρκινικές αλλοιώσεις και κατόπιν διηθητικός καρκίνος.

Η προσδοκία ήταν πως οι υψηλού βαθμού βλάβες του τραχήλου της μήτρας θα εμφανίζονται σε γυναίκες ηλικίας 30 ετών και άνω. Αυτή η πεποίθηση αντικατοπτρίζεται στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τον προληπτικό έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου στις Η.Π.Α., καθώς οι περισσότερες συνιστούν συνδυασμό εξέτασης με HPV test και με τη μέθοδο κυτταρολογίας κατά Παπανικολάου (test-pap) για τις γυναίκες 30-65 ετών, αλλά δεν κάνουν την ίδια σύσταση για τις γυναίκες 25-29 ετών. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τις γυναίκες αυτής της ηλικιακής ομάδας, δηλαδή 25-29 ετών, συνιστούν μόνο κυτταρολογική εξέταση κάθε τρία χρόνια, ως πρωτογενή εξέταση ελέγχου.

Ωστόσο, στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής διεξήχθη πρόσφατα η έρευνα ATHENA (Advancing the need for advanced HPV diagnostics), τα ευρήματα της οποίας αποκάλυψαν εκπληκτικά στατιστικά στοιχεία για την ανίχνευση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σχετικά με τις γυναίκες που ανήκαν στην ηλικιακή ομάδα 25-29 ετών.

Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης έρευνας ανησύχησαν την παγκόσμια ιατρική κοινότητα και αποτέλεσαν αφορμή για επανεξέταση του τρόπου με τον οποίο πραγματοποιείται το screening για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, ιδιαίτερα στις γυναίκες που ανήκουν στην ηλικιακή ομάδα μεταξύ 25-29 ετών.

Τα στοιχεία από την έρευνα ATHENA που διεξήχθη σε 23 κράτη από το 2008 έως το 2009, αλλά και από άλλες μελέτες, θέτουν υπό αμφισβήτηση αυτή την προσδοκία και την καταλληλότητα των κατευθυντήριων οδηγιών για τις γυναίκες ηλικίας 25-29 ετών (Wright TC. et al., 2015; Monsonego J. et al., 2015).

Σε αυτή τη μελέτη, 40.901 γυναίκες ηλικίας άνω των 25 ετών, υποβλήθηκαν σε εξέταση ελέγχου με κυτταρολογία υγρής φάσης και σε HPV test, με τη χρήση της ανάλυσης cobas-HPV (Roche), μιας ανάλυσης με βάση την PCR, η οποία εξετάζει 14 γονότυπους HPV, που θεωρούνται υψηλού κινδύνου. Σε αυτούς τους υψηλού κινδύνου τύπους περιλαμβάνονται ο HPV16 και ο HPV18, καθώς και 12 ακόμη γονότυποι (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, και 68). Ανάλογα με τα αποτελέσματα των δύο εξετάσεων, δηλαδή του test Pap και του HPV test, οι γυναίκες ταξινομήθηκαν σε διαφορετικές ομάδες:

- i. Οι γυναίκες με μη φυσιολογική κυτταρολογία και θετικότητα για υψηλού κινδύνου τύπους στο HPV test, υποβλήθηκαν σε κολποσκόπηση και βιοψία.
- ii. Οι γυναίκες με αποτελέσματα \leq CIN2, τέθηκαν υπό τριετή παρακολούθηση, με ετήσια εξέταση με test Pap και HPV DNA test.
- iii. Εκείνες με βλάβες $>$ CIN2 εξήλθαν από τη μελέτη.

Από τις 40.901 γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη, 9.353 γυναίκες επιλέχθηκαν για κολποσκόπηση. Οι συγγραφείς της μελέτης πραγματοποίησαν μια μετά ανάλυση για να συγκρίνουν τις επιδόσεις των τριών στρατηγικών διαλογής:

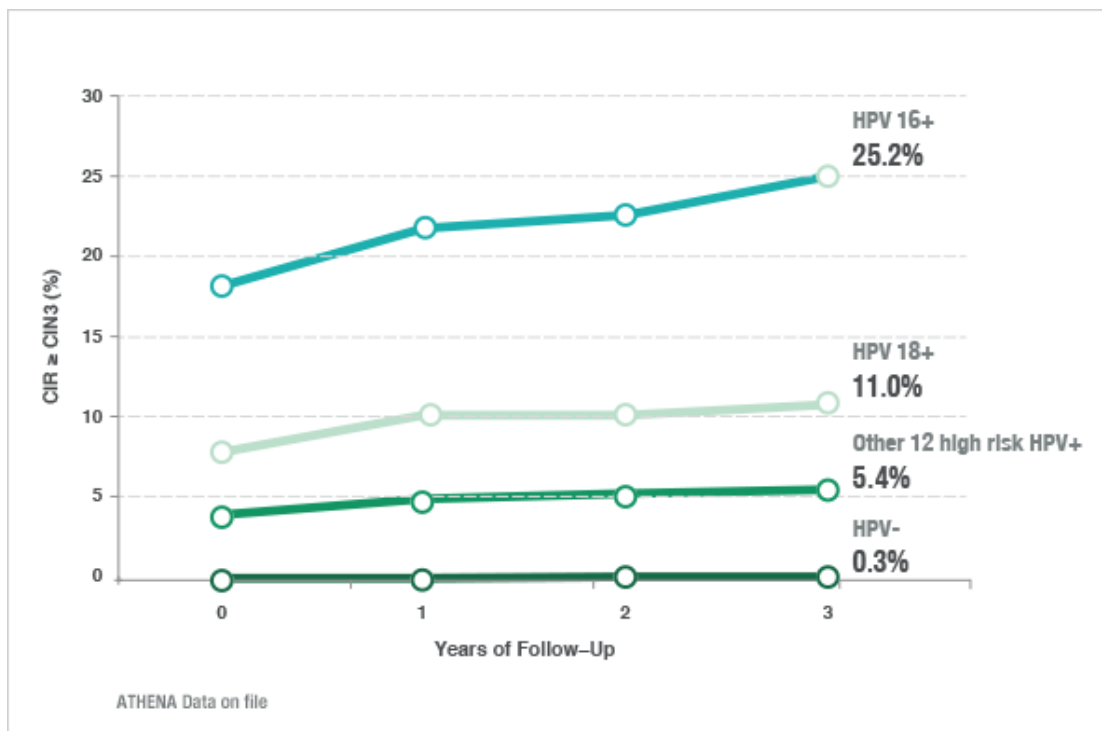
1) κυτταρολογία με δοκιμασία HPV που πραγματοποιήθηκε μόνο για ASCUS χωρίς κολποσκόπηση

2) μία μικτή/υβριδική στρατηγική: οι γυναίκες ηλικίας 25-29 ετών με θετικό HPV DNA test και αρνητικό test Pap, επανέλαβαν μόνο το test Pap μετά από ένα χρόνο, ενώ οι γυναίκες άνω των 30 ετών επανέλαβαν μόνο το HPV DNA test.

3) « HPV στρατηγική» στην οποία οι HPV αρνητικές γυναίκες επανελέχθησαν σε 3 χρόνια, οι HPV16 ή HPV18 θετικές γυναίκες υποβλήθησαν σε κολποσκόπηση και οι γυναίκες που ήταν θετικές για κάποιον από τους υπόλοιπους 12 γονότυπους υψηλού κινδύνου υποβλήθησαν σε αντανεκλαστική δοκιμασία κυτταρολογίας και αν το αποτέλεσμα ήταν ASCUS ή τα τραχηλικά κύτταρα εμφάνιζαν μεγαλύτερο βαθμό δυσπλασίας από αυτό, έκαναν και κολποσκόπηση. Αν η κυτταρολογία ήταν αρνητική, οι γυναίκες υποβλήθηκαν σε νέα εξέταση με HPV DNA test, αλλά και test Pap μετά από ένα χρόνο.

Κατά τη έναρξη, το 10,5% ήταν θετικό στην HPV εξέταση για υψηλού κινδύνου τύπους, και το 6,4% είχε ASCUS ή μεγαλύτερου βαθμού αλλοιώσεις. Από τις 40.901 γυναίκες, υπήρχαν 274 γυναίκες με \geq CIN3 και 157 με \geq CIN2. Ο HPV16 ήταν προγνωστικός για το CIN3: το 17% αυτών των HPV16 θετικών είχε CIN3 στην αρχή της μελέτης και μετά από 3 χρόνια το συνολικό ποσοστό επίπτωσης (cumulative incidence rate –CIR) ήταν 25,2% (πίνακας 7).

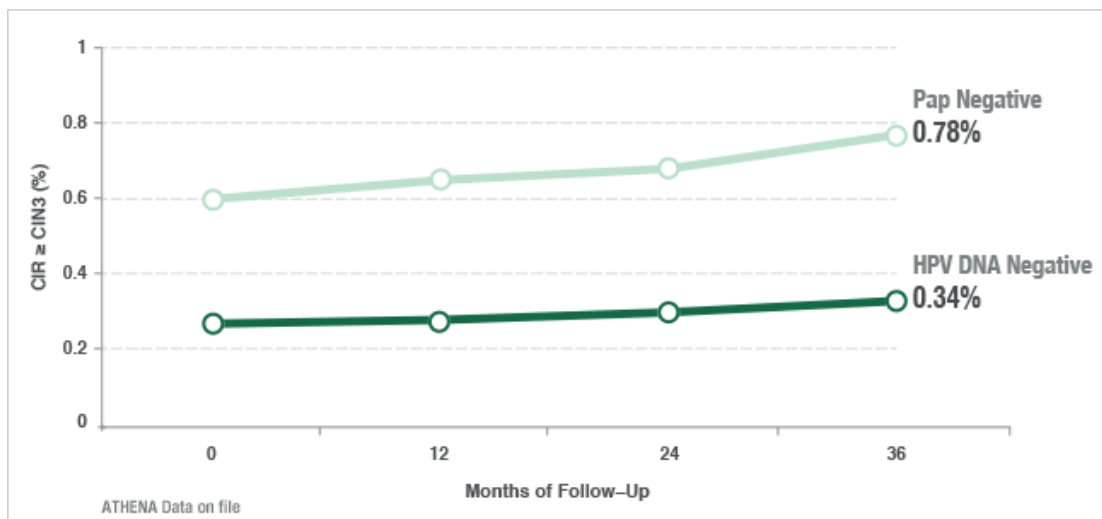
Αντίθετα, οι γυναίκες με θετικό HPV test για τους τύπους υψηλού κινδύνου, αλλά αρνητικό για τους HPV16/18, είχαν συνολικό ποσοστό επίπτωσης 5,4%. Περισσότερο από το 50% των γυναικών με CIN2 ή CIN3 ήταν HPV16/18 θετικές μέχρι την ηλικία των 40 ετών και στη συνέχεια μειώθηκε σε 43% και 45% στις ηλικίες 40-49 και άνω των 50 ετών αντίστοιχα.



πίνακας 7: Τα ποσοστά συσσωρευμένης συχνότητας εμφάνισης (CIR) 3 ετών για \geq CIN3 από τον HPV υψηλού κινδύνου Πηγή: <https://www.hpv16and18.com>

Οι γυναίκες που ήταν αρνητικές στο τεστ Παπανικολάου είχαν συνολικό ποσοστό επίπτωσης 0,78% σε σύγκριση με εκείνες που είχαν αρνητικό HPV DNA test και το συνολικό ποσοστό επίπτωσης ήταν 0,34%. Η αρχική εξέταση με HPV DNA test στις γυναίκες ηλικίας \geq 25 ετών, φάνηκε να έχει την υψηλότερη ευαισθησία σε διάστημα τριών ετών (πίνακας 8).

Επομένως, μέσω της έρευνας αυτής επιβεβαιώθηκε πως το HPV DNA test έχει πολύ μεγαλύτερη αρνητική προγνωστική αξία (negative predictive value – NPV) από την κυτταρολογική απόκριση του τεστ Παπανικολάου και ότι η γονοποίηση των HPV 16 και HPV 18, διαδραματίζει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην αξιολόγηση του κινδύνου για τους ασθενείς.



Πίνακας 8: Το ποσοστό συσσωρευμένης επίπτωσης (CIR) 3 ετών για το \geq CIN3 του αρνητικού Pap test έναντι του αρνητικού HPV DNA test.

Πηγή: <https://www.hpv16and18.com>

Η ανίχνευση των γονότυπων HPV 16 και 18 επιτρέπει στους ειδικούς να κατηγοριοποιήσουν τις γυναίκες σε διαφορετικές ομάδες, με σκοπό την καλύτερη διαχείρισή τους.

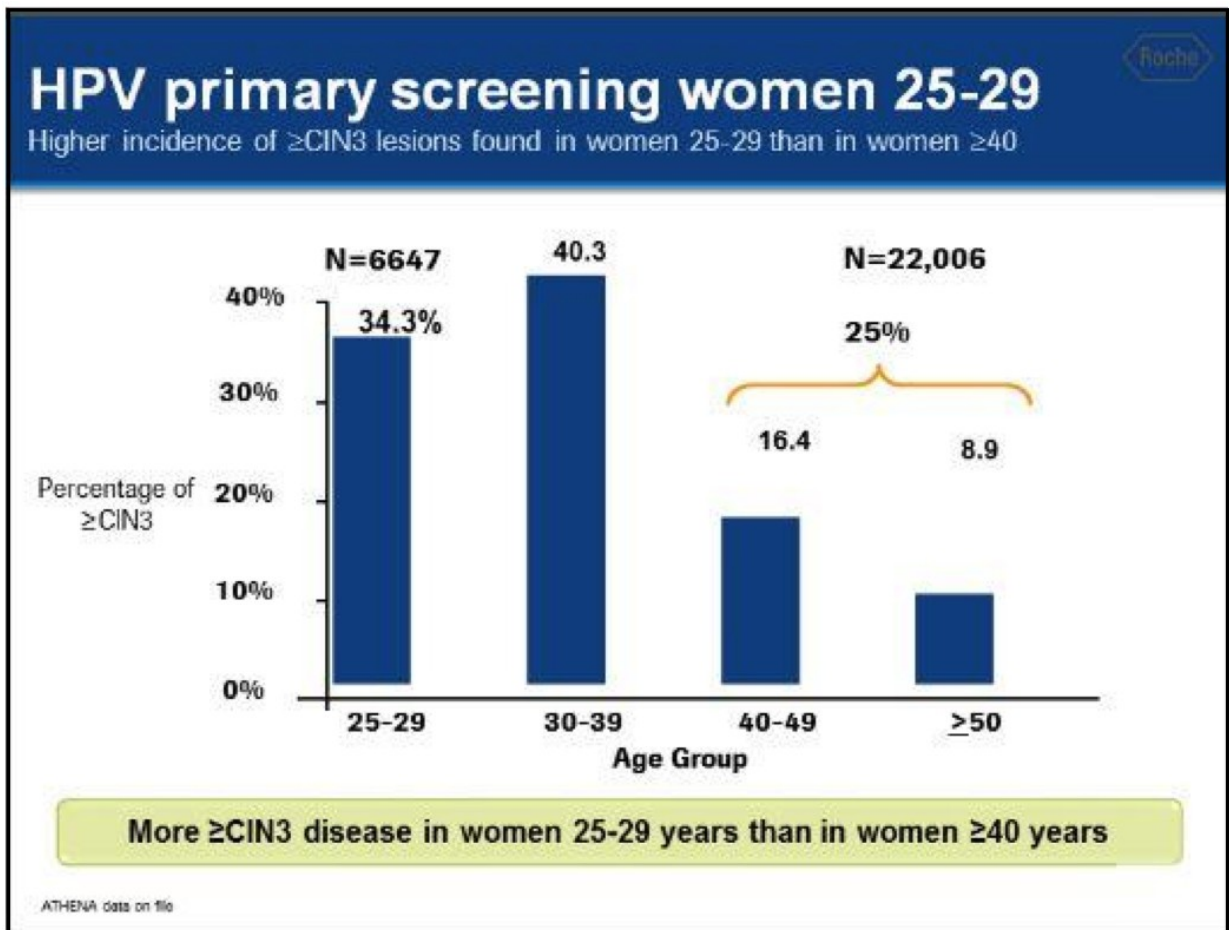
Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσίασαν τα αποτελέσματα που αφορούσαν τις γυναίκες νεαρής ηλικίας, τα οποία αποκάλυψαν ότι:

- i. 1 στις 4 γυναίκες ηλικίας 25 ετών και άνω που ήταν θετικές για τον HPV 16, διαγνώστηκε με \geq CIN3 σε διάστημα τριών ετών παρακολούθησης.
- ii. Σχεδόν 1 στις 9 γυναίκες ηλικίας 25 ετών και άνω που ήταν θετικές για τον HPV 18 διαγνώστηκε με \geq CIN3 κατά τη διάρκεια περιόδου παρακολούθησης τριών ετών, που είναι σχεδόν διπλάσιος από τον κίνδυνο για τους υπόλοιπους 12 γονότυπους υψηλού κινδύνου HPV.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η μελέτη παρείχε επίσης, πληροφορίες για τη συχνότητα εμφάνισης τραχηλικής νόσου που σχετίζεται με την ηλικία, παρουσιάζοντας περισσότερες υψηλού βαθμού τραχηλικές βλάβες (\geq CIN3) σε γυναίκες μεταξύ 25-29 ετών, απ'ότι σε όλες τις γυναίκες 40 ετών και άνω (πίνακας 9) (Wright et al., 2012).

Με τη μεθοδολογία της μελέτης να είναι προσεκτικά σχεδιασμένη για να διασφαλίσει ότι η ηλικιακή αντιπροσώπευση στον πληθυσμό αντικατοπτρίζει με ακρίβεια τα δημογραφικά

στοιχεία των ΗΠΑ, αυτό το εύρημα προκαλεί ανησυχία για την αποτελεσματικότητα των τρέχουσων μεθόδων και κατευθυντήριων οδηγιών για τις γυναίκες μεταξύ 25-29 ετών.



Πίνακας 9: ποσοστό εμφάνισης \geq CIN3 ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα.

Πηγή: <https://www.hpv16and18.com>

Η έρευνα ATHENA δεν αποτελεί τη μοναδική πηγή που υποστηρίζει αυτό το εύρημα (Martin-Hirsch et al., 2007; Katki et al., 2011). Τα δεδομένα της έρευνας του National Cancer Institute's SEER Tumor Registry δείχνουν μία απότομη άνοδο της συχνότητας εμφάνισης επεμβατικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας μεταξύ 25 και 34 ετών (Cancer of the Cervix Uteri (Invasive). SEER incidence and US death rates, age-adjusted and age-specific rates, 2014).

Προσθέτοντας στα παραπάνω, παρουσιάζεται το αποτέλεσμα μιας επιπλέον τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης έρευνας που πραγματοποιήθηκε στις Κάτω Χώρες, με σκοπό την ανακάλυψη της αποδοτικότητας του HPV DNA test για την ανίχνευση της νεοπλασίας τρίτου βαθμού του τραχήλου της μήτρας και του καρκίνου.

Οι εξετάσεις για την ανίχνευση του DNA υψηλού κινδύνου τύπων του ιού του ανθρώπινου θηλώματος έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία για νεοπλασία \geq CIN3 από ό,τι οι κυτταρολογικές εξετάσεις, αλλά έχει συζητηθεί η αναγκαιότητα τέτοιων εξετάσεων στον έλεγχο του τραχήλου της μήτρας. Στόχος της έρευνας ήταν να προσδιοριστεί το ενδεχόμενο για την βέλτιστη αποτελεσματικότητα της προσυμπτωματικής εξέτασης του τραχήλου της μήτρας, όταν εφαρμόζεται το HPV DNA test.

Οι γυναίκες ηλικίας 19-56 ετών, οι οποίες συμμετείχαν στο κανονικό πρόγραμμα προσυμπτωματικής εξέτασης του τραχήλου της μήτρας στις Κάτω Χώρες, ανατέθηκαν τυχαία σε συνδυασμένο έλεγχο με κυτταρολογία και με HPV DNA test ή μόνο σε συμβατικούς κυτταρολογικούς ελέγχους. Μετά από 5 χρόνια, πραγματοποιήθηκε και στις δύο ομάδες συνδυασμένη εξέταση με δοκιμασία κατά Παπανικολάου και με HPV DNA test. Το κύριο μέτρο έκβασης ήταν ο αριθμός των αλλοιώσεων \geq CIN3 που ανιχνεύθηκαν. Οι αναλύσεις έγιναν με πρόθεση να θεραπευτούν. Αυτή η μελέτη, καταχωρήθηκε ως διεθνής προτότυπη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή.

Για την κάλυψη των αναγκών της συγκεκριμένης έρευνας, εξετάστηκαν και παρακολούθηθηκαν για επαρκή χρονικό διάστημα, δηλαδή περισσότερο από 6,5 έτη, 8.575 γυναίκες στην ομάδα παρέμβασης και 8.580 στην ομάδα ελέγχου, οι οποίες πληρούσαν τα κριτήρια για τις απαραίτητες αναλύσεις. Οι περισσότερες αλλοιώσεις υψηλού βαθμού (\geq CIN3) ανιχνεύθηκαν κατά την έναρξη στην ομάδα παρέμβασης από ό,τι στην ομάδα ελέγχου (68/8575 έναντι 40/8580). Ο αριθμός των αλλοιώσεων \geq CIN3 που ανιχνεύθηκαν στον επόμενο γύρο ήταν χαμηλότερος στην ομάδα παρέμβασης, απ'ότι στην ομάδα ελέγχου

(24/8413 έναντι 54/8456). Ο αριθμός των αλλοιώσεων \geq CIN3 στους δύο γύρους δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων.

Επομένως, με βάση τα παραπάνω προύπτει το συμπέρασμα πως η εφαρμογή του HPV DNA test στην προληπτική εξέταση του τραχήλου της μήτρας οδηγεί σε ταχύτερη ανίχνευση αλλοιώσεων \geq CIN3. Η συντομότερη ανίχνευση τέτοιων αλλοιώσεων θα μπορούσε να επιτρέψει την επέκταση του διαστήματος διαλογής (Ki-Jin Ryu, et al., 2016).

3.3.4. Ελληνική ερευνητική μελέτη

Στα πρότυπα της μελέτης ATHENA συγκροτήθηκε η ομάδα έρευνας HERMES {(HE)llic (R)real-life (M)ulticentric c(E)rnical (S)creening} με επικεφαλής τον καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας κ. Θεόδωρο Αγοραστό και με σκοπό την μελέτη της διαγνωστικής ακρίβειας του τεστ Παπανικολάου και του HPV DNA test με ταυτόχρονη ταυτοποίηση των τύπων 16 και 18 του HPV ως μεθόδων πληθυσμιακού ελέγχου για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε έναν πληθυσμό 4009 γυναικών που διαμένουν σε μεγάλα αστικά κέντρα της Ελλάδας. Τα αποτελέσματα ήταν συμβατά με εκείνα των μεγαλύτερων μελετών του εξωτερικού. Έτσι διαπιστώθηκε ότι η ευαισθησία του τεστ Παπανικολάου και του HPV DNA test ήταν αντίστοιχα 53.66% και 100% ενώ η ειδικότητα για τα δύο τεστ ήταν 96.84% και 90.32% αντίστοιχα.

3.3.5. Εφαρμογή του HPV DNA -test στην καθημερινή πράξη

Σύμφωνα με τις υπάρχουσες σήμερα μελέτες, συζητείται η εφαρμογή του HPV test σε τρεις διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες γυναικών, με στόχο την πρόληψη του διηθητικού τραχηλικού καρκίνου. Οι κατηγορίες των πληθυσμιακών ομάδων είναι οι εξής:

1. Το HPV test ως μέθοδος πληθυσμιακού ελέγχου ασυμπτωματικών γυναικών (primary screening)

Η θεωρία της εφαρμογής του HPV test ως μεθόδου μαζικού πληθυσμιακού ελέγχου για την πρόληψη του τραχηλικού καρκίνου βασίζεται στη γνώση ότι η μόλυνση από τον ιό είναι η απαραίτητη προϋπόθεση για να αρχίσει η διαδικασία καρκινογένεσης στον τράχηλο. Ως εκ τούτου, καρκίνος στον τράχηλο δεν μπορεί να υπάρξει αν προηγουμένως δεν έχει μολυνθεί η γυναίκα από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων. Έτσι, αν από το συνολικό πληθυσμό των ασυμπτωματικών γυναικών εντοπισθούν –με τη βοήθεια του HPV test– οι γυναίκες που έχουν

μολυνθεί από τον ιό, είτε είναι απλοί φορείς είτε νοσούν, αλλά είναι ασυμπτωματικές, τότε η μεγάλη μάζα των HPV-αρνητικών γυναικών απελευθερώνεται από τον έλεγχο με τεστ Παπανικολάου, κολποσκόπηση κλπ. και δεν χρειάζεται να επανελεγχθεί για τα επόμενα 5-7 χρόνια, διότι ουσιαστικά δεν κινδυνεύει. Ωστόσο, οι HPV-θετικές γυναίκες μπορούν και πρέπει να ελεγχθούν περαιτέρω με στόχο να εντοπισθούν αυτές, στις οποίες ο ιός έχει ήδη προκαλέσει αλλοιώσεις στα κύτταρα του επιθηλίου, γεγονός το οποίο θα διαπιστωθεί με την κυτταρολογική, κολποσκοπική και ιστολογική εξέταση. Η βεβαιότητα ότι οι γυναίκες στις οποίες δεν ανιχνεύεται το HPV DNA δεν κινδυνεύουν να παρουσιάσουν υψηλού βαθμού τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία ή διηθητικό καρκίνο στον τράχηλο, τουλάχιστον για τα επόμενα 5-7 χρόνια, βασίζεται υψηλή αρνητική προγνωστική αξία του HPV test (σχεδόν 100%), όπως επιβεβαιώθηκε από πολλές μελέτες, καθώς και στις γνώσεις από τη φυσική ιστορία της νόσου.

Η αξιοπιστία (υπό την έννοια ελέγχου της ευαισθησίας και ειδικότητας) της εφαρμογής του HPV test ως μεθόδου πληθυσμιακού ελέγχου –σε σύγκριση με το Pap test– ελέγχθηκε σε αρκετές ομάδες πληθυσμών. Σε όλες τις μελέτες το HPV test παρουσιάζει μεγαλύτερη ευαισθησία απ' ό,τι το Pap test ως προς την ανίχνευση υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης ή διηθητικού καρκίνου, ενώ αντίθετα το Pap test υπερτερεί ως προς την ειδικότητα, αν και όχι με τόσο μεγάλη διαφορά. Αυτή μάλιστα η υπεροχή του Pap test ως προς την ειδικότητα ελαττώνεται σαφώς, όταν η ηλικία των ελεγχόμενων γυναικών είναι μεγαλύτερη των 30 ετών, διότι κύριος παράγοντας κινδύνου δεν είναι ο υψηλός επιπολασμός της HPV μόλυνσης σε νεαρά άτομα αλλά η παραμένουσα λοίμωξη από τον ιό στο ίδιο άτομο επί πολλά έτη.

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα των ανά τον κόσμο μελετών από ανεξάρτητους μεταξύ τους μελετητές, προτείνεται από αρκετούς η προώθηση εφαρμογής του HPV test, μόνου του ή σε συνδυασμό με το Pap-test (co-testing), για τον πρωτογενή μαζικό πληθυσμιακό έλεγχο των γυναικών. Μάλιστα, προτείνεται διαφορετική προσέγγιση, αναλόγως του αν ο έλεγχος αφορά σε γυναίκες ανεπτυγμένων ή αναπτυσσόμενων χωρών.

Τέλος, μια παραλλαγή στην εφαρμογή του HPV test είναι η λήψη του υλικού από τον κόλπο και τον τράχηλο να μην επιτελείται από τον ιατρό ή το παραϊατρικό προσωπικό (με τη

γυναίκα ευρισκόμενη υποχρεωτικά στη γυναικολογική καρέκλα του ιατρού), αλλά από την ίδια τη γυναίκα (σε δικό της χώρο). Τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα των σχετικών μελετών δείχνουν ποσοστά ευαισθησίας του αυτο-λαμβανόμενου HPV test παρεμφερή –αν όχι καλύτερα– αυτών του Pap test και συγκρίσιμα με αυτά του ετερο-λαμβανόμενου HPV test.

Η εφαρμογή του HPV test ως μεθόδου πληθυσμιακού ελέγχου (screening) είναι προς το παρόν υπό συζήτηση. Ορισμένες χώρες (π.χ. Ολλανδία) άρχισαν να εφαρμόζουν πιλοτικά προγράμματα βασισμένα στον έλεγχο του γυναικείου πληθυσμού με συνδυασμό Pap test και HPV test. Παρ' όλα αυτά υπάρχουν προς το παρόν αρκετά ερωτήματα ως προς την εφαρμογή του HPV test ως μεθόδου screening, τα οποία θα πρέπει να απαντηθούν στο προσεχές χρονικό διάστημα με τις αντίστοιχες προοπτικές μελέτες, πριν η νέα μέθοδος εδραιωθεί.

2. Το HPV test ως διαφοροδιαγνωστική μέθοδος σε γυναίκες με άτυπα ή αμφίβολα κυτταρολογικά ευρήματα.

Είναι γνωστό ότι αρκετές φορές τα ευρήματα της κυτταρολογικής κατά Παπανικολάου εξέτασης των κολποτραχηλικών επιχρισμάτων δεν επιτρέπουν ικανοποιητική εκτίμηση της αληθούς κατάστασης των κυττάρων και κατ' επέκταση της υπάρχουσας ή μη πιθανότητας να υπάρχει ήδη διηθητικός καρκίνος στον τράχηλο ή προδιηθητικές αλλοιώσεις.

Έχει υπολογισθεί ότι περισσότερες από 2 εκατομμύρια γυναίκες στις Η.Π.Α. ανά έτος λαμβάνουν αποτέλεσμα από τεστ Παπανικολάου όπου αναφέρονται «άτυπα πλακώδη κύτταρα μη διευκρινισμένης αιτιολογίας» (ASCUS). Αντίστοιχα, αρκετά μεγάλος είναι και ο αριθμός των γυναικών στο τεστ Παπανικολάου των οποίων διαπιστώνονται χαμηλού βαθμού αλλοιώσεις των κυττάρων του τραχηλικού επιθηλίου (LSIL, CIN I). Έχει υπολογισθεί ότι από όλες αυτές τις γυναίκες με τα παραπάνω ευρήματα ένα ποσοστό περίπου 10-15% είναι γυναίκες στις οποίες κατά τον χρόνο της διενέργειας του τεστ Παπανικολάου υπάρχει ήδη διηθητικός καρκίνος στον τράχηλο ή συνιθέστερα, μία υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή προκαρκινική αλλοίωση. Προκύπτει, λοιπόν το ερώτημα, πώς θα μπορέσουν να ανιχνευθούν και να διακριθούν αυτές οι «υψηλού κινδύνου» γυναίκες από τις άλλες, οι οποίες διατρέχουν «χαμηλό» ή και κανένα κίνδυνο.

Η διενέργεια κολποσκοπησης σε όλες τις γυναίκες με άτυπα ή αμφίβολα ευρήματα θα μπορούσε να λύσει αυτό το διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα. Αυτό όμως σε αρκετές χώρες με περιορισμένη ετοιμότητα διενέργειας κολποσκοπησης σε ευρεία κλίμακα λόγω ειδικών δομών εκπαίδευσης του ιατρικού προσωπικού, κυρίως όμως λόγω οικονομικών συσχετίσεων, δεν αποτελεί ρεαλιστική προοπτική. Από την άλλη πλευρά, η πρακτική της επανάληψης ενός test Pap με άτυπα ή αμφίβολα ευρήματα μετά 3-6 μήνες δεν είναι πάντα η πλέον δόκιμη μέθοδος (καθυστέρηση της διάγνωσης, ανάγκη επόμενης επίσκεψης, ψυχολογική επιβάρυνση, πιθανότητα μη επανεμφάνιση της ασθενούς). Η διενέργεια του HPV test (δηλ. η ανίχνευση αν υπάρχει μόλυνση του κυτταρικού υλικού από τον τράχηλο της μήτρας με έναν ή περισσότερους από τους ογκογόνους HPV-υποτύπους), και μάλιστα από το υλικό το οποίο λήφθηκε κατά την αρχική διενέργεια του τεστ Παπανικολάου, χωρίς να απαιτείται να επανέλθει η γυναίκα για νέα λήψη (σύμφωνα με τη νέα τεχνική της κυτταρολογίας «υγρής μορφής» [Liquid based cytology – LBC]), θεωρήθηκε ότι προσφέρει ουσιαστικές επί πλέον πληροφορίες, οι οποίες, απ' ό,τι φαίνεται, είναι καθοριστικές και ικανές να επιτρέψουν την επιθυμητή διάκριση σχεδόν όλων των «υψηλού κινδύνου» γυναικών από τις «χαμηλού κινδύνου» γυναίκες.

Πληθώρα μελετών ασχολήθηκε με τον έλεγχο του HPV testing ως μεθόδου διάκρισης των γυναικών, οι οποίες παρ' όλων ότι το Pap test δείχνει άτυπα ή αμφίβολα ευρήματα, αυτές στην πραγματικότητα έχουν υψηλού βαθμού αλλοίωση ή και διηθητικό καρκίνο. Οι περισσότερες μελέτες καταλήγουν θετικά υπέρ του HPV test και το τελικό συμπεράσματα της μεγαλύτερης πολυκεντρικής μελέτης του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των ΗΠΑ (“The ASCUS-LSIL Triage Study” [ALTS]) κατέδειξε καταλυτικά την υπεροχή του HPV test σε σύγκριση με την επανάληψη ενός ASCUS-Pap test σε 6 μήνες, ως προς την ανίχνευση γυναικών με υψηλού βαθμού αλλοίωση (ευαισθησία: 96,3% του HPV test προς 44,1% του επαναληπτικού Pap test). Η υπεροχή αυτή του HPV test συνοδεύτηκε βέβαια από μεγαλύτερο αριθμό γυναικών (HPV-θετικών), οι οποίες παραπέμφθηκαν προς κολποσκοπηση (56,1% και 6,9% μετά από επαναληπτικό Pap test), αλλά αυτό δεν είναι, τόσο σημαντικό όσο η αναγνώριση των γυναικών που ευρίσκονται σε κίνδυνο. Σε αντίθεση με τα παραπάνω αποτελέσματα, στην ίδια μελέτη η εξαρχής διενέργεια του HPV test, σε σύγκριση με την επανάληψη ενός LSIL-Pap test, δεν προσέφερε στατιστικά σημαντική βελτίωση, κυρίως λόγω υψηλών ποσοστών επιπολασμού της HPV μόλυνσης σε νεαρές ηλικίες.

Πρέπει, βέβαια, να τονισθεί ότι αρκετοί συγγραφείς σημειώνουν τις δυσκολίες σύγκρισης των σχετικών μελετών λόγω των υπάρχουσών διαφορών μεταξύ των τεχνικών λήψης και διεργασίας του κυτταρικού υλικού για τη διενέργεια του τεστ Παπανικολάου, καθώς και λόγω των διαφορών μεταξύ των χρησιμοποιούμενων συστημάτων ταξινόμησης των κυτταρολογικών ευρημάτων (Papanicolaou, Bethesda, CIN, κ.ά.).

3. Το HPV test ως μέθοδος παρακολούθησης ασθενών μετά από θεραπεία ενδοεπιθηλιακής ή αρχόμενης διηθητικής αλλοίωσης του τραχήλου

Η συνήθης πρακτική για την παρακολούθηση μιας ασθενούς, η οποία υποβλήθηκε σε θεραπεία ενδοεπιθηλιακής ή αρχόμενης διηθητικής αλλοίωσης του τραχήλου, ανεξάρτητα αν η θεραπευτική μέθοδος ήταν καταστροφική (π.χ. εξάχνωση με ακτίνες Laser, ηλεκτροδιαθερμική καυτηρίαση, κρυοπηξία) ή αφαιρετική του παθολογικού τμήματος του τραχήλου (π.χ. κωνοειδής εκτομή με νυστέρι, με ακτίνες Laser ή με διαθερμική αγκύλη υπίσυχνου ρεύματος [LLETZ]), είναι η διενέργεια κατά τακτά χρονικά διαστήματα τεστ Παπανικολάου (Pap test), κολποσκόπησης (είτε σε κάθε περίπτωση, δηλαδή ταυτόχρονα με την λήψη του Pap test, είτε μόνο στις περιπτώσεις που το Pap test παρουσιάζει εκ νέου μη φυσιολογικά ευρήματα), καθώς και ιστολογικής εξέτασης, σε ειδικές περιπτώσεις.

Με δεδομένη σήμερα τη γνώση ότι η αρχική αλλοίωση αυτή καθ' εαυτή είχε ως απαραίτητο αιτιολογικό παράγοντα τη μόλυνση από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων, θα μπορούσε κανείς να σκεφθεί ότι με την καταστροφή ή κυρίως με την αφαίρεση του παθολογικού επιθηλίου – ή και του διηθημένου στρώματος– πιθανόν απομακρύνεται και ο ιός από την περιοχή (με την προϋπόθεση, βέβαια, η αφαίρεση της βλάβης να είναι πλήρης, δηλαδή τα όρια του αφαιρεθέντος ιστικού τμήματος να είναι υγιή και να μην υπάρχει διήθηση αγγείων ή λεμφαγγείων του στρώματος).

Παρ' όλα τα δεδομένα ορισμένων μελετών που πραγματοποιήθηκαν τα προηγούμενα έτη, τελευταία αποτελέσματα αρκετών ερευνητών, οι οποίοι μελέτησαν την ύπαρξη του HPV DNA με PCR ή Hybride Capture II σε ασθενείς μετά από θεραπεία ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης του τραχήλου, συμφωνούν κατά το μάλλον ως προς το ότι οι αφαιρετικές –και όχι τόσο οι καταστροφικές, π.χ. κρυοπηξία–, μέθοδοι, όπως η κωνοειδής εκτομή με νυστέρι, με

Laser ή και με αγκύλη, έχουν ως αποτέλεσμα –όταν τα όρια είναι υγιή– την απαλλαγή (clearance) της ασθενούς από την HPV μόλυνση τρεις περίπου μήνες μετά την επέμβαση, απαλλαγή η οποία υποδηλώνεται με τη μη ανίχνευση πλέον του HPV DNA στην περιοχή του κόλπου και του τραχήλου. Αντίθετα, η επιμονή της θετικότητας του HPV test κατά την περίοδο της παρακολούθησης αυξάνει την πιθανότητα υποτροπής της νόσου, κατάστασης οφειλόμενης συνηθέστερα σε μη πλήρη αφαίρεση της βλάβης κατά την αρχική επέμβαση και λιγότερο σε νέα επαναλοίμωξη.

Έτσι, ένα θετικό HPV test τρεις μήνες μετά την επεμβατική θεραπεία είναι πλέον ενδεικτικό, δηλαδή ανιχνεύει με μεγαλύτερη ευαισθησία, μιας υπολειμματικής βλάβης ή μιας υποτροπής της βλάβης απ' ό,τι ένα Pap test με μη φυσιολογικά ευρήματα. Έτσι, τελευταία εμφανίζεται το HPV test ως μια νέα, ιδιαίτερα ευαίσθητη μέθοδος παρακολούθησης των γυναικών μετά τη θεραπεία ενδοεπιθηλιακής ή και αρχόμενης διηθητικής αλλοίωσης του τραχήλου, η οποία είτε σε συνδυασμό με το τεστ Παπανικολάου, είτε και μόνη της θα είναι σε θέση να ανιχνεύσει τις περιπτώσεις με παραμένονσα ή υποτροπιάζουσα νόσο. Αυτή προοπτική παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον και από την άποψη ότι η γυναίκα με αρνητικό HPV test μετά από προηγηθείσα θεραπεία ενός CIN δεν χρειάζεται να υποβάλλεται σε τόσο συχνό έλεγχο του τραχήλου, όπως τώρα συνηθίζεται, δηλαδή κάθε 3, 6, 9, 12 μήνες, αλλά ο έλεγχος αυτός μπορεί να επιτελείται με μεγαλύτερα μεσοδιαστήματα, δεδομένου ότι, όπως είναι γνωστό από τη φυσική ιστορία της HPV λοίμωξης και όπως ήδη αναφέρθηκε, η εξέλιξη μιας νέας μόλυνσης σε κλινικά σημαντική επιθηλιακή αλλοίωση απαιτεί κατά κανόνα χρονικό διάστημα αρκετών ετών (Θ. Αγοραστός).

3.3.6. Το σκεπτικό για την έναρξη του αρχικού προσυμπτωματικού ελέγχου του HPV στην ηλικία των 25 ετών

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας για την Κολποσκόπηση και την Τραχηλική Παθολογία (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology [ASCCP]) συνιστούν επαναλαμβανόμενη κυτταρολογική εξέταση 12 μήνες μετά το θετικό αποτέλεσμα κατά την προληπτική εξέταση για την ανίχνευση του ιού HPV σε γυναίκες ηλικίας 21-24 ετών, στις οποίες βρέθηκαν είτε άτυπα πλακώδη κύτταρα απροσδιότιστης σπουδαιότητας (ASCUS), είτε χαμηλού βαθμού πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις (LSIL).

Μία πολυκεντρική μελέτη διατομής διεξήχθει σε τρία ακαδημαϊκά νοσοκομεία στα οποία συμμετείχαν 40.847 γυναίκες από την Κορέα, που υποβλήθηκαν σε διαγνωστικούς ελέγχους για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας με κυτταρολογική εξέταση και HPV DNA test με ή χωρίς επακόλουθες κολποσκοπικές βιοψίες μεταξύ Ιανουαρίου 2007 και Δεκεμβρίου 2013. Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η επικύρωση ενός αλγορίθμου σε αυτές τις γυναίκες, με ASCUS ή LSIL.

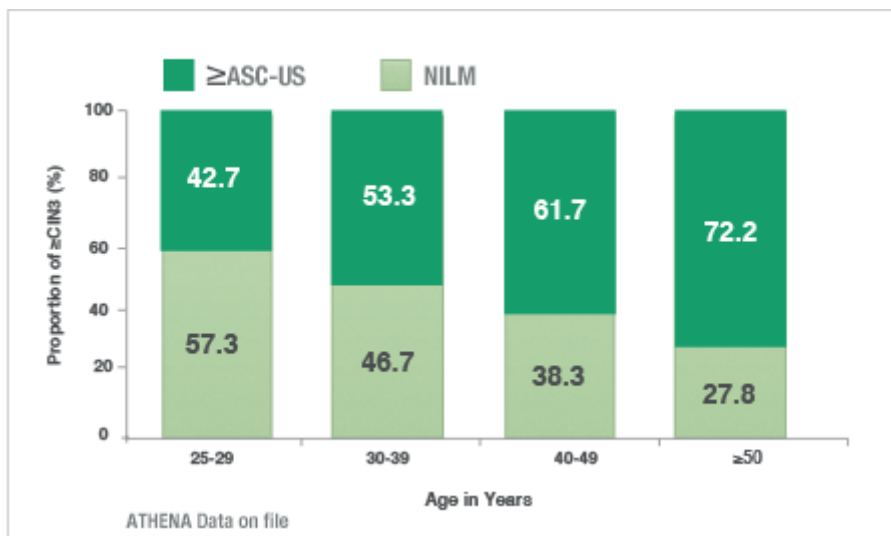
Από ένα σύνολο 3.193 γυναικών με διαθέσιμα δεδομένα ιστοπαθολογίας, 672 γυναίκες με ASCUS και 758 με LSIL ήταν HPV-θετικά.

- i. Μεταξύ των γυναικών που πάσχουν από HPV με ASCUS, 38,5% των γυναικών ηλικίας 21-24 ετών είχαν \geq CIN2, σε σύγκριση με 20,8% των γυναικών ηλικίας 30-65 ετών και 21,1% των συνολικών γυναικών.
- ii. Μεταξύ των γυναικών που είχαν θετικά αποτελέσματα HPV με LSIL, 25,8% ηλικίας 21-24 ετών είχε \geq CIN2, συγκριτικά με 21,2% των γυναικών ηλικίας 30-65 ετών και 21,9% των συνολικών γυναικών.
- iii. Σε γυναίκες με θετικό HPV με ASCUS ή LSIL ηλικίας κάτω των 25 ετών, ο επιπολασμός των βλαβών που αντιστοιχούν σε \geq CIN2 ήταν 34,5%, ποσοστό σημαντικά υψηλότερο από αυτό το 21,2% των γυναικών ηλικίας άνω των 25 ετών.

Ο κίνδυνος βλάβης \geq CIN2 σε HPV θετικές γυναίκες ηλικίας 21-24 ετών με ASCUS ή LSIL δεν ήταν χαμηλότερος από αυτόν στις μεγαλύτερες ηλικιακά γυναίκες. Κρίνεται πως θα πρέπει να διενεργείται κολποσκοπική εξέταση για τη διαχείριση των νεαρών γυναικών με θετικό HPV με ASCUS ή LSIL (Diagn. Cytopathol. 2016;44:959–963. © 2016 Wiley Periodicals, Inc).

Τα ευρήματα σε αυτές τις μελέτες αλλά και σε άλλες σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης της νόσου του τραχήλου της μήτρας στην ηλικιακή 25-29 και την υψηλότερη ευαισθησία (ιδιαίτερα καλύτερη NPV) του HPV DNA test σε σύγκριση με το τεστ Παπανικολάου, ήταν οι δύο βασικοί παράγοντες που οδήγησαν στην έγκριση του FDA τον Απρίλιο του 2014 μιας δοκιμασίας HPV με βάση την ανίχνευση του DNA (με γονότυπο HPV 16/18) για πρωτοβάθμια προληπτική εξέταση για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σε γυναίκες ηλικίας 25 ετών και άνω.

Ένας άλλος παράγοντας που επηρέασε την απόφαση της FDA να εγκρίνει ως το κατώτερο όριο της ηλικιακής κλίμακας για τη χρήση του HPV DNA test για τον αρχικό προληπτικό έλεγχο τα 25 έτη, ήταν η πτωχή ευαισθησία και η αρνητική προγνωστική αξία της κυτταρολογίας Παπανικολάου, ιδιαίτερα στην ηλικιακή ομάδα 25-29 ετών. Στη μελέτη ATHENA, το 57,3% των γυναικών ηλικίας μεταξύ 25 και 29 ετών, με \geq CIN3, στάδια τα οποία είναι απίθανο να υποτροπιάσουν, είχε αρνητική κυτταρολογία (NILM) (πίνακας 10) (Roche Diagnostics Corp.,2016).



πίνακας 10: Ποσοστό γυναικών με φυσιολογική κυτταρολογική διάγνωση (NILM) που διαγνώστηκε τελικά με \geq CIN3, κατά ηλικιακή ομάδα. . Πηγή: <https://www.hpv16and18.com>

Εφόσον η κυτταρολογική εξέταση δεν παράγει αξιόπιστα αποτελέσματα, στους κλινικούς γεννήθηκε το ερώτημα για το πώς θα εξετάζουν, κατά τον προληπτικό έλεγχο, με ακρίβεια τα άτομα που κινδυνεύουν να αναπτύξουν υψηλού βαθμού κακοήθεις τραχηλικές βλάβες (\geq CIN3), ιδιαίτερα στην ηλικιακή ομάδα μεταξύ 25-29 ετών. Σε αντίθεση με το χαμηλό NPV της κυτταρολογικής εξέτασης, τα δεδομένα από την έρευνα ATHENA αποκάλυψαν ότι μία γυναίκα με αρνητικό αποτέλεσμα στο HPV DNA test, το οποίο θα έχει πραγματοποιηθεί μόνο του, έχει λιγότερο από το μισό του κινδύνου ανάπτυξης \geq CIN3 μέσα στα επόμενα τρία χρόνια, από ότι μία γυναίκα με αρνητικό τεστ Παπανικολάου, το οποίο έχει πραγματοποιηθεί μόνο του.

Αν και η κυτταρολογία κατά Παπανικολάου προσφέρει υψηλή εξειδίκευση, η έλλειψη ευαισθησίας της μειώνει την ικανότητά της να αποδίδει καλά σαν πρωτογενή προληπτική εξέταση σε σύγκριση με τον έλεγχο με το HPV test. Οι εξετάσεις Παπανικολάου δεν

ανισχνεύουν το 50% των προκαρκινικών αλλοιώσεων σε κάθε γύρο προληπτικού ελέγχου (Cuzick J, et al. 2006), απαιτώντας συχνές επαναλήψεις. Ο έλεγχος με HPV DNA test προσφέρει πολύ μεγαλύτερη ευαισθησία, τυπικά μεγαλύτερη από 90% (Katki et al., 2011; Cuzick J, et al., 2006; Whitlock EP, et al., 2011). Τα πρωτόκολλα ελέγχου της νόσου συνήθως κατατάσσουν την πιο ευαίσθητη δοκιμασία ως δοκιμασία πρώτης γραμμής προληπτικού ελέγχου και μία πιο ειδική δοκιμασία για την ταξινόμηση των μη φυσιολογικών αποτελεσμάτων.

3.4. Νέες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τον αρχικό διαγνωστικό προσυμπτωματικό έλεγχο για τον ιό HPV

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η ανάγκη για μία κοινή αντιμετώπιση των γυναικών από την παγκόσμια ιατρική κοινότητα, κατά τον προληπτικό έλεγχο, και την μετέπειτα διαχείρισή τους ανάλογα με τα αποτελέσματα, οδήγησε στην έκδοση νέων κατευθυντήριων οδηγιών.

Τον Ιανουάριο του 2016, το Αμερικάνικο Κολέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (American College of Obstetricians and Gynecologists -ACOG) δημοσίευσε το Practice Bulletin 157, το οποίο υποστηρίζει τον πρωτογενή προσυμπτωματικό έλεγχο για τον ιό HPV ως εναλλακτική λύση στις τρέχουσες μεθόδους ανίχνευσης του καρκίνου με βάση κυτταρολογικές μεθόδους σε γυναίκες 25 ετών και άνω. Το ενημερωτικό δελτίο του ACOG ενισχύει την προσωρινή καθοδήγηση που εξέδωσε το 2015 η Εταιρεία Γυναικολογικής Ογκολογίας (Society of Gynecologic Oncology -SGO) και η Αμερικανική Εταιρεία για την Κολποσκόπηση και την Τραχηλική Παθολογία (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology -ASCCP).

Η SGO, η ASCCP, με εισήγηση εκπροσώπων πέντε άλλων αμερικανικών εθνικών ιατρικών οργανισμών των ΗΠΑ (ACOG, ACS, ASCP, ASC, CAP) εξέδωσαν μία προσωρινή έκθεση με κατευθυντήριες οδηγίες, εφόσον η Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (U.S. Food and Drug Administration -FDA) ενέκρινε το HPV DNA test ως πρωταρχική ενέργεια για τον έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Αυτή η νέα καθοδήγηση είναι συμπληρωματική των υφιστάμενων κατευθυντήριων γραμμών του 2012 και αφορά συγκεκριμένα την εφαρμογή της δοκιμασίας HPV στον αρχικό έλεγχο.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν:

- i. Ο πρωτογενής έλεγχος με HPV DNA test των γυναικών μπορεί να ξεκινήσει στην ηλικία των 25 ετών.
- ii. Οι γυναίκες με αρνητικό αρχικό αποτέλεσμα της εξέτασης με HPV test δεν θα πρέπει να επανεξετάζονται για τουλάχιστον τρία χρόνια. Αυτό είναι το ίδιο διάστημα διαλογής που συνιστάται σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες και για ένα φυσιολογικό αποτέλεσμα κυτταρολογικής εξέτασης.
- iii. Ένα θετικό HPV DNA test για τον HPV 16 ή 18, θα πρέπει να ακολουθείται από κολποσκόπηση.
- iv. Μία εξέταση που θα είναι θετική για τύπους HPV διαφορετικούς από τον τύπο 16 ή τον 18, θα πρέπει να ακολουθείται από δοκιμασία κατά Παπανικολάου.

Οι οδηγίες του ACOG υποστηρίζουν την ταυτόχρονη εφαρμογή του συνδυασμού HPV DNA test και test Pap (co-testing) και τον προσδιορισμό του γονότυπου για τους τύπους 16 και 18 του HPV.

Επίσης, το ACOG σχετικά με το co-testing και τον προσδιορισμό του γονότυπου υποστηρίζει ότι:

α) Η χρήση του συνδυασμού κυτταρολογίας κατά Παπανικολάου και του HPV DNA test είναι η προτιμώμενη μέθοδος ανίχνευσης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας για γυναίκες ηλικίας 30-65 ετών. Κάθε γυναίκα που χαρακτηρίζεται ως χαμηλής επικινδυνότητας ηλικίας 30-65 ετών, η οποία λαμβάνει αρνητικά αποτελέσματα τόσο για τον κυτταρολογικό έλεγχο Παπανικολάου όσο και για τον έλεγχο με HPV DNA, θα πρέπει να επανεξεταστεί σε 5 χρόνια.

β) Η άμεση δοκιμασία HPV για την ειδική γονοτύπιση του τύπου HPV 16 μόνο του ή των HPV 16 και 18 μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως επιπρόσθετος έλεγχος σε γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του test Pap, αλλά θετικό HPV test, με δοκιμασία ανάλυσης για 13 ή 14 τύπους υψηλού κινδύνου. Κατά συνέπεια:

- i. Οι γυναίκες που θα ανιχνευτούν με θετικά αποτελέσματα για τον τύπο HPV 16 ή για HPV16 /18 θα πρέπει να παραπέμπονται απευθείας για κολποσκόπηση.
- ii. Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα για τον HPV 16 ή για HPV16 /18 θα πρέπει να υποβάλλονται ξανά σε δοκιμή μετά από 12 μήνες (ACOG,2012).

Συνοπτική παράθεση οδηγιών ACOG:

Επομένως, παρουσιάζεται μία συνοπτική παρουσίαση των οδηγιών του ACOG. Οι ακόλουθες συστάσεις βασίζονται σε αξιόπιστα και συνεπή επιστημονικά στοιχεία (ACOG, 2012) :

- i. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας θα πρέπει να ξεκινάει στην ηλικία των 21 ετών.
- ii. Ο κυτταρολογικός έλεγχος κατά Παπανικολάου συνιστάται να πραγματοποιείται κάθε 3 χρόνια για γυναίκες ηλικίας μεταξύ 21 και 29 ετών.
- iii. Για τις γυναίκες ηλικίας 30 έως 65 ετών προτιμάται η ταυτόχρονη εξέταση του τραχήλου της μήτρας με κυτταρολογικό έλεγχο και HPV DNA test, τα οποία θα πρέπει να πραγματοποιούνται κάθε 5 χρόνια. Επίσης, για τις γυναίκες της συγκεκριμένης ηλικιακής ομάδας, είναι αποδεκτή και η εξέταση με κυτταρολογικές εξετάσεις κάθε 3 χρόνια.
- iv. Τόσο η κυτταρολογία υγρής φάσης όσο και οι συμβατικές μέθοδοι κυτταρολογίας Παπανικολάου είναι αποδεκτές για τον προληπτικό έλεγχο.
- v. Σε γυναίκες που έγινε ολική υστερεκτομή και δεν εμφάνισαν ποτέ δυσπλασία CIN2 ή υψηλότερου βαθμού, η συστηματική εξέταση κυτταρολογικού ελέγχου και η εξέταση με HPV test θα πρέπει να διακοπεί και να μην πραγματοποιηθεί ξανά για οποιονδήποτε λόγο.
- vi. Σε γυναίκες με ιστορικό καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, με λοίμωξη από τον ιό HIV, που έχουν ανοσοκατασταλθεί ή έχουν εκτεθεί σε ενδομήτρια διαιθυλοστιλβεστρόλη δεν πρέπει να ακολουθούνται οι κατευθυντήριες οδηγίες ρουτίνας.
- vii. Η εξέταση με οποιαδήποτε μέθοδο θα πρέπει να διακόπτεται μετά την ηλικία των 65 ετών σε γυναίκες με στοιχεία επαρκών αρνητικών αποτελεσμάτων προηγούμενου διαγνωστικού ελέγχου και χωρίς ιστορικό τραχηλικής δυσπλασίας CIN2 ή υψηλότερου βαθμού. Τα επαρκή αρνητικά αποτελέσματα προηγούμενου προσυμπτωματικού ελέγχου ορίζονται ως τρία διαδοχικά αρνητικά αποτελέσματα κυτταρολογικών εξετάσεων ή δύο διαδοχικά αρνητικά αποτελέσματα co-testing εντός των τελευταίων δέκα ετών, με την πιο πρόσφατη εξέταση να πραγματοποιήθηκε μέσα στα τελευταία πέντε χρόνια.

3.5. Συνδυασμός εξέτασης με test Pap και HPV DNA test (co-testing) και γονοτύπιση των τύπων HPV σε γυναίκες ηλικίας 30-65 ετών

Από πολλούς ιατρικούς οργανισμούς των ΗΠΑ υποστηρίζεται πως η εφαρμογή του co-testing είναι προτιμότερη από τη χρήση μόνο μιας εξέτασης Παπανικολάου, για γυναίκες ηλικίας 30-65 ετών (Saslow D et al.,2012)..

Τον Μάρτιο του 2012, οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη και την έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας εκδόθηκαν από κοινού από την Αμερικανική Εταιρεία Καρκίνου (American Cancer Society [ACS]), την Αμερικανική Εταιρεία Κολποσκόπησης και Παθολογίας του Τραχήλου (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology [ASCCP]) και την Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Παθολογίας (American Society for Clinical Pathology [ASCP]).

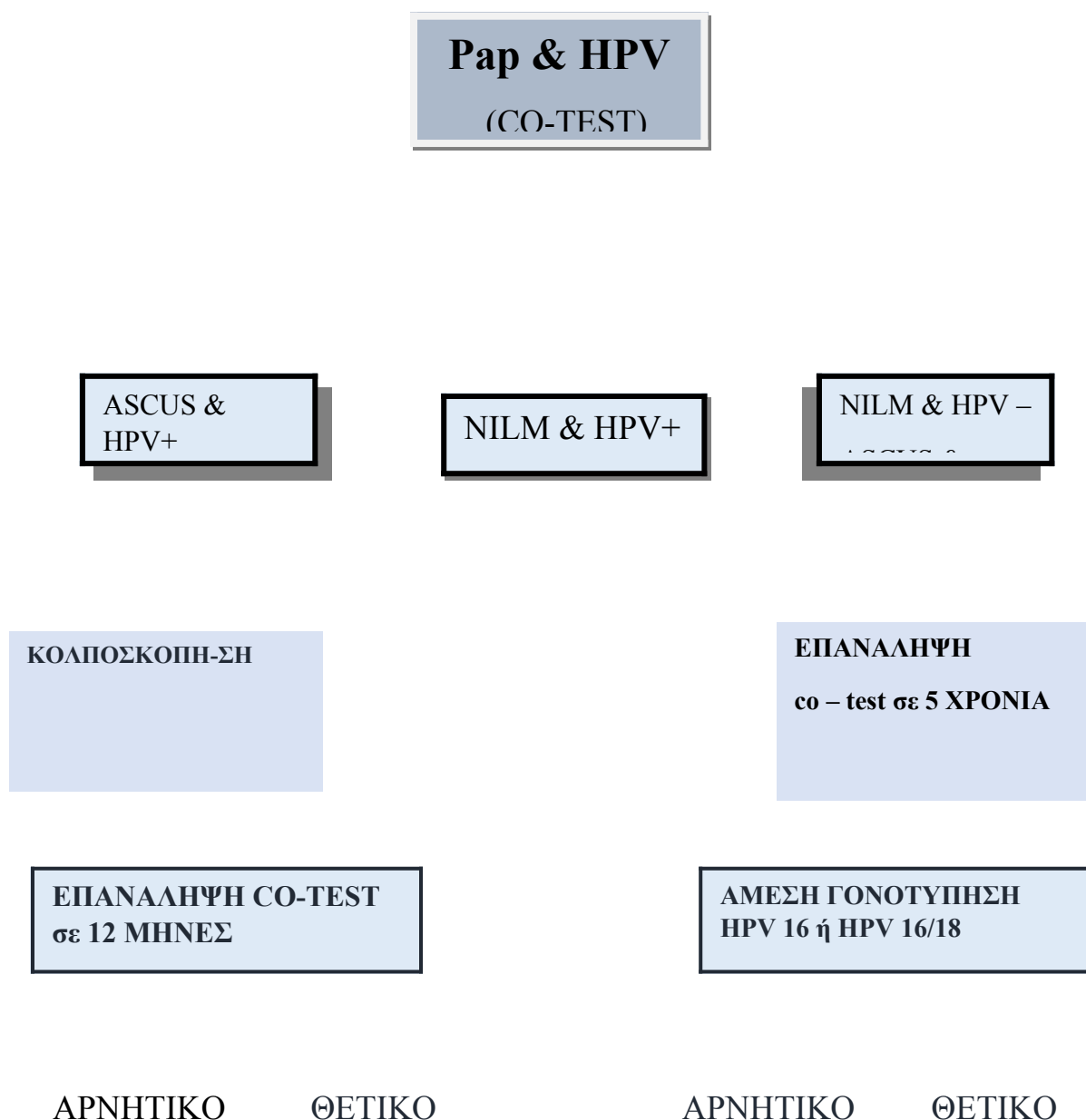
Με τη χρήση του τεστ του ανθρώπινου θηλώματος (HPV DNA test), μαζί με τη δοκιμασία κατά Παπανικολάου (co-testing) είναι προτιμότερη από τη χρήση μόνο ενός test Pap για τις γυναίκες ηλικίας 30-65 ετών. Η σύσταση για ταυτόχρονη εφαρμογή αυτών των δύο μεθόδων βασίζεται σε στοιχεία που δείχνουν ότι η προσθήκη μιας εξέτασης HPV στην κυτταρολογία αυξάνει την ανίχνευση των προκαρκινικών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας και μειώνει το ποσοστό διηθητικού καρκίνου του τραχήλου, σε σύγκριση με τη χρήση μίας μεμονωμένης εξέτασης Παπανικολάου.

3.5.1. Ο ατομικός προσδιορισμός γονότυπου για τον HPV 16 ή για HPV 16 και 18 συνιστάται ως επιλογή για τις γυναίκες με θετικό HPV για τύπους υψηλού κινδύνου (hrHPV+) και με φυσιολογική κυτταρολογία

Επιπλέον, σήμερα συνιστάται να επιτρεπεται η χρήση μεμονωμένης γονοτύπισης για HPV 16 ή HPV 16 και 18, όταν οι γυναίκες έχουν αρνητική κυτταρολογική εξέταση (Pap test), αλλά έχουν θετικά αποτελέσματα σε μία δοκιμή για συγκεκριμένους τύπους HPV υψηλού κινδύνου. Ως εναλλακτική λύση για τη διαχείριση αυτών των ασθενών, οι κατευθυντήριες γραμμές εξακολουθούν να προσφέρουν τη δυνατότητα επανάληψης των εξετάσεων Pap και HPV σε διάστημα ενός έτους (σχήμα 2). Η έρευνα ATHENA, η μεθοδολογία και τα αποτελέσματα της οποίας αναφέρθηκαμ προηγουμένως, χαρακτηρίζεται ως ορόσημο από τις

επαγγελματικές οργανώσεις, ως μία κεντρική μελέτη που παρέχει τα στοιχεία για τη διαφορετική διαχείριση των ασθενών με βάση την γονοτύπωση του DNA των τύπων HPV 16 και 18.

Co-testing HPV test και test Pap και γονοτύπωση του HPV σε γυναίκες ηλικίας 30-65 ετών.



Επανάληψη
Co-Test σε 5
χρόνια

Κολποσκόπηση

Επανάληψη
Co-Test σε 12
μήνες

Κολποσκόπηση

Σχήμα 2: co-testing HPV και κυτταρολογίας, και γονοτύπηση του HPV σε γυναίκες ηλικίας 30-65 ετών. (ACS, ASCCP, ASCP, 2012).

3.5.2. Περίληψη των συστάσεων για τον έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας(πίνακας 11)

ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ	ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ	ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ	ΣΧΟΛΙΑ
< 21 ετών	Να μην γίνεται προσυμπτωματικός έλεγχος		Ο έλεγχος HPV δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την εξέταση ή τη διαχείριση του ASC-US σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.
21-29 ετών	Χρήση κυτταρολογικής εξέτασης κάθε 3 χρόνια	Σε HPV-θετικό, ASC-US ή κυτταρολογική εξέταση του LSIL ή πιο σοβαρή δυσπλασία: ανατρέξτε στις οδηγίες ASCCP	Ο έλεγχος με HPV test δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για προληπτικό έλεγχο σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.
30-65 ετών	«co-testing» (HPV test και κυτταρολογική εξέταση) κάθε 5 χρόνια (συνιστόμενος έλεγχος)	Test Pap -αρνητικό ή HPV-αρνητικό ή ASC-US : επανεξέταση με κυτταρολογία σε 3 χρόνια HPV-θετικό ASC-US ή κυτταρολογική εξέταση του LSIL ή πιο σοβαρή δυσπλασία: ανατρέξτε στις οδηγίες ASCCP HPV test- Θετικό και Pap test- αρνητικό: Επιλογή 1: επανέλεγχος σε 12 μήνες με co-testing Επιλογή 2: Έλεγχος για γονότυπους HPV 16 ή HPV 16/18, εάν είναι HPV 16 ή HPV 16/18 θετικοί: παραπομπή για κολποσκόπηση. εάν το HPV 16 ή το HPV 16/18 είναι αρνητικό: επανέλεγχος σε 12 μήνες με co-testing	Ο έλεγχος μόνο με HPV DNA test δεν συνιστάται για τις περισσότερες κλινικές ρυθμίσεις

			Co –test αρνητικό, ή HPV-αρνητικό ή ASCUS: επανέλεγχος με co-test σε 5 χρόνια	
30- 65 ετών	Μόνο κυτταρολογική εξέταση κάθε 3 χρόνια (αποδεκτός έλεγχος)		HPV-θετικό ASC-US ή κυτταρολογική εξέταση του LSIL ή πιο σοβαρή δυσπλασία: ανατρέξτε στις οδηγίες ASCCP Κυτταρολογική εξέταση-αρνητική ή HPV-αρνητικό ή ASC-US: επανεξέταση με κυτταρολογία σε 3 χρόνια	Ο έλεγχος μόνο με HPV DNA test δεν συνιστάται για τις περισσότερες κλινικές ρυθμίσεις
>65 ετών	Καμία εξέταση προσυμπτωματικού ελέγχου μετά από επαρκή αρνητικά προγενέστερα αποτελέσματα			Οι γυναίκες με ιστορικό CIN2 ή πιο σοβαρή διάγνωση θα πρέπει να συνεχίσουν τη συστηματική εξέταση για τουλάχιστον 20 χρόνια.
Μετά από υστερεκτομή	Καμία εξέταση προσυμπτωματικού ελέγχου			Ισχύει για γυναίκες χωρίς τράχηλο και χωρίς ιστορικό CIN2 ή με πιο σοβαρή διάγνωση τα τελευταία 20 χρόνια καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.
Γυναίκες εμβολιασμένες για τον ιό HPV	Να ακολουθούνται οι κατάλληλες συστάσεις ανάλογα με την ηλικία (ίδιες με τις μη εμβολιασμένες γυναίκες)			

Πίνακας 11: Περίληψη των συστάσεων για τον έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας .

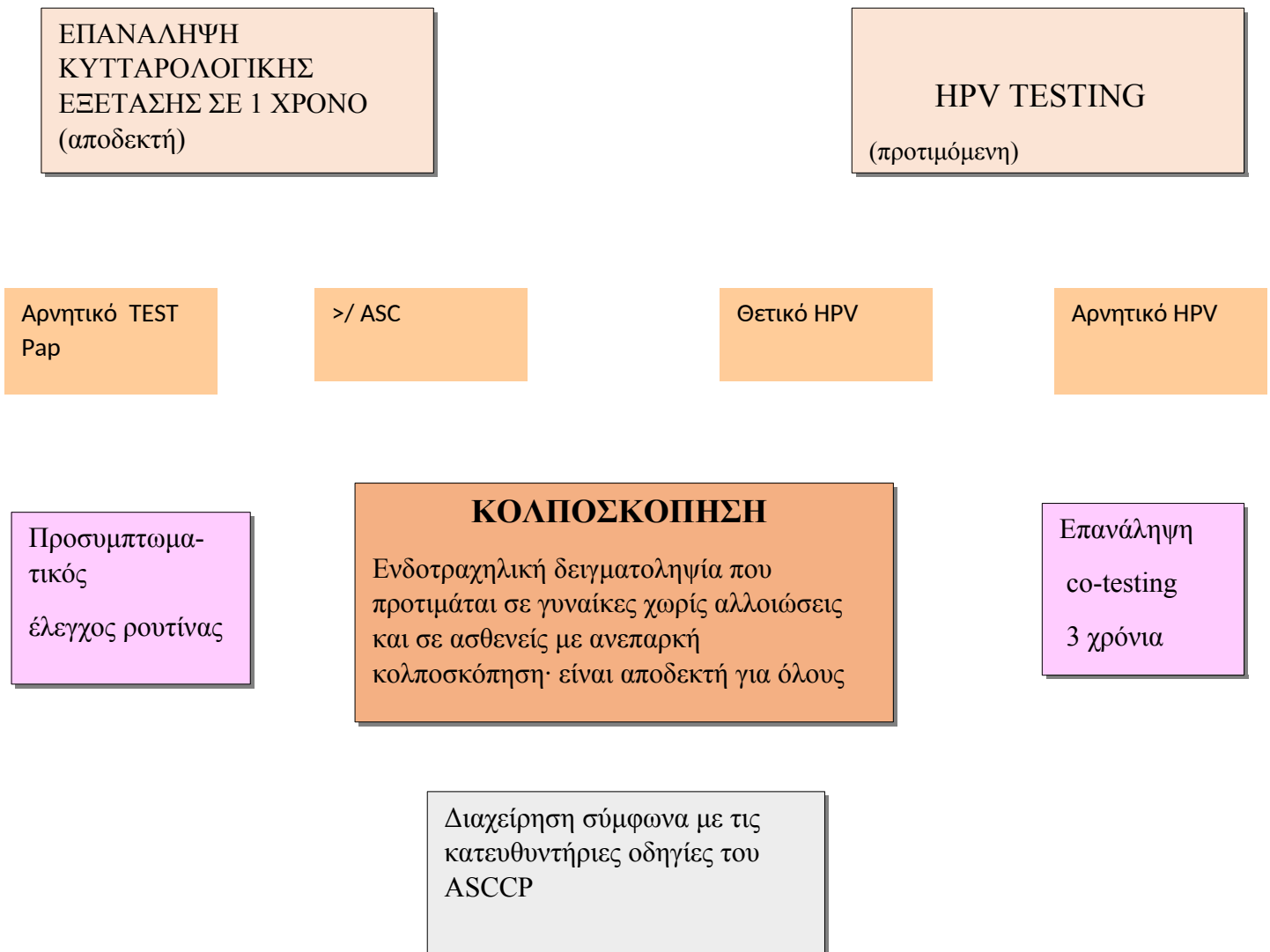
(Saslow D et al.,2012) (ASCCP,ASCP,ACS, 2012).

Οι νέες επικαιροποιημένες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση γυναικών με μη φυσιολογικά αποτελέσματα εξετάσεων κατά την ανίχνευση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και των προκαρκινικών αλλοιώσεών του, δημοσιεύτηκαν το 2013 από το ASCCP. Η επικαιροποίηση αυτή, έγινε με σκοπό την ανανέωση των προηγούμενων κατευθυντήριων οδηγιών, ειδικά υπό το πρίσμα των νέων δεδομένων στην προσυμπτωματική εξέταση, που έχουν προκύψει έπειτα από ταυτόχρονη εξέταση με κυτταρολογία και HPV DNA test (co-testing), σε διαστήματα 5 ετών για γυναίκες ηλικίας 30-65 ετών. Παρακάτω, φαίνεται ο προτεινόμενος τρόπος διαχείρισης των γυναικών με παθολογικά ευρήματα στις εξετάσεις ανίχνευσης, ανάλογα με τον τύπο και τον βαθμό δυσπλασίας που παρουσίασαν.

A. Διαχείριση γυναικών με ASC-US (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance [Άτυπα πλακώδη κύτταρα απροσδιόριστης σημασίας]) στην κυτταρολογία:

- i. Προτιμάται η εξέταση με Reflex HPV. Για γυναίκες με αρνητικό HPV ASC-US (είτε από αντανακλαστικό έλεγχο με HPV test είτε από Co-testing), συνιστάται επαναληπτική εξέταση με Co-testing σε 3 χρόνια. Για τις γυναίκες με θετικό HPV ASC-US (είτε από αντανακλαστικό έλεγχο με HPV test είτε από Co-testing), συνιστάται κολποσκόπηση.
- ii. Η επαναλαμβανόμενη κυτταρολογική εξέταση σε 1 έτος θεωρείται αποδεκτή (σχήμα 3) (L. Stewart Massad et al,2012).

Διαχείριση γυναικών με ASC-US στην κυτταρολογία (ASCCP, 2012)



Σχήμα 3: διαχείριση γυναικών με άτυπα πλακώδη κύτταρα απροσδιόριτης σημασίας στην κυτταρολογία . (ASCCP, 2013) (L. Stewart Massad, et al, 2012).

B. Διαχείριση γυναικών ηλικίας 30 ετών και άνω που παρουσιάζουν αρνητική κυτταρολογική εξέταση, αλλά θετικό HPV DNA test:

- i. Μία επιλογή είναι η γονοτύπιση του HPV. Εάν οι εξετάσεις HPV 16 ή HPV 18 είναι θετικές, τότε συνιστάται κολποσκόπηση. Εάν οι εξετάσεις αυτές είναι αρνητικές, τότε συνιστάται επαναληπτικό co-testing σε 1 χρόνο.
- ii. Το επαναληπτικό co-testing σε 1 έτος, είναι επίσης αποδεκτή επιλογή. Κατά την επαναληπτική αυτή εξέταση μετά από 1 χρόνο, εάν το HPV DNA test είναι θετικό ή το test Pap δείξει αποτέλεσμα ASC-US ή μεγαλύτερου βαθμού δυσπλασία των κυττάρων του τραχήλου, τότε συνιστάται κολποσκόπηση. Αν όμως, από το αποτέλεσμα της εξέτασης υπάρχει αρνητικό αποτέλεσμα για το test Pap αλλά και για το HPV test, τότε συνιστάται επαναληπτικό co-testing σε 3 χρόνια (σχήμα 4).

Οι κατευθυντήριες οδηγίες τονίζουν επίσης, ότι οι γυναίκες με HPV 16 διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο εμφάνισης αλλοιώσεων υψηλού βαθμού , δηλαδή CIN3 ακόμα και μεγαλύτερου. Ο τύπος HPV 18 αξίζει ιδιαίτερης προσοχής λόγω της συσχέτισής του με τα αδενοκαρκινώματα του τραχήλου της μήτρας, η ανίχνευση των οποίων είναι λιγότερο αποτελεσματική με την μέθοδο της κυτταρολογίας, σε σχέση με την ανίχνευση των πλακώδων καρκίνων (L. Stewart Massad, et al.,2012).

Διαχείριση γυναικών ηλικίας 30 ετών και άνω, με Pap tets(-) και HPV test (+)

Διαχείριση σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ASCCP.

Επανάληψη του Co-test σε 1 χρόνο
(αποδεκτό)

Γονοτύπηση του dna του HPV
(αποδεκτό)

Pap test (-)
&
HPV test (-)

>/ ASC
Ή
HPV test (+)

Θετικό για
τους
τύπους HPV
16 ή 18

Αρνητικό
για τους
τύπους HPV
16 ή 18

Επανάληψη co-test σε 3 χρόνια

ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΗΣΗ

Επανάληψη co-test σε 1 χρόνο

Διαχείριση σύμφωνα με τις
κατευθυντήριες οδηγίες του ASCCP

Σχήμα 4: Διαχείριση γυναικών ηλικίας 30 ετών και άνω, με Pap tets(-) και HPV test (+) (ASCCP, 2013) (L. Stewart Massad, et al, 2012).

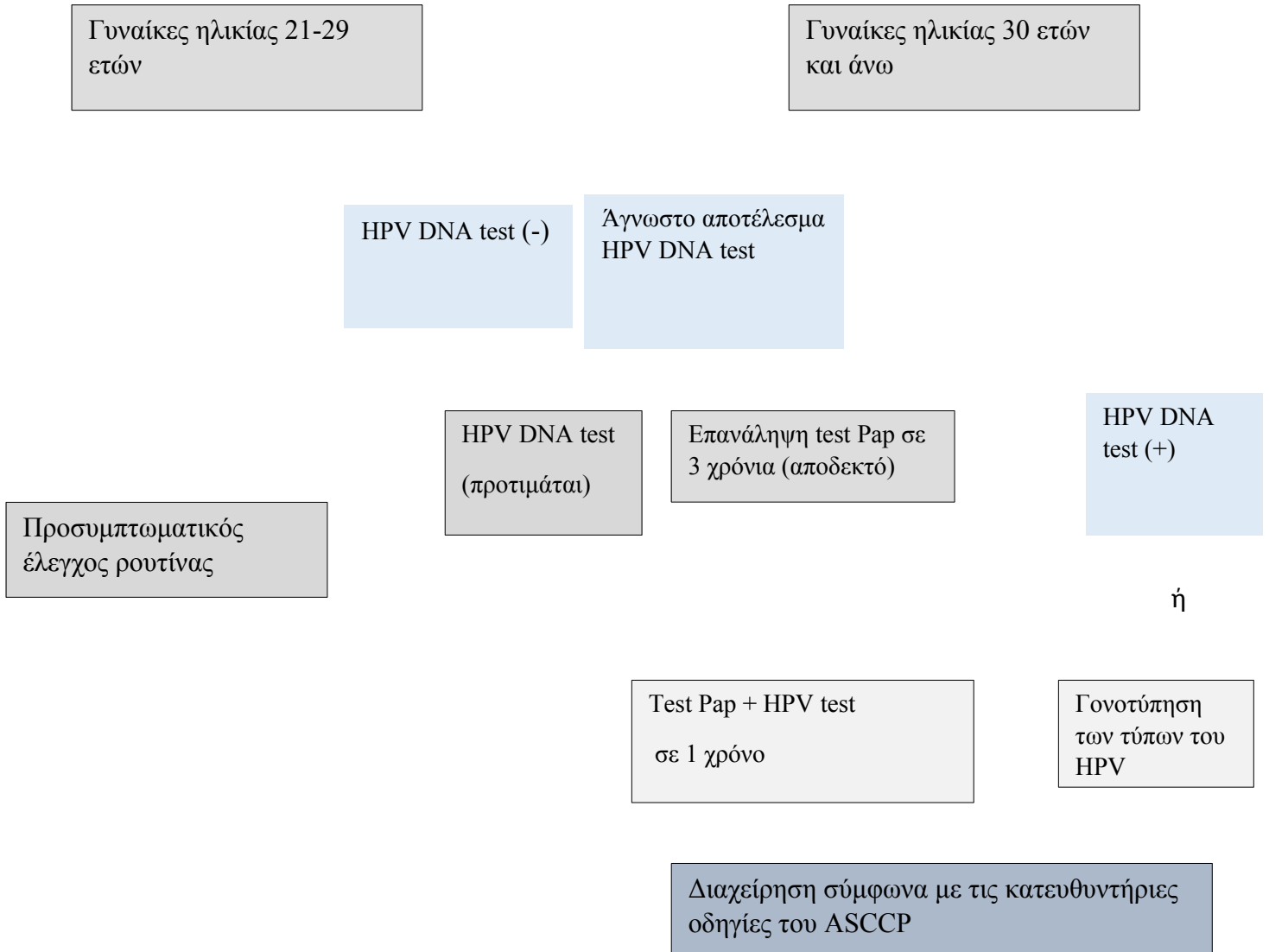
Γ. Διαχείριση γυναικών με κύτταρα NILM (Negative for Intraepithelial Lesion of Malignancy [Αρνητικά για κακοήθη ενδοεπιθηλιακή βλάβη]).

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, όταν τα αποτελέσματα της κυτταρολογικής εξέτασης παρουσιάσουν αποτέλεσμα NILM, δηλαδή τα τραχηλικά κύτταρα είναι αρνητικά για κακοήθη ενδοεπιθηλιακή βλάβη, αλλά με απουσία ή ανεπαρκή EC/TZ, τότε προτείνεται:

- i. Για τις γυναίκες ηλικίας 21-29 ετών με αρνητικό αποτέλεσμα κυτταρολογίας και απουσία ή ανεπαρκή EC/TZ, συνίσταται συστηματική παρακολούθηση.
- ii. Για τις γυναίκες ηλικίας 30 ετών και άνω, με αρνητικό αποτέλεσμα στο τεστ Παπανικολάου και με απουσία ή ανεπαρκή EC/TZ και χωρίς ή με άγνωστο αποτέλεσμα από εξέταση με HPV DNA test, τότε προτείνεται η εξέταση με HPV DNA test.
 - a) Εάν το αποτέλεσμα από το HPVtest είναι αρνητικό, τότε συστήνεται η επιστροφή στον συστηματικό προτεινόμενο προσυμπτωματικό έλεγχο. Αν όμως το αποτέλεσμα είναι θετικό, τότε είναι αποδεκτή η επανάληψη και των δύο εξετάσεων σε 1 χρόνο.
 - b) Η γονοτύπιση είναι επίσης αποδεκτή. Εάν υπάρχει τύπος HPV 16 ή HPV 18, συνίσταται κολποσκόπηση. Εάν δεν υπάρχουν αυτοί οι τύποι υψηλού κινδύνου, τότε προτείνεται επαναληπτικό co-testing σε 12 μήνες

Η επανάληψη της εξέτασης κατά Παπανικολάου σε 3 χρόνια είναι αποδεκτή εάν δεν πραγματοποιηθεί έλεγχος με HPV test (σχήμα 5) (ASCCP, 2013; L. Stewart Massad, et al, 2012).

Διαχείριση γυναικών με κύτταρα NILM και απουσία ή ανεπαρκή EC/TZ.



Σχήμα 5: Διαχείριση γυναικών με κύτταρα NILM και απουσία ή ανεπαρκή EC/TZ (ASCCP, 2013; L. Stewart Massad, et al, 2012).

3.5.3. Επιπρόσθετες βασικές εκτιμήσεις από τις κατευθυντήριες οδηγίες

Παρακάτω, παρατείνονται συμβουλές σχετικά με τη χρήση δοκιμασιών, οι οποίες δεν έχουν επικυρωθεί κλινικά.(Stoler MH, et al., 2007; Meijer C, et al., 2009).

Σύμφωνα με τους συγκεκριμένους οργανισμούς των ΗΠΑ, οι γυναίκες δεν πρέπει να εξετάζονται σε ετήσια βάση σε οποιαδήποτε ηλικία με οποιαδήποτε μέθοδο προσυμπτωματικού ελέγχου. Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν/ προειδοποιούν:

- i. Κατά της χρήσης των Εργαστηριακών Αναπτυξιακών Δοκιμών για τον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.
- ii. Οι κατευθυντήριες οδηγίες αναπτύχθηκαν με βάση δοκιμές HPV που χρησιμοποιήθηκαν υποστηρίζονται με αποδεικτικά στοιχεία.

Οι οδηγίες δεν είναι δυνατόν να αναμένεται να λειτουργούν όπως έχουν σχεδιαστεί (δηλαδή, να εξισορροπούν τα οφέλη και τις βλάβες) όταν χρησιμοποιούν HPV δοκιμές με διαφορετικά χαρακτηριστικά απόδοσης.

Στις κατευθυντήριες οδηγίες, ο HPV αναφέρεται μόνο σε υψηλού κινδύνου τύπους του ιού HPV.

- i. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται άλλοι τύποι του HPV για τον έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.
- ii. Ο έλεγχος για την ανίχνευση τύπων HPV χαμηλού κινδύνου δεν έχει κλινικό ρόλο στη διαλογή του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ή στην αξιολόγηση των γυναικών με μη φυσιολογική κυτταρολογική διάγνωση (ASCCP, 2013; L. Stewart Massad, et al, 2012).

Κεφάλαιο 4° : Επιπτώσεις της HPV μόλυνσης

4.1. Επιπτώσεις στο γυναικείο πληθυσμό

Είναι γνωστό ότι η μόλυνση των γεννητικών οργάνων από τους ιούς HPV αποτελεί σήμερα διεθνώς το συχνότερο σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα. Όπως έχει αναφερθεί και σε προηγούμενα κεφάλαια, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο δεύτερος συχνότερος καρκίνος μεταξύ των γυναικών παγκοσμίως, με 529.409 νέες περιπτώσεις και 274.883 θανάτους το 2008, περίπου 86% των περιπτώσεων στις αναπτυσσόμενες χώρες, που αντιπροσωπεύουν το 13% των γυναικείων καρκίνων (IARC, GLOBOCAN, 2008). Υπολογίζεται ότι οι συχνότητες των νοσημάτων από τους γεννητικούς τύπους των HPV στις γυναίκες της Ευρώπης, ανά έτος, είναι περίπου οι εξής (πίνακας 12) :

Αριθμός περιπτώσεων	Κλινική εκδήλωση
500.000 – 600.000	Αλλοιώσεις LSIL στον τράχηλο της μήτρας
>250.000	Οξυτενή κονδυλώματα
150.000-170.000	Αλλοιώσεις HSIL στον τράχηλο της μήτρας
33.500	Διηθητικός καρκίνος του τραχήλου μήτρας
30.000	Αλλοιώσεις HSIL στον κόλπο και στο αιδοίο
>2000	Διηθητικός καρκίνο στον κόλπο και στο αιδοίο.

Πίνακας 12: επιπτώσεις της λοίμωξης με HPV στον γυναικείο πληθυσμό της Ευρώπης

Από επιδημιολογικές μελέτες φαίνεται ότι η πιθανότητα που έχει κάποιος να μολυνθεί κατά τη διάρκεια της ενεργού σεξουαλικά ζωής του, από HPV στις ΗΠΑ είναι περίπου 75%. Οι συχνότητες των νοσημάτων που προκαλούνται από τους HPV είναι αντίστοιχες με αυτές της Ευρώπης (με μικρότερο αριθμό διηθητικών καρκίνων τραχήλου μήτρας, προφανώς λόγω καλύτερου προληπτικού ελέγχου – οι μετρήσεις στην Ευρώπη περιλαμβάνουν 25 χώρες) (Koutsky L., 1997).

4.2. Οικονομικές επιπτώσεις

Τα νοσήματα που προκαλούνται από τους HPV δεν αποτελούν μόνο ένα πρόβλημα υγείας για τους ασθενείς αλλά και ένα δυσβάσταχτο οικονομικό φορτίο για την κοινωνία (Insinga RP et al., 2003; Kjaer S. et al., 2007).

Σύμφωνα με τα δεδομένα της Επιτροπής Λοιμώξεων της Αμερικής (CDC- Center of Disease Control and Prevention), το 2004 δαπανήθηκαν περίπου 5 δισεκατομμύρια δολάρια για την αντιμετώπιση νοσημάτων σχετιζόμενων με τους HPV (CDC, 2004; US Department of Health and Human Services 2004; Insinga RP et al., 2005).

4.3. Ψυχολογικές και κοινωνικές επιπτώσεις

Πέραν όμως του οικονομικού κόστους φαίνεται ότι η λοίμωξη από τους γεννητικούς HPV έχει αξιοσημείωτο ψυχολογικό και κοινωνικό κόστος. Παρόλο που οι περισσότερες αλλοιώσεις χαμηλού βαθμού δεν εξελίσσονται σε καρκίνο, η ανεύρεση μόλυνσης από HPV εκλαμβάνεται από τη γυναίκα ως τετραπλός κίνδυνος, που αφορά τη ζωή της, τη γονιμότητά της και τη σεξουαλική ζωή της και τη σχέση με το σύντροφό της. Η ασθενής σχηματίζει μία προσωπική άποψη για τον HPV, κατά την οποία θεωρεί πως ο ιός είναι εξαιρετικά επικίνδυνος, εφόσον μπορεί να προκαλέσει καρκινογένεση και δεν υπάρχει αιτιολογική θεραπεία.

Οι περισσότερες γυναίκες έχουν σημαντικά αρνητικά ψυχολογικά επακόλουθα. Συνήθως αντιδρούν με ανησυχία, φόβο, και ενίοτε με πανικό όταν το αποτέλεσμα του τεστ Παπανικολάου δεν είναι απολύτως φυσιολογικό. Ακόμη και όταν τους εξηγείται ότι οι αλλοιώσεις είναι ήπιες, αλλά χρειάζεται περαιτέρω έλεγχος (αναζήτηση του DNA του HPV, κολποσκόπηση και ενδεχομένως βιοψία) η αρνητική τους ψυχολογία αντί να βελτιώνεται, επιδεινώνεται. Η ανησυχία για το μέλλον, ο φόβος για την απώλεια της υγείας που οδηγεί μερικές φορές σε πανικό, είναι από τα πιο αρνητικά συναισθήματα.

Η ανησυχία, λοιπόν και ο φόβος είναι πιο συχνά αρνητικά συναισθήματα. Αφορούν την υγεία και τον κίνδυνο για τη ζωή της ασθενούς, για την ενδεχόμενη αφαίρεση ή απώλεια κάποιου γεννητικού οργάνου και τις πιθανές επιπτώσεις στην γονιμότητά της.

Οι Beresford και Gervaise¹ ήταν από τους πρώτους ερευνητές που έδειξαν ότι όλες οι γυναίκες στις οποίες δίνεται η απάντηση «μη φυσιολογικού τεστ Παπανικολάου»,

καταλαμβάνονται από φόβο για ύπαρξη καρκίνου. Αξιολογώντας το φόβο τους (σε μια κλίμακα: ήπιος - μέτριος - σοβαρός) ποσοστό 70% περιέγραψε το φόβο ως σοβαρού βαθμού. Πάνω από 70% των γυναικών ανησύχησαν για τον κίνδυνο απώλειας της μήτρας τους και για τη γονιμότητά τους. Αξίζει να σημειωθεί ότι ανέφεραν σε μεγάλα ποσοστά και άλλα συμπτώματα όπως: χαμηλή αυτοεκτίμηση, αρνητική εικόνα για το σώμα τους (περιοχή με πρόβλημα στο γεννητικό τους σύστημα), σοβαρού βαθμού άγχος, αϋπνία, ευερεθιστότητα, κρίσεις με κλάμα, θυμό και οργή αλλά και δυσκολίες στη σεξουαλική τους ζωή και στη σχέση τους με το σύντροφό τους.

Η επίγνωση ενός σεξουαλικά μεταδιδόμενου νοσήματος αποτελεί σημαντικό στίγμα για την ηθική υπόσταση πολλών ασθενών. Επίσης, προκύπτουν απογοήτευση και απελπισία, αφού δεν υπάρχει μόνιμη και ασφαλής θεραπεία, αλλά και τύψεις, επειδή ο επικίνδυνος ιός μεταδόθηκε σεξουαλικά. Προκύπτουν ακόμη, ενοχές, απορίες και ανασφάλειες για τον ίδιο του τον εαυτό, όπως για παράδειγμα γιατί να κολλήσει τον ιό ή τι δεν έκανε σωστά και τον απέκτησε και πρόσθετοι φόβοι για το σύντροφο. Οι φόβοι δηλητηριάζουν και τη σεξουαλική ζωή, κυρίως λόγω του φόβου για την συνέχεια της μετάδοσης του ιού, αλλά και τη σχέση του ζευγαριού, όταν προκύπτουν ζητήματα σχετικά με το ποιος από τους δύο συντρόφους κόλλησε τον ιό και από ποιόν. Σε μια μελέτη που δημοσιεύθηκε το 1995, ο Gath και οι συνεργάτες του βρήκαν ότι μία στις τρεις γυναίκες είχε σοβαρό πρόβλημα στη σχέση της με το σύντροφό της όταν διαγνώσθηκε σε εκείνη μόλυνση από HPV.

Επιπλέον, εκείνο που απασχολούσε πιο πολύ τις γυναίκες και επιδείωνε το άγχος τους, ήταν η αναμονή μιας άγνωστης εξέτασης, της κολποσκοπήσης. Είχαν φόβους για πιθανή τραυματική εμπειρία, για τυχόν πόνο και σωματική ταλαιπωρία και για τα πιθανά αποτελέσματα. Το 1970 ο Charles Spielberger περιέγραψε μία μέθοδο μέτρησης του άγχους, η οποία έχει καθιερωθεί ως μία από τις πλέον αξιόπιστες. Η βαθμολογία κυμαίνεται σε μία κλίμακα από 20 έως 80. Για τη συνήθη ενήλικη γυναίκα στις Δυτικές κοινωνίες η μέση βαθμολογία είναι το 35. Σε μια μελέτη που αφορούσε 30 γυναίκες που παραπέμφθηκαν σε μια κολποσκοπική μονάδα, βρέθηκε ότι η μέση βαθμολογία άγχους ήταν 51,2. Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτό το αποτέλεσμα ήταν υψηλότερο από το αντίστοιχο εγκύων γυναικών που πληροφορήθηκαν ότι τη τιμή της aFP ήταν υψηλή και αυτό ίσως σημαίνει συγγενή ανωμαλία στο έμβρυο. Επίσης το αποτέλεσμα ήταν υψηλότερο από το αντίστοιχο σε γυναίκες που μετρήθηκαν προεγχειρητικά, το βράδυ πριν από λαπαροτομία για μείζονα χειρουργική επέμβαση (Marteau T, et al., 1990).

Η ίδια διαδικασία επανελήφθη αργότερα και από άλλη ερευνητική ομάδα (Freeman-Wang T. and Walker P, 2003) σε μεγαλύτερο αριθμό γυναικών, δηλαδή σε 250 γυναίκες και η βαθμολογία άγχους ήταν 50,2. Η ίδια ερευνητική ομάδα μελέτησε και μια ομάδα γυναικών οι οποίες αντιμετωπίστηκαν με την πρακτική “see and treat”. Ενημέρωσαν δηλαδή τις γυναίκες ότι όντως ήταν παθολογική η ζώνη μετάπλασης και προχωρούσαν στην αφαίρεσή της άμεσα (τεχνική LEEP), προκειμένου να εξεταστεί ιστολογικά. Στην ομάδα αυτών των γυναικών η βαθμολογία άγχους ήταν ακόμη υψηλότερη με μέση τιμή 56,7. Στην αντίστοιχη ομάδα γυναικών που προσήλθαν για LEEP σε δεύτερο χρόνο, επειδή η αρχική βιοψία και η κολποσκόπηση συνηγόρησαν, η μέση τιμή άγχους ήταν 50,2.

Από τη διεθνή εμπειρία φαίνεται ότι η διάγνωση «μόλυνση από HPV» έχει συνήθως τα επακόλουθα που περιγράφηκαν προηγουμένως για τις ασθενείς αλλά συγχρόνως βάζει και το θεράποντα ιατρό σε δύσκολη θέση (Reitano M.,1997). Η ευαισθητοποίηση του κοινού με την πρόσφατη κυκλοφορία των εμβολίων είναι πολύ ωφέλιμη, ωστόσο συνέβαλε στην εμφάνιση μεγαλύτερου άγχους μόλις ανακοινώνεται στη γυναίκα η διάγνωση. Η πρώτη ερώτηση των γυναικών αυτών είναι σχετικά με τον ιό, αν δηλαδή είναι ο ιός που άκουσαν στα μέσα ενημέρωσης και που προκαλεί καρκίνο.

Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι πολλές γυναίκες αποφεύγουν να κάνουν το τεστ Παπανικολάου γιατί δεν μπορούν να μπουν στη διαδικασία αναμονής του αποτελέσματος και στην αγωνία που αυτή συνεπάγεται (Kahn JA et al.,2005; Maissi E. et al., 2004; McCaffery K, et al., 2004; Schwartz M et al., 1989).

Επομένως, οι γυναίκες που υποβάλλονται σε έλεγχο ρουτίνας για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας πρέπει να ενημερώνονται εκ των προτέρων για την καρκινογένεση στον τράχηλο της μήτρας, το ρόλο των HPV, τη λογική του μαζικού ελέγχου ρουτίνας, την αξιοπιστία του τεστ Παπανικολάου και την πιθανή ανάγκη για συμπληρωματικές εξετάσεις. Προκαταρκτική ενημέρωση με ενημερωτικά φυλλάδια είναι καλό να γίνεται και προσφέρει στη μείωση του άγχους των γυναικών. Εάν στο τεστ Παπανικολάου τεθεί υποψία για αλλοιώσεις σχετικές με HPV, ο καλύτερος τρόπος πληροφόρησης είναι η προσωπική ενημέρωση και συμβουλευτική καθοδήγηση από εξειδικευμένο ιατρό ή μαία (Kahn JA et al.,2005; Maissi E. Et al., 2004; McCaffery K, et al., 2004).

Κεφάλαιο 5^ο: Η εφαρμογή της συμβουλευτικής στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας

Όλες οι σεξουαλικά ενεργές γυναίκες διατρέχουν κίνδυνο για την ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Ωστόσο, είναι σχεδόν εξ'ολοκλήρου αποτρέψιμο, εάν οι προκαρκινικές βλάβες εντοπιστούν και αντιμετωπιστούν έγκαιρα (Carr and Sellors, 2004; Ayinde and Omigbodun, 2003). Είναι πλέον διεθνώς αναγνωρισμένο ότι οι χώρες με τακτικό πρόγραμμα προσυμπτωματικού ελέγχου έχουν οδηγηθεί σε μειωμένη συχνότητα εμφάνισης της μόλυνσης με τον ιό HPV (Kim et al., 2008; Sprayne et al., 2007). Η παροχή συμβουλευτικής προληπτικού ελέγχου (Pre-screening counseling- PSC) θα μπορούσε να συμβάλλει στην αύξηση της συμμόρφωσης των γυναικών με το πρόγραμμα εξέτασης. Η παροχή συμβουλών και η ενημέρωση πριν από την εξέταση είναι πολύ σημαντική προκειμένου να επιτευχθεί ο σκοπός της.

Μέσω της συμβουλευτικής, προστατεύονται μερικά ατομικά δικαιώματα, ιδίως του δικαιώματος της ενημέρωσης, όπως προαναφέρθηκε. Το δικαίωμα στην πληροφόρηση αναγνωρίζεται ευρέως ως βασικό δικαίωμα του πελάτη σε όλες τις υπηρεσίες υγείας (Huezo και Carignan, 1997). Επιπλέον δικαιώματα που προστατεύονται μέσω αυτής της διαδικασίας, είναι το δικαίωμα στην τεκμηριωμένη λήψη αποφάσεων, στην προστασία της ιδιωτικής ζωής και της εμπιστευτικότητας της αξιοπρέπειας, της άνεσης και της έκφρασης της γνώμης (WHO, 2006).

5.1. Η αξία της συμβουλευτικής

Η συμβουλευτική είναι ένας αμφίδρομος διάλογος που επιτρέπει σε μία γυναίκα να αποκτήσει γνώσεις και να βελτιώσει την ικανότητά της να κάνει ενημερωμένη επιλογή σχετικά με το είδος της διαδικασίας εξέτασης που θα επιλέξει, έχοντας πλήρη επίγνωση των κινδύνων και των οφελών της.

Για να αυξηθεί η συνειδητοποιημένη πρόληψη και η εξατομικευμένη παρέμβαση πρέπει να περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικά με τις πιθανές βλάβες και τους κινδύνους, καθώς και τα οφέλη από την εξέταση (Jepson et al., 2000). Η κοινωνία οφείλει να ενθαρρύνει την εδραίωση τέτοιου είδους προγραμμάτων, τα οποία στοχεύουν στην προώθηση της

προληπτικής εξέτασης για την ανίχνευση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και επηρεάζουν θετικά την απόφαση των γυναικών να εξετασθούν εγκαίρως (Bessler et al., 2007). Η παροχή συμβουλών από τους επαγγελματίες υγείας μέσω κοινοτικών προγραμμάτων θεωρείται πολύ σημαντική για την επίτευξη του σκοπού της εξέτασης και επίσης, χαρακτηρίζεται ως ζωτικής σημασίας για την αύξηση της ευαισθητοποίησης και τη μείωση της εμφάνισης της ασθένειας και της θνησιμότητας (WHO, 2006). Ο Nwagha και οι συνεργάτες του το 2009, ανέφεραν ότι το 99,8% των ερωτηθέντων, κατά τη διάρκεια μιας μελέτης, εξέφρασε το ενδιαφέρον να ξεκινήσει έναν τακτικό προληπτικό έλεγχο με δοκιμασία κατά Παπανικολάου μετά από μια εστιασμένη και βελτιωμένη συμβουλευτική. Αυτό δείχνει ότι οι γυναίκες είναι πρόθυμες να χρησιμοποιήσουν οποιαδήποτε διαθέσιμη υπηρεσία ανίχνευσης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας εάν πρώτα έχουν συμβουλευτεί σωστά. Αυτό εξηγείται εφαρμόζοντας τη θεωρία της προγραμματισμένης συμπεριφοράς.

5.2. Η θεωρία της προγραμματισμένης συμπεριφοράς

Είναι μια θεωρία που προσπαθεί να περιγράψει τη σχέση μεταξύ πεποιθήσεων και συμπεριφοράς. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την επεξήγηση του ρόλου της συμβουλευτικής στον έλεγχο και στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Μπορεί επίσης, να είναι χρήσιμη στην ανάπτυξη και υλοποίηση παρεμβάσεων για αλλαγή συμπεριφοράς στην περίπτωση εξέτασης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Αυτό αναπτύχθηκε από τον Icek Ajzen το 1985 από τη θεωρία της λογικής δράσης, η οποία προτάθηκε από τον Martin Fishbein μαζί με τον Icek Ajzen το 1975. Σύμφωνα με τους Hausmann-Muela και τους συνεργάτες τους το 2003 στη Θεωρία της Προγραμματισμένης Συμπεριφοράς, η συμπεριφορική πρόθεση καθορίζεται από:

- α) Τις στάσεις απέναντι στη συμπεριφορά, που καθορίζονται από την πεποίθηση ότι μια συγκεκριμένη συμπεριφορά θα έχει συγκεκριμένη συνέπεια και την αξιολόγηση ή την διατίμηση αυτής της συνέπειας.
- β) Τους υποκειμενικούς κανόνες ή την πίστη στο εάν τα άλλα συναφή πρόσωπα θα εγκρίνουν τη συμπεριφορά ενός ατόμου, καθώς και το προσωπικό κίνητρο για την εκπλήρωση των προσδοκιών των άλλων.

γ) Τον εντοπισμένο έλεγχο συμπεριφοράς, ο οποίος καθορίζεται από την πεποίθηση σχετικά με την πρόσβαση στους πόρους που απαιτούνται για την επιτυχή δράση, καθώς και την αντληπτή επιτυχία αυτών των πόρων (πληροφορίες, ικανότητες, δεξιότητες, εξάρτηση ή ανεξαρτησία από τους άλλους, εμπόδια, ευκαιρίες κλπ).

δ) Κοινωνιο-δημογραφικές μεταβλητές και χαρακτηριστικά γνωρίσματα της προσωπικότητας που καθορίζουν συμπεριφορές, υποκειμενικούς κανόνες και αντιληπτό έλεγχο συμπεριφοράς.

5.2.1. Εφαρμογή της θεωρίας στην εξέταση

Οι γυναίκες πιθανότατα θα συμμετάσχουν στον έλεγχο αν κατανοήσουν τον κίνδυνο και το όφελος από αυτές τις διαδικασίες. Η θεωρία υπογραμμίζει επίσης, την ανάγκη να κατανοηθούν οι διάφοροι λόγοι που συνδέονται με τη συμπεριφορά των γυναικών ως προς τον προληπτικό έλεγχο. Η πρόθεση του ατόμου για να εξεταστεί μπορεί να επηρεαστεί από τους συνομηλικούς, τα μέσα ενημέρωσης και τα κοινωνικά πρότυπα για να εκτελέσει μια συγκεκριμένη συμπεριφορά. Όλες οι πληροφορίες αναλύονται κριτικά από το άτομο και στη συνέχεια αποφασίζει αν θα συμμετάσχει ή όχι. Η παροχή πληροφοριών μέσω της συμβουλευτικής από τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης θα βοηθήσει τη γυναίκα να έχει τις σωστές πληροφορίες και να απογευχθούν τυχόν παρανοήσεις.

5.2.2. Συμβουλευτική και αντιληπτικός έλεγχος συμπεριφοράς

Δεδομένου ότι η συμπεριφορά των γυναικών καθορίζεται σε κάποιο βαθμό από το κέντρο ελέγχου τους, η παροχή συμβουλών θα τη βοηθήσει να κάνει επιλογές βασισμένες σε πληροφορίες, βελτιώνοντας έτσι το εσωτερικό κέντρο ελέγχου. Εάν προσδιοριστεί εσωτερικά, η γυναίκα θα πιστέψει ότι η συμμετοχή της στο έλεγχο θα μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, αλλά αν προσδιοριστεί εξωτερικά, θα βασιστεί στη μοίρα για την πορεία της και δεν θα λάβει προληπτική δράση. Επιπλέον, η πίστη της για την πρόσβαση στις πληροφορίες που απαιτούνται για τον επιτυχή έλεγχο θα καθορίσει επίσης, τη συμπεριφορά της.

5.2.3. Συμβουλευτική και πρόθεση συμπεριφοράς

Η πρόθεση συμπεριφοράς μπορεί να βελτιωθεί μέσω της συμβουλευτικής. Για να συμμετέχει σε οποιοδήποτε πρόγραμμα προληπτικού ελέγχου, η γυναίκα πρέπει να είναι έτοιμη. Αν δεν είναι έτοιμη να εξεταστεί, δεν θα παρουσιαστεί για εξέταση, καθώς οι συμβουλευτικές

συνεδρίες βοηθούν στην προετοιμασία των γυναικών για τις προσυμπτωματικές εξετάσεις. Η συμπεριφορά της βασίζεται στη στάση της απέναντι στον έλεγχο, στην πεποίθησή της και σε εκείνη των ανθρώπων γύρω της σχετικά με την ανάγκη και τα οφέλη του προσυμπτωματικού ελέγχου και την αίσθηση ότι είναι υπό έλεγχο.

5.3. Συμβουλευτική για τον έλεγχο του καρκίνου της μήτρας

Η συμβουλευτική είναι προσωπική και εμπιστευτική επικοινωνία πρόσωπο με πρόσωπο, με σκοπό να βοηθήσει ένα άτομο και την οικογένειά του να λαμβάνουν τεκμηριωμένες αποφάσεις και στη συνέχεια δρουν με βάση αυτές (WHO, 2006).

Η μαία θα πρέπει να γνωρίζει πολύ καλά τη φυσική ιστορία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, την πρόληψη και τη διαχείρισή του, προκειμένου να είναι ικανή να συμβουλευεί αποτελεσματικά.

Με την άσκηση της συμβουλευτικής στις γυναίκες θα τους επιτραπεί να κατανοήσουν τους κινδύνους και τα οφέλη των διαφόρων εξετάσεων προληπτικού ελέγχου και στη συνέχεια να είναι σε θέση να κάνουν ενημερωμένες επιλογές. Συνεπώς, η συμβουλευτική είναι κάτι περισσότερο από απλή παροχή συμβουλών. Πρόκειται για μία αμφίδρομη επικοινωνία μεταξύ ενός πελάτη και ενός εργαζομένου στον τομέα της υγείας σχετικά με την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Θεωρείται αναγκαία σε υπηρεσίες πρόληψης, διάγνωσης ή και θεραπείας. Περιλαμβάνει την ανταλλαγή σημαντικών και ακριβών πληροφοριών μεταξύ συμβούλου και συμβουλευόμενου.

5.3.1. Το περιεχόμενο της συμβουλευτικής ενημέρωσης

Το περιεχόμενο της συμβουλευτικής ποικίλλει, αλλά πρέπει να καλύπτει τομείς όπως η πρόληψη, ο έλεγχος, η παρακολούθηση, η παραπομπή, η διάγνωση, η θεραπεία των προκαρκινικών παθήσεων και η θεραπεία του διηθητικού καρκίνου.

Η ενημέρωση των γυναικών πρέπει να εστιάζεται στα εξής:

- α) Υπάρχουν περίπου 35 διαφορετικοί τύποι HPV που μολύνουν το κατώτερο γεννητικό σύστημα.

β) Η μόλυνση από τους HPV είναι συχνή στις νέες γυναίκες. Συνήθως η ιογόνος δράση αντιρροπείται εντός διατίας από ένα υγιές ανοσοποιητικό σύστημα.

γ) Ένας HPV υψηλού κινδύνου, είναι μεν απαραίτητος παράγοντας για την καρκινογένεση στον τράχηλο της μήτρας αλλά δεν επαρκεί από μόνος του για να την προκαλέσει. Πρέπει να καμφθεί το ανοσοποιητικό σύστημα της ασθενούς και οι μηχανισμοί ογκοπροστασίας του οργανισμού της για να συμβεί κάτι τέτοιο. Αυτό συμβαίνει σε λίγες μόνο περιπτώσεις, στις οποίες η φλεγμονή των κυττάρων από HPV υψηλού κινδύνου επιμένει και εξελίσσεται σε σοβαρή ατυπία των κυττάρων και των ιστών. Μετά από αυτή την εξέλιξη υπάρχει σαφής κίνδυνος για εμφάνιση καρκίνου.

δ) Δεν μπορούμε να γνωρίζουμε εκ των προτέρων σε ποιες γυναίκες θα έχουμε αυτή τη δυσμενή εξέλιξη. Ακόμη και εάν εντοπισθεί το DNA ενός HPV υψηλού κινδύνου σε μια νέα γυναίκα χωρίς να υπάρχουν αλλοιώσεις υψηλού βαθμού, η συνήθης έκβαση είναι η υποχώρηση των αλλοιώσεων.

ε) Η εξέλιξη της φλεγμονής των κυττάρων από HPV σε αλλοιώσεις με σοβαρή ατυπία των κυττάρων και των ιστών είναι συνήθως χρονοβόρα. Ο ετήσιος προληπτικός έλεγχος είναι επαρκής για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Επίσης, είναι οφέλιμο να τονίζεται ότι το test Pap είναι μια εξέταση για μαζικό πληθυσμιακό προσυμπτωματικό έλεγχο και δεν προσφέρει διαγνωστική ακρίβεια. Ωστόσο, υπάρχουν συμπληρωματικές εξετάσεις που θα βοηθήσουν στο να κριθεί εάν υπάρχουν αλλοιώσεις και εάν οι αλλοιώσεις αυτές χρειάζονται περαιτέρω θεραπεία ή παρακολούθηση. Επιπλέον, αξίζει να τονισθεί πως δεν υπάρχει αιτιολογική θεραπεία για τους HPV, όπως δεν υπάρχει και για κανέναν άλλο ιό.

Η πρωτογενής πρόληψη με τον εμβολιασμό κατά του ιού, μειώνει τον κίνδυνο αλλά δεν τον μηδενίζει, επειδή δεν παρέχει κάλυψη για όλους τους HPV υψηλού κινδύνου. Ακόμη, είναι σημαντικό να αναφέρεται πως η καλύτερη αναγνωρισμένη πολιτική σήμερα είναι ο συνδυασμός της πρωτογενούς πρόληψης με τη δευτερογενή πρόληψη (έγκαιρη εντόπιση προκαρκινικών αλλοιώσεων).

Κρίνεται ιδιαίτερα σημαντικό να εξηγείται αναλυτικά και να γίνεται κατανοητή από τη γυναίκα η διαδικασία όλων διαγνωστικών μεθόδων που πραγματοποιούνται κατά τον προσυμπτωματικό έλεγχο, όπως για παράδειγμα ο τρόπος λήψης του test Pap και του HPV

DNA test, καθώς και των επιπλέον διαγνωστικών διεργασιών εφόσον κριθεί πως πρέπει να υποβληθεί σε κάποια από αυτές, όπως είναι η κολποσκόπηση και η λήψη βιοψίας. Η κολποσκόπηση πρέπει πάντοτε να συνοδεύεται από σωστή ενημέρωση. Η διαδικασία της αναζήτησης προκαρκινικών αλλοιώσεων ή και καρκίνου, ακόμη και το άκουσμα της λέξης «βιοψία», αγχώνει περισσότερο τη γυναίκα. Ο ρόλος του ιατρού και της μαίας είναι να προσπαθήσει να προλάβει και να ανακουφίσει όσο γίνεται τις συναισθηματικές αντιδράσεις, τα ψυχολογικά και κοινωνικά επακόλουθα, να κάνει κατανοητή τη σχέση μεταξύ μόλυνσης από HPV και καρκίνου και να βοηθήσει την ασθενή να καταλάβει και να συναποφασίσει για τον ενδεικνυόμενο τρόπο διαγνωστικής προσπέλασης, παρακολούθησης ή και θεραπείας εάν αυτή κριθεί σκόπιμη.

Συμπερασματικά, η διαδικασία της συμβουλευτικής περιλαμβάνει την παροχή πληροφοριών σχετικά με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, όπου επεξηγούνται οι αιτίες, οι παράγοντες κινδύνου, οι μέθοδοι εξέτασης και θεραπείας των προκαρκινικών αλλοιώσεων. Ο Henriksson και οι συνεργάτες του το 2004, ανέφεραν ότι περιλαμβάνει επίσης την εκπαίδευση και την παροχή συμβουλών σχετικά με τη φυσική ιστορία και τη γενετική του καρκινικού συνδρόμου, τα οφέλη, τους κινδύνους και τον περιορισμό της ανάλυσης των μεταλλάξεων, καθώς και τις συνέπειες της παρακολούθησης του καρκίνου και της διαχείρισης. Αυτή η διαδικασία μπορεί να ξεκινήσει με ομαδικές συνεδρίες πριν από την αρχική συμβουλευτική για την αντιμετώπιση συγκεκριμένων ζητημάτων (Henriksson et al., 2004).

5.3.2. Διαδικασία συμβουλευτικής

Η συμβουλευτική απαιτεί επικοινωνιακές και αφοιγκραστικές δεξιότητες και κυρίως γνώσεις σχετικά με το θέμα που συζητείται. Όλοι οι πάροχοι πρέπει να εκπαιδεύονται σε δεξιότητες συμβουλευτικής, ώστε οφελούνται και να γίνεται αποτελεσματικότερη η επικοινωνία με τους πελάτες. Θα πρέπει να αποκτήσουν τα απαραίτητα εφόδια για να μπορέσουν κατ' επέκταση να εκπαιδεύσουν τις γυναίκες, να αναθεωρήσουν τα αποτελέσματα από τις προληπτικές εξετάσεις και από την μετ'έπειτα παρακολούθηση, να παρουσιάσουν εναλλακτικές υπηρεσίες και διαδικασίες και να συζητήσουν μαζί τους οποιαδήποτε διαδικασία παρακολούθησης μπορεί να χρειαστεί κατά τον επανέλεγχο. Τα παραπάνω θα βοηθήσουν τη γυναίκα στην ορθολογική λήψη αποφάσεων. Ο διάλογος της συμβουλευτικής θα πρέπει να περιλαμβάνει τη διερεύνηση του ερωτήματος που θα οδηγήσει τον ασθενή να εκφράσει την άποψή του σχετικά με τον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και τις

συνέπειες μια θετικής ή αρνητικής εξέτασης και των προϋποθέσεων για αποτελεσματική θεραπεία.

5.3.3. Σύνηθη εμπόδια στην συμβουλευτική

Παρά τη σπουδαιότητα και την αξία της συμβουλευτικής, που αναφέρθηκε εκτενώς παραπάνω, συνήθως δεν παρέχεται από τους εργαζόμενους στον τομέα της υγείας για διάφορους λόγους, στους οποίους περιλαμβάνονται:

- i. Ανεπαρκής χρόνος για επαρκή συμβουλευτική.
- ii. Ανεπαρκής χρόνος για την εξασφάλιση της ιδιωτικότητας και της εμπιστευτικότητας κατά τη διάρκειά της.
- iii. Η αμηχανία που εμφανίζεται στις γυναίκες καθώς συζητώνται ευαίσθητα θέματα.
- iv. Έλλειψη της επίγνωσης των ερωτήσεων και των ανησυχιών των ασθενών.

Ένα από τα εμπόδια που καθιστούν ορισμένες γυναίκες απρόθυμες στο να έχουν την αναγκαία και απαραίτητη πρόσβαση στις υπηρεσίες προσυμπτωματικού ελέγχου είναι η αμηχανία και το αίσθημα ντροπής που συνδέονται με την πυελική εξέταση. Κατά τη διάρκεια της συμβουλευτικής, η μαία μπορεί να ζητήσει από τη γυναίκα να εκφράσει τα συναισθήματα και τις ανάγκες της, καθώς και κατά τη διάρκεια των κλινικών διαδικασιών, θα πρέπει να καθυσιχάζεται πως τηρούνται οι απόψεις και οι ανησυχίες της, ακόμη και όταν η κατάσταση δεν το επιτρέπει.

5.4. Συμβουλευτική πριν τη διάγνωση στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας

Η εκ των προτέρων συμβουλευτική είναι ένας αμφίδρομος διάλογος με τον οποίο μια γυναίκα λαμβάνει τις απαραίτητες πληροφορίες πριν από την εξέταση, οι οποίες της επιτρέπουν να αποκτήσει γνώση και διορατικότητα, καθώς και να βελτιώσει την ικανότητά της να κάνει μια επιτυχημένη και συνειδητή επιλογή σχετικά με την πρόληψη. Μέσω των πληροφοριών αυτών, που μπορούν να δωθούν είτε προφορικά είτε μέσω εκπαιδευτικών φυλλαδίων, επιτυγχάνεται το επιθυμητό αποτέλεσμα, βελτιώνοντας παράλληλα τις γνώσεις των γυναικών, όμως εξακολουθεί να υπάρχει ανάγκη για επιπλέον βελτίωση (Sarkar et al., 1993).

Γενικά, οι γυναίκες χρειάζονται πληροφορίες σχετικά με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, και ειδικότερα για ό,τι αφορά τις στρατηγικές για την πρόληψη αυτού του είδους καρκίνου, η οποία πραγματοποιείται μέσω της έγκαιρης ανίχνευσης τυχόν τραχηλικών αλλοιώσεων. Η δοκιμασία κατά Παπανικολάου είναι η πιο κοινή μέθοδος ελέγχου που χρησιμοποιείται σε πολλές χώρες. Ωστόσο, παρά την ευρεία χρήση της, έχει ορισμένους περιορισμούς που εμποδίζουν τη χρήση της στα κέντρα με μειωμένους πόρους. Επομένως, κρίνεται αναγκαία η ενημέρωση των γυναικών για εναλλακτικές λύσεις σε αυτή τη μέθοδο προληπτικού ελέγχου. Οι γυναίκες θα πρέπει να έχουν πλήρη επίγνωση των πλεονεκτημάτων και των μειονεκτημάτων των διαφόρων δοκιμών, μέσω της σωστής συμβουλευτικής καθοδήγησης, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως.

Είναι σημαντικό η συμβουλευτική να ασκείται πριν από την εξέταση, καθώς η αντίληψη μπορεί να διαστρελωθεί άπαξ και έχει οριστικοποιηθεί το αποτέλεσμα της διάγνωσης. Η ενημέρωση των ασθενών με καρκίνο και των μελών της οικογένειάς τους σχετικά με την ασθένεια, τη διαδικασία της θεραπείας, τη διαδικασία προσαρμογής στη ζωή με αβεβαιότητα, που συνυπάρχει στη διάγνωση του καρκίνου, συχνά δεν είναι αποτελεσματική λόγω έλλειψης κατανόησης από τους ανθρώπους, οπώς επίσης και εξαιτίας του συναισθηματικού άγχους που κατακλίζει τα άτομα αυτά και συνήθως δημιουργεί προβλήματα επικοινωνίας. Επομένως, η συμβουλευτική θα πρέπει να ξεκινήσει πριν από την εξέταση και προτού να γίνει γνωστό το αποτέλεσμα της (Solanke, 2006).

5.5. Συμβουλευτική κατά τη διάρκεια της εξέτασης

Πριν από τη διαδικασία, η μαία υπογραμμίζει εκ νέου τη σημασία της πρόληψης στην γυναίκα. Επίσης, εξηγεί τι θα γίνει στη διάρκειά της και την διαδικασία για την πραγματοποίησή της. Επιπλέον, θα συζητηθούν τα πιθανά αποτελέσματα, όπως επίσης και οι καταστάσεις που θα δικαιολογήσουν περαιτέρω έρευνα ή θεραπεία. Έτσι, έχοντας παράσχει όλες τις απαραίτητες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία και η γυναίκα δείχνει ότι την κατάλαβε και είναι πρόθυμη να εξεταστεί, λαμβάνεται ενημερωμένη συγκατάθεση πριν την έναρξη της εξέτασης.

Κατά τη διάρκεια της εξέτασης, η γυναίκα οφείλει να ενημερώνεται για κάθε βήμα που εκτελείται. Επιπρόσθετα, γνωρίζει εκ των προτέρων εάν θα υπάρξει πόνος, πιθανές κράμπες ή

άλλη ταλαιπωρία, και με το πέρας της διαδικασίας, ενημερώνεται για το τι συνέβη κατά τη διάρκεια της.

Μετά τη διαδικασία, περιγράφονται στη γυναίκα τυχόν εστιασμένες ανωμαλίες, αν είναι θετικές ή αρνητικές. Εκ νέου υπογραμμίζεται η σημασία της αξιολόγησης των αποτελεσμάτων, το οποίο πραγματοποιείται σε επόμενη επίσκεψη. Τονίζεται η σημασία της διατήρησης του ραντεβού και απαντώνται τυχόν ερωτήσεις. Επιπλέον, ζητείται από τη γυναίκα να επιστρέψει στον επαγγελματία αν προκύψει οποιαδήποτε ερώτηση ή ανυσηχία πριν από το επόμενο ραντεβού.

5.6. Συμβουλευτική μετά τον προσυμπτωματικό έλεγχο

Συμπεριλαμβάνει έναν διάλογο μεταξύ της γυναίκας και του επαγγελματία υγείας, με σκοπό να εξασφαλιστεί το γεγονός ότι κατανοεί τα συμπεράσματα που προκύπτουν από τα αποτελέσματα της εξέτασης και το ενδεχόμενο παρέμβασης. Οι μαιές και οι λοιποί εργαζόμενοι στο χώρο της υγείας πρέπει πάντα να αξιολογούν τους ασθενείς τους, να τους συμβουλεύουν και να τους παρέχουν την απαραίτητη υποστήριξη για να μπορέσουν να αντιμετωπίσουν το αποτέλεσμα της εξέτασης.

Οι πληροφορίες που παρέχονται στις γυναίκες είτε προφορικά είτε μέσω φυλλαδίων έχουν εκπαιδευτικό σκοπό, με στόχο την σωστή ενημέρωση σχετικά με τον επανέλεγχο, την κολποσκόπηση και τις συνέπειες της παράλειψής τους και οφείλει στην βελτίωση της συμμόρφωσή τους και της τυπικότητάς τους για τους επόμενους ελέγχους (Sarkar et al., 1993).

Οι ασθενείς με καρκίνο και οι οικογένειές τους χρειάζονται ψυχολογική φροντίδα. Υπηρεσίες ψυχολογικής υποστήριξης θα πρέπει να είναι σε θέση να στηρίζουν τους ασθενείς από τη στιγμή της διάγνωσης και καθ'όλη τη μετέπειτα πορεία της ασθένειας (Hairon, 2007). Η υποστήριξη ασθενών που βρίσκονται σε κατάσταση ψυχικής σύγχυσης, αποτελεί βασικό στοιχείο του ρόλου των κλινικών μαιών, οι οποίες θα πρέπει να έχουν εκπαιδευτεί κατάλληλα στη διαχείρησή τους (Hairon, 2007).

5.7. Στρατηγικές συμβουλευτικής

Υπάρχουν ποικίλλες στρατηγικές, οι οποίες θα μπορούσαν να υιοθετηθούν για την εξασφάλιση επιτυχούς συμβουλευτικής προσυμπτωματικού ελέγχου. Η συμβουλευτική μπορεί να εξατομικευθεί ή να ομαδοποιηθεί, όπως για παράδειγμα, ομάδα γυναικών, οικογένεια ή ομάδα στην κοινότητα (Henriksson et al., 2004).

5.7.1. Εξατομικευμένη συμβουλευτική

Κάθε γυναίκα που καταφεύγει σε προσυμπτωματικό έλεγχο θα πρέπει να καθοδηγείται ατομικά, ούτως ώστε να διασφαλίζεται η ιδιωτικότητά της, δημιουργώντας έτσι ευνοϊκές προϋποθέσεις για τη διεξαγωγή προσωπικών ερωτήσεων. Κατ'αυτόν τον τρόπο, κάθε γυναίκα αντιμετωπίζεται ως ξεχωριστό άτομο και η συμβουλευτική προσαρμόζεται αναλόγως, ώστε να αντιμετωπίζονται και να καλύπτονται οι προσωπικές ανάγκες της. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να πραγματοποιείται πριν και μετά από κάθε νέα εξέταση, προκειμένου να ενισχυθούν τα βασικά μηνύματα για τη σημασία πρόληψης και να αντιμετωπιστούν τυχόν νέες ανησυχίες και απορίες.

5.7.2. Ομαδική συμβουλευτική

Αποτελεί μία διαδικασία παροχής πληροφοριών σχετικά με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σε μία ομάδα γυναικών, προκειμένου να μεγιστοποιηθεί ο χρόνος της ενημέρωσης.

Στο πλαίσιο αυτό, παρέχονται στα μέλη της ομάδας γενικές πληροφορίες, που αποσκοπούν στην αύξηση της ευαισθητοποίησής τους σε θέματα υγείας, ιδίως όσον αφορά στον προσυμπτωματικό έλεγχο. Εάν υπάρξουν ειδικές και εξατομικευμένες ανησυχίες, τότε συζητούνται κατά τη διάρκεια ατομικών συνεδριών. Οι Chigbu και Aniehue συνόψισαν, πως η εκπαίδευση στα πλαίσια της κοινότητας, σχετικά με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει συζητήσεις για τη διαχείριση των μη φυσιολογικών αποτελεσμάτων του τεστ Παπανικολάου αλλά και της κολποσκόπησης, πριν ακόμα από την αρχική εξέταση. Με αυτή τη διαδικασία, μεγιστοποιείται η στήριξη προς τις γυναίκες που πρόκειται να εξεταστούν (Chigbu and Aniehue, 2011).

5.7.3. Συμβουλευτική για ζευγάρια

Η συμμετοχή του συντρόφου στις συναντήσεις για την άσκηση της συμβουλευτικής, του δίνει τη δυνατότητα να ευαισθητοποιηθεί και να εκτιμήσει την σημασία της κατάστασης, καθώς

επίσης και να ενημερωθεί ώστε να αποκτήσει τα κατάλληλα εφόδια για να παράσχει την απαραίτητη υποστήριξη στη συντροφιά του. Είναι αποδεδειγμένο πως η συμμετοχή τους είναι ιδιαίτερα σημαντική σε θέματα αναπαραγωγικής υγείας και κρίνεται αναγκαίο να ενθαρρύνεται η παρουσία κατά τη διάρκεια των συνεδριάσεων συμβουλευτικής, των συντρόφων των γυναικών που χρειάζονται περαιτέρω θεραπεία (WHO, 2006).

5.8. Ο ρόλος της μαίας στην άσκηση συμβουλευτικής

Η μαία έχει τον σημαντικό ρόλο να φροντίζει τις γυναίκες και να ικανοποιεί τις ανάγκες αναπαραγωγικής υγείας. Η παροχή ολοκληρωμένων πληροφοριών προς αυτές θα ενισχύσει την πιθανότητα συμμόρφωσής τους με τις οδηγίες παρακολούθησης, τα πρωτόκολλα θεραπείας και τις τακτικές (ACCP, 2003). Αυτό κρίνεται αναγκαίο, επειδή ο προσυμπτωματικός έλεγχος εξακολουθεί να παραμένει η κύρια μέθοδος πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, επομένως, οι εργαζόμενοι στον τομέα της υγείας που έρχονται σε επαφή με γυναίκες οφείλουν να τις ενημερώνουν κατάλληλα (Anorlu et al., 2007).

Ο έλεγχος του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι ένας τομέας πρακτικής στην οποία απαιτείται η εμπειρογνομοσύνη της μαίας, καθώς μπορεί να λειτουργήσει ανεξάρτητα αν είναι επαρκώς εκπαιδευμένη.

Στην παροχή συμβουλών σχετικά με την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου, οι μαίες θα εκπληρώσουν έναν από τους πολλαπλούς ρόλους τους (Hilton et al., 2003). Για να είναι αποτελεσματικότερες σε αυτόν τον ρόλο, οι μαίες πρέπει να έχουν καλές επικοινωνιακές και συμβουλευτικές δεξιότητες. Υπάρχει η ανάγκη επανεκπαίδευσης των εργαζομένων στον τομέα της υγείας, κυρίως στον τομέα της συμβουλευτικής, για την αποτελεσματική εφαρμογή της συστηματικής εξέτασης στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (Dim et al., 2009). Όλες οι μαίες πρέπει να μπορούν να έχουν πρόσβαση σε πληροφορίες βάσει τεκμηριωμένων στοιχείων για τον έλεγχο του τραχήλου της μήτρας, επομένως πρέπει να διαθέτουν καλές δεξιότητες πληροφόρησης, επικοινωνίας και συμβουλευτικής προκειμένου να ασκούν πιο αποτελεσματική πρακτική. Η ηγετική παρουσία της μαίας στην κοινότητα για τη διάδοση των πληροφοριών είναι επίσης αναγκαία.

5.9. Συστάσεις για βελτίωση της άσκησης της συμβουλευτικής

- i. Η συμβουλευτική θα πρέπει να γίνει υποχρεωτική πριν από την εξέταση.
- ii. Όλες οι μαίες και οι εργαζόμενοι στον τομέα της υγείας θα πρέπει να επανεκπαιδεύονται στις δεξιότητες συμβουλευτικής.
- iii. Υπάρχει επείγουσα ανάγκη για μία εκστρατεία ευαισθητοποίησης και την παροχή ενός προγράμματος ελέγχου σε εθνικό επίπεδο.
- iv. Κυβερνητικές και μη κυβερνητικές οργανώσεις (ΜΚΟ) θα πρέπει να χρηματοδοτούν την κατάρτιση των μαιών κατά τον προληπτικό έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.
- v. Οι ΜΚΟ να αναλάβουν να εξασφαλίσουν μεγαλύτερη κάλυψη σε χώρες με χαμηλότερο βιοτικό επίπεδο.
- vi. Οι υπηρεσίες προσυμπτωματικού ελέγχου του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας θα πρέπει να παρέχονται χωρίς κόστος στις γυναίκες.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Αρχικός στόχος της παρούσας πτυχιακής εργασίας ήταν η πραγματοποίηση μιας ερευνητικής μελέτης, η οποία θα σχετιζόταν με τον ιό HPV και θα διευρευνούσαν τα μέτρα πρόληψης που λαμβάνουν οι κοπέλες νεαρής ηλικίας σχετικά με τη μόλυνση από τον συγκεκριμένο ιό. Η ολοκλήρωση της έρευνας θα γινόταν μέσα από δύο σκέλη. Το πρώτο σκέλος αφορούσε τη συμπλήρωση ενός ερωτηματολογίου, το οποίο δημιουργήθηκε αποκλειστικά για τους σκοπούς της εργασίας. Η συμμετοχή ήταν αρκετά μεγάλη, με αποτέλεσμα να συμπληρωθεί το ερωτηματολόγιο από περίπου 170 άτομα. Ωστόσο, το δεύτερο μέρος της ερευνητικής εργασίας θα αποτελούσαν από κλινική εφαρμογή του HPV DNA test, στο οποίο ανταποκρίθηκε πολύ μικρό δείγμα ατόμων. Κατά συνέπεια, ο αριθμός του δείγματος δεν ήταν επαρκής για την ορθή συλλογή αποτελεσμάτων, κάτι το οποίο αποτέλεσε εμπόδιο για την συνέχεια της μελέτης. Επομένως, παρατήθονται τα αποτελέσματα από την συμπλήρωση του ερωτηματολογίου, τα οποία παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον, χωρίς όμως να αποτελούν μέρος της παρούσας βιβλιογραφικής πτυχιακής εργασίας.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Δείγμα μελέτης

Για την κάλυψη των ερευνητικών αναγκών της παρούσας πτυχιακής εργασίας έλαβαν μέρος στην συγκεκριμένη έρευνα 175 φοιτήτριες 19-35 ετών. Η πλειοψηφία ήταν φοιτήτριες του Αλεξάνδρειου Τεχνολογικού Ιδρύματος Θεσσαλονίκης, του τμήματος της Μαιευτικής. Ωστόσο, στην έρευνα συμμετείχαν και σπουδάστριες από άλλα τμήματα Ανώτατων εκπαιδευτικών ιδρυμάτων της χώρας.

Ερωτηματολόγια

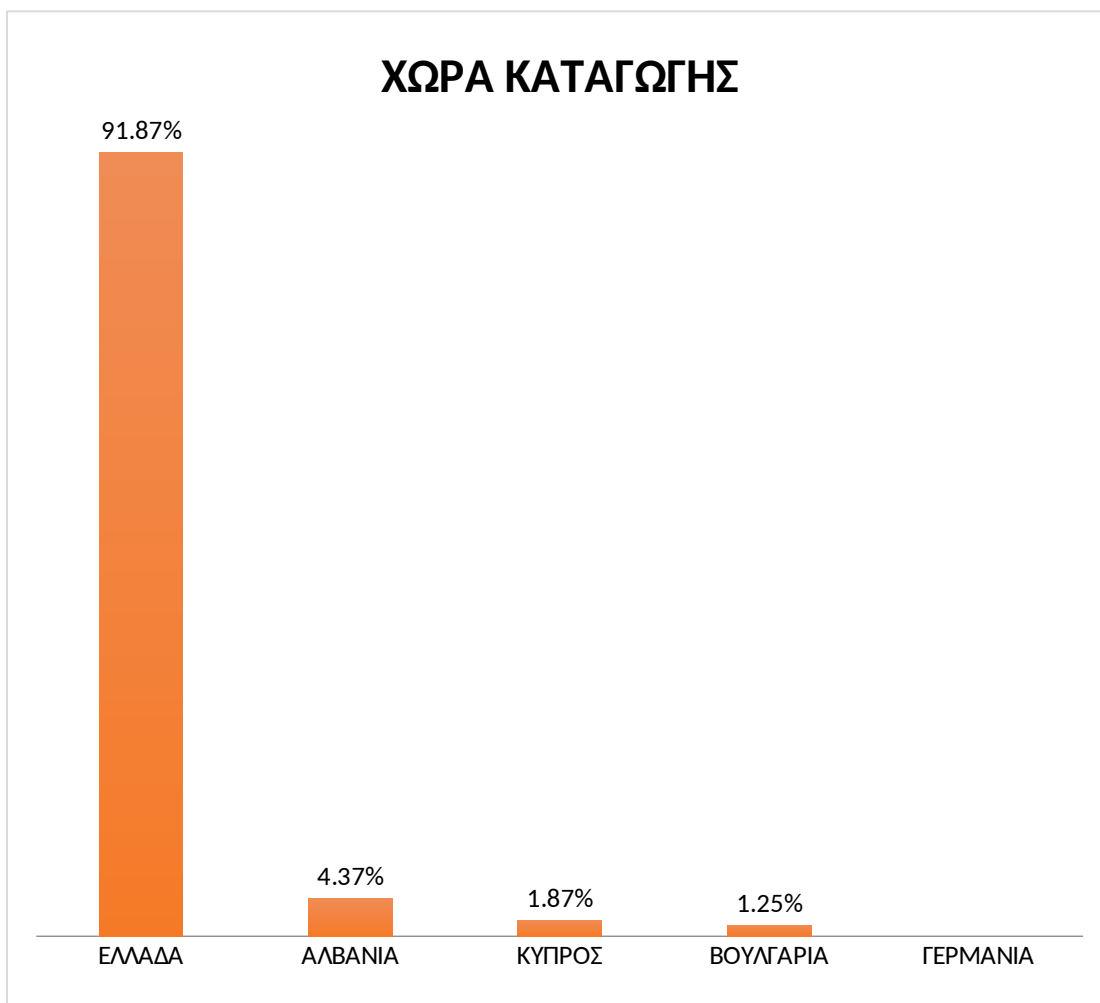
Εργαλείο της έρευνας αποτέλεσε ερωτηματολόγιο με ερωτήσεις ανοιχτού και κλειστού τύπου. Οι ερωτήσεις αφορούσαν τα δημογραφικά στοιχεία των φοιτητριών, πληροφορίες για τον εμμηνορυσιακό τους κύκλο, τη σεξουαλική τους δραστηριότητα και τα μέτρα πρόληψης που λαμβάνουν, καθώς επίσης και αν έχουν εμβολιασθεί για τον ιό HPV.

Σκοπός του συγκεκριμένου ερωτηματολογίου ήταν η διερεύνηση των προφυλάξεων που λαμβάνουν οι νεαρές γυναίκες σήμερα σχετικά με την πρόληψη από τον ιό HPV. Οι

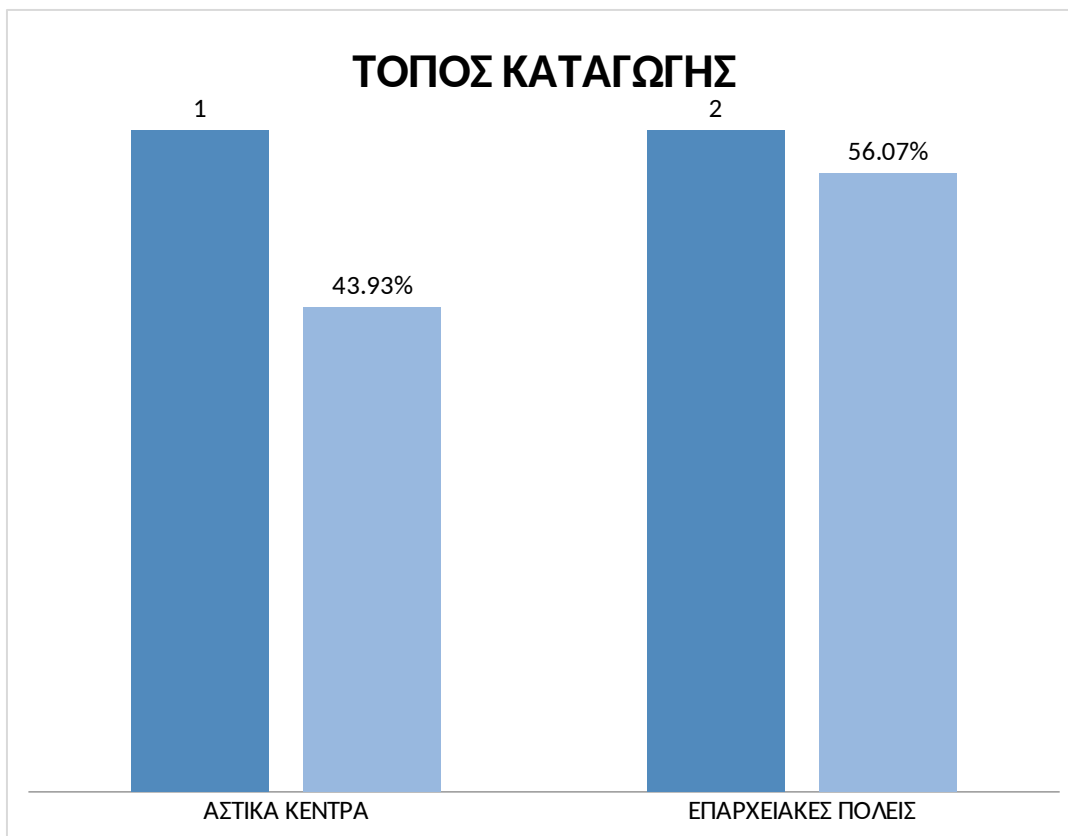
σεξουαλικές τους σχέσεις και η χρήση αντισυλληπτικών μέτρων, καθώς και ο εμβολιασμός για τον ιό ήταν τα βασικά στοιχεία που παρουσιάζουν ενδιαφέρον.

Αποτελέσματα

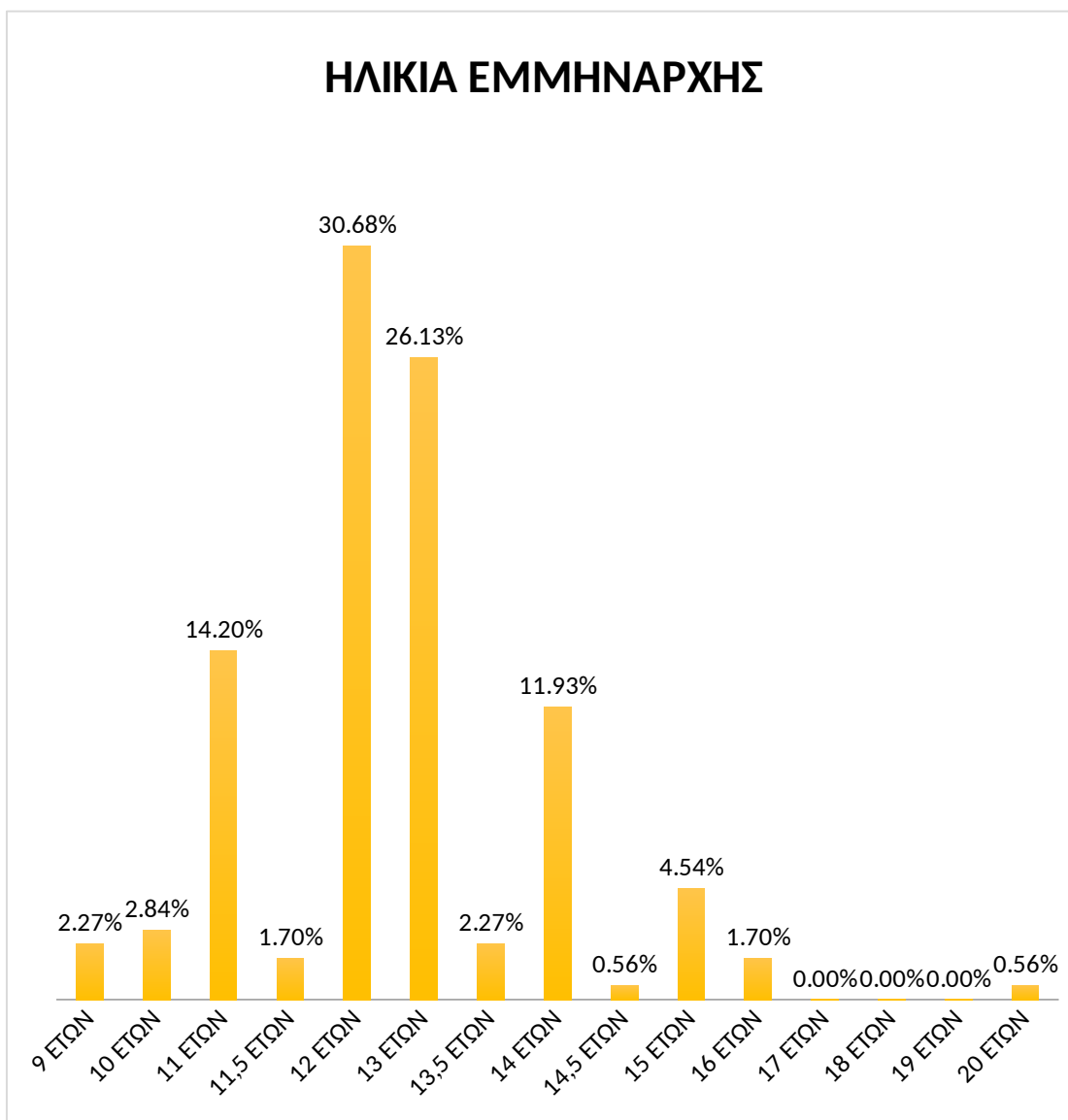
Η πλειοψηφία των γυναικών που απάντησαν στο ερωτηματολόγιο κατάγονται από την Ελλάδα (91,8%), ενώ οι υπόλοιπες κατάγονταν από την Αλβανία (4,3%), την Κύπρο (1,8%), την Βουλγαρία (1,2%) και την Γερμανία (0,6%).



Επίσης, παρατηρήθηκε ότι το 43,93% των ερωτηθέντων γυναικών κατάγεται από μεγάλα αστικά κέντρα, ενώ το 56,07% αυτών, κατάγεται από επαρχιακές πόλεις.



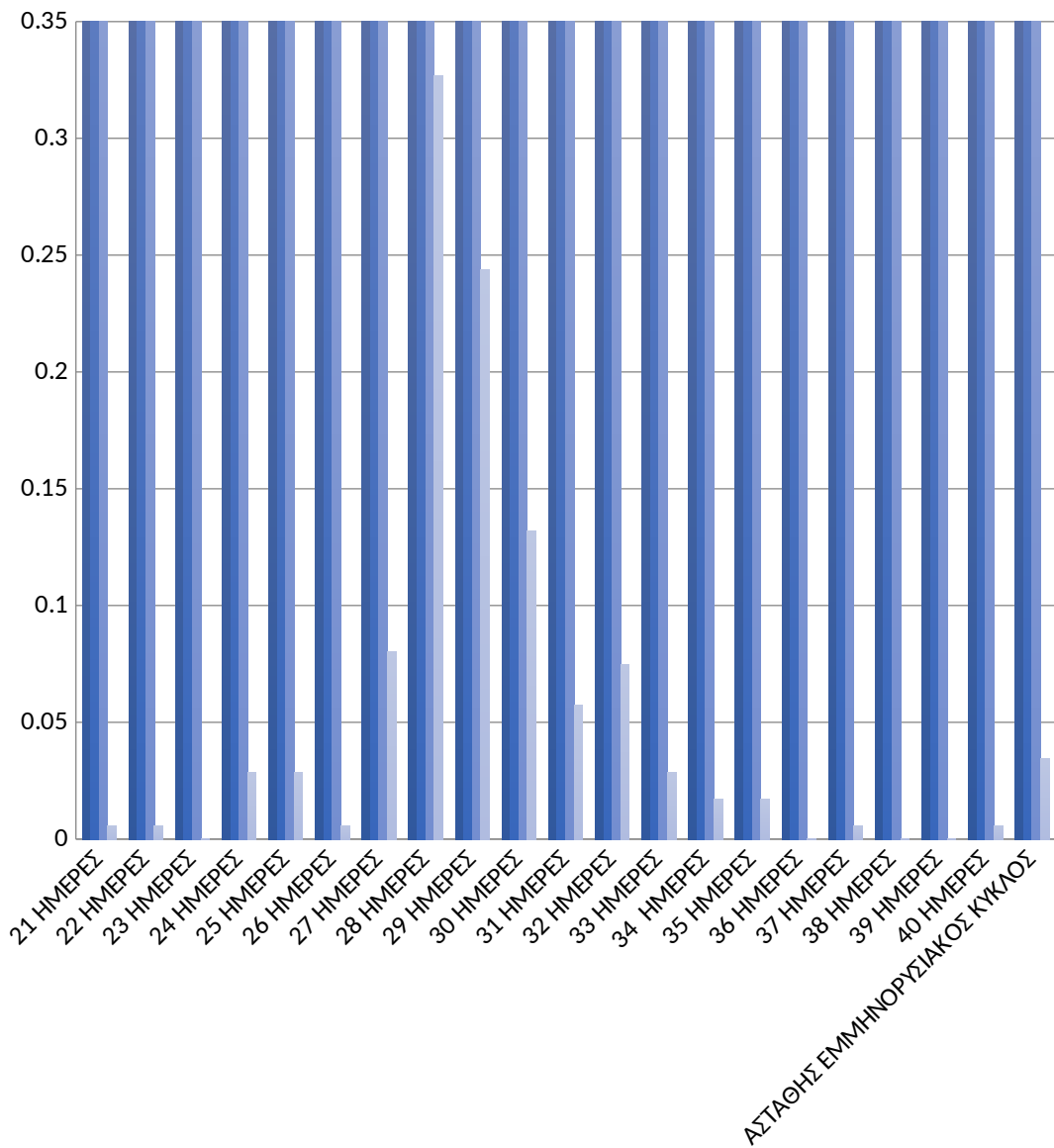
Παρατηρήθηκε πως στο μεγαλύτερο ποσοστό των γυναικών η ηλικία εμμηναρχής ήταν τα 12 έτη (30,68%), ενώ η επόμενη συχνότερη ηλικία ήταν τα 13 έτη (26,13%). Οι επόμενες συχνότερες ηλικίες ήταν αυτές των 11 (14,2%) και 14 ετών (11,93%). Οι ηλικίες αυτές ανήκουν στα φυσιολογικά όρια της ηλικίας εμμηναρχής, ωστόσο υπήρξαν και γυναίκες που ανέφεαν μικρότερη και μεγαλύτερη ηλικία για την έναρξη την έμμηνου ρύσεως, όπως παρουσιάζεται και στο παρακάτω διάγραμμα.



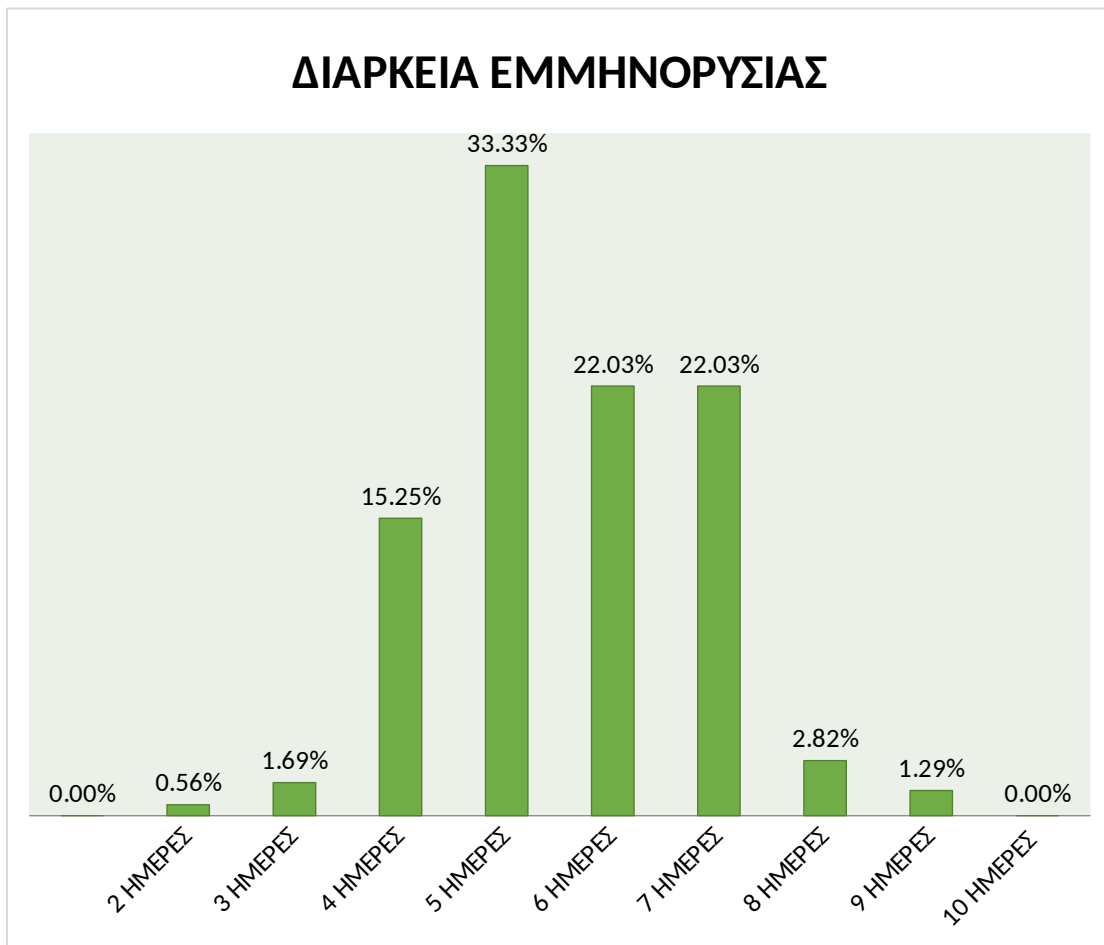
Ζητήθηκε επίσης, από τις γυναίκες που απαντήσανε στο παρόν ερωτηματολόγιο, να αναφέρουν τα χαρακτηριστικά του εμμηνορυσιακού τους κύκλου, δηλαδή τη διάρκειά του, καθώς και τη διάρκεια της εμμηνορυσίας. Παρατηρήθηκε πως οι περισσότερες γυναίκες έχουν φυσιολογική διάρκεια στον εμμηνορυσιακό τους κύκλο, δηλαδή 28 ημέρες (32,7%), ενώ η διάρκεια των 29 και 30 ημερών αναφέρθηκε σε ποσοστό 24,36% και 13,21%, αντίστοιχα. Τα ποσοστά των γυναικών που ανέφεραν μικρότερη ή μεγαλύτερη διάρκεια του κύκλου είναι πολύ χαμηλά, όπως φαίνεται και στο αντίστοιχο διάγραμμα, ενώ ένα το 3,44% των γυναικών ανέφερε πως έχει ασταθή εμμηνορυσιακό κύκλο με απροσδιόριστη διάρκεια ημερών.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΕΜΜΗΝΟΡΥΣΙΑΚΟΥ ΚΥΚΛΟΥ

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΕΜΜΗΝΟΡΥΣΙΑΚΟΥ ΚΥΚΛΟΥ



Σχετικά με την διάρκεια της εμμηνορυσίας, η πλειοψηφία των γυναικών ανέφερε σαν διάρκεια τις 5 ημέρες (34%), με επόμενη συχνότερη αναφερόμενη διάρκεια τις 6 και τις 7 ημέρες (22%), και έπειτα τις 4 ημέρες (15%). Πολύ λιγότερες αναφορές έγιναν για διάρκεια μικρότερη ή μεγαλύτερη από τις προαναφερθείσες τιμές, οι οποίες παρουσιάζονται στο γράφημα.

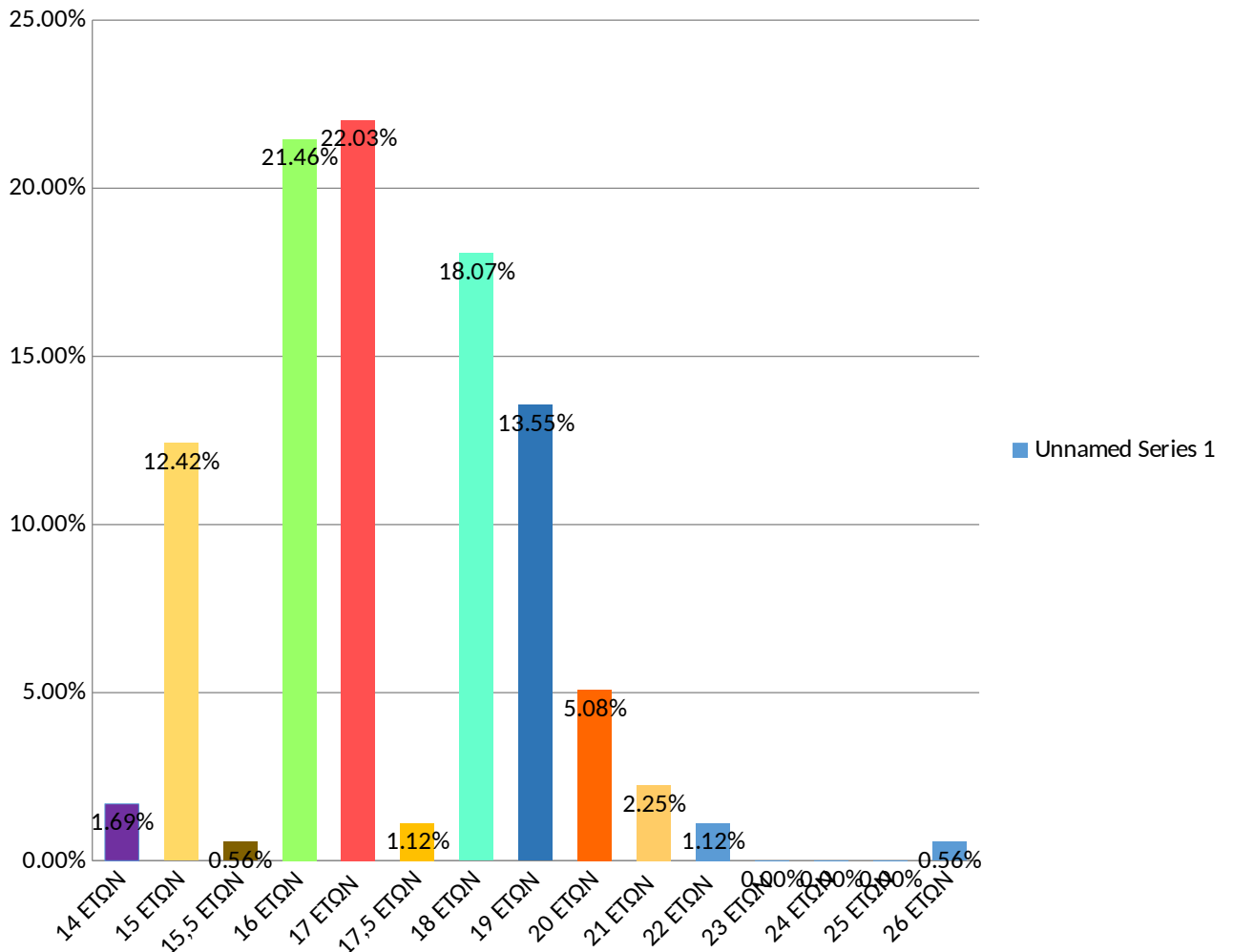


Ως γνωστόν, η σεξουαλική συμπεριφορά σχετίζεται με την μετάδοση του ιού HPV.

Για αυτό το λόγο, οι γυναίκες απάντησαν σε ερωτήσεις σχετικά με τη σεξουαλική τους δραστηριότητα.

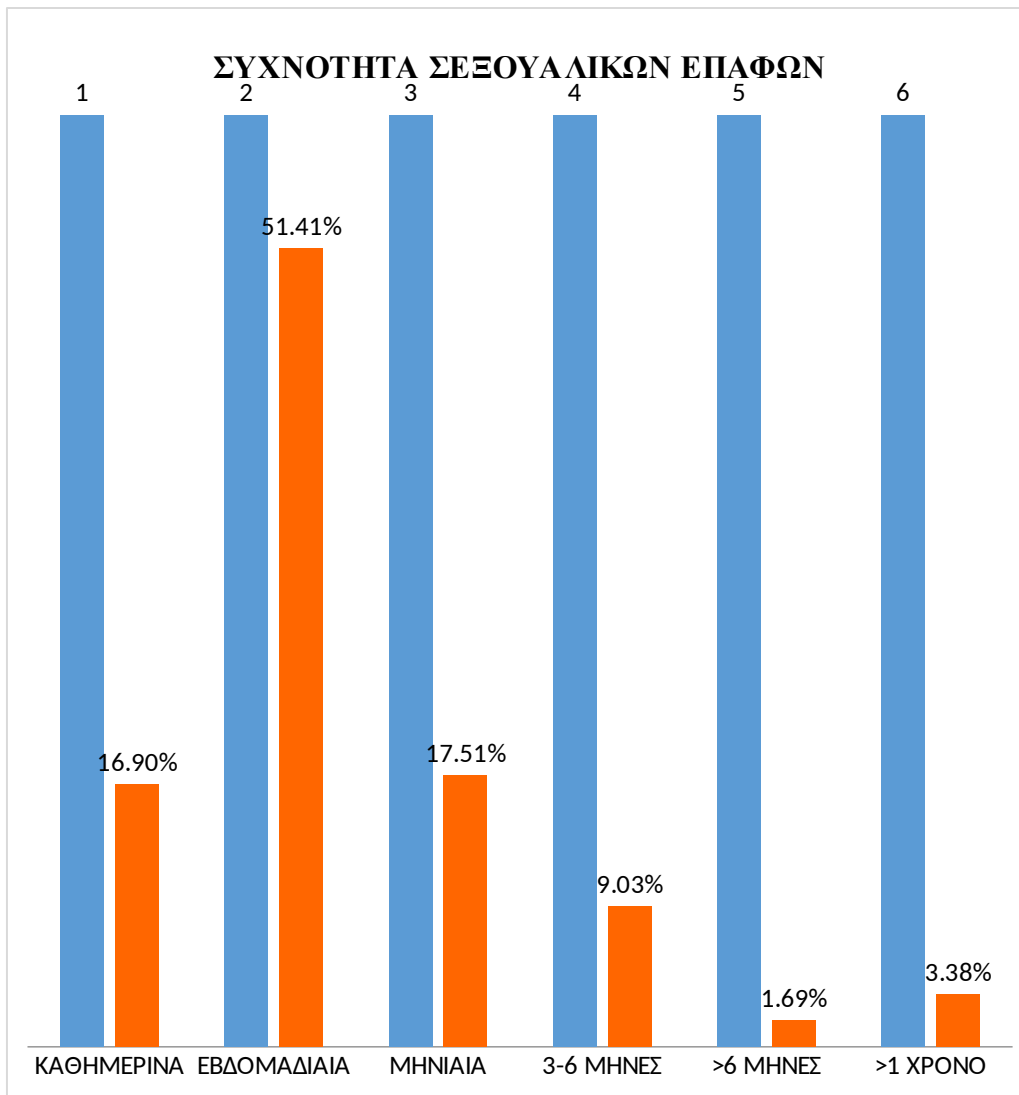
Αρχικά, ζητήθηκε να αναφέρουν την ηλικία έναρξης των σεξουαλικών τους επαφών. Το μεγαλύτερο ποσοστό ανέφερε ότι είχε πρώτη σεξουαλική επαφή σε ηλικία 17 ετών (22%). Επόμενη συχνότερη ηλικία φάνηκε να είναι αυτή των 16 ετών (21,46%), καθώς επίσης και των 18 ετών (18,07%). Στη συνέχεια αναφέρονται οι ηλικίες των 19 ετών (13,5%) και των 15 ετών (12,42%). Μικρότερα ποσοστά γυναικών αναφέρονται σε έναρξη σεξουαλικών επαφών σε μικρότερη ηλικία, δηλαδή στα 14 χρόνια (1,69%), όπως επίσης και σε μεγαλύτερες ηλικίες. Πιο συγκεκριμένα, ανεφεραν κατά φθίνουσα σειρά τις ηλικίες 20 ετών (5%), 21 ετών (2,25%), 22 ετών (1,12%) και 26 ετών (0,56%).

ΗΛΙΚΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΩΝ ΕΠΑΦΩΝ

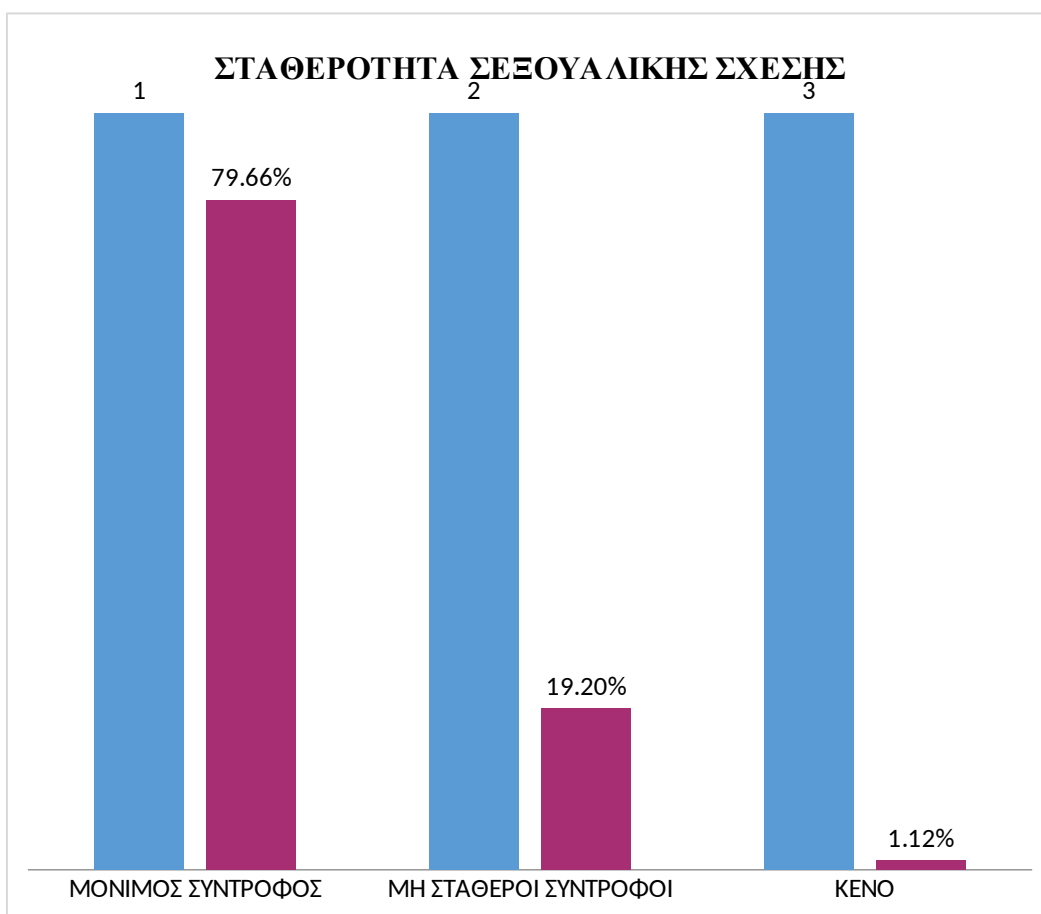


Σε επόμενη ερώτηση, ζητήθηκε να αναφέρουν τη συχνότητα των σεξουαλικών τους επαφών. Έτσι, φαίνεται πως το μεγαλύτερο ποσοστό των νεαρών γυναικών έρχονται σε σεξουαλική επαφή εβδομαδιαία (51,4%), ενώ σχεδόν ίδιος αριθμός των γυναικών ανέφερε ότι έχουν επαφές καθημερινά (16,9%) και μηνιαία (17,5%).

Μικρότερος αριθμός γυναικών ανέφερε πως έχει μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα αποχής μεταξύ των σεξουαλικών επαφών, όπως φαίνεται και στο αντίστοιχο διάγραμμα.



Ο ιός HPV είναι σεξουαλικά μεταδιδόμενος και εξαπλώνεται με την άμεση επαφή με την επιδερμίδα των γεννητικών οργάνων, των βλεννογόνων ή των σωματικών υγρών. Ο HPV μπορεί να μεταδοθεί είτε με τη συνουσία είτε με το στοματικό σεξ και η συχνή εναλλαγή ερωτικών συντρόφων αυξάνει την πιθανότητα μόλυνσης από τον ιό. Στα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου, φάνηκε πως το μεγαλύτερο ποσοστό των γυναικών που ερωτήθηκαν, έχουν σεξουαλικές επαφές με μόνιμο ερωτικό σύντροφο (79,7%), ενώ οι υπόλοιπες γυναίκες ανέφεραν δεν έχουν σταθερό σεξουαλικό σύντροφο (19,2%).

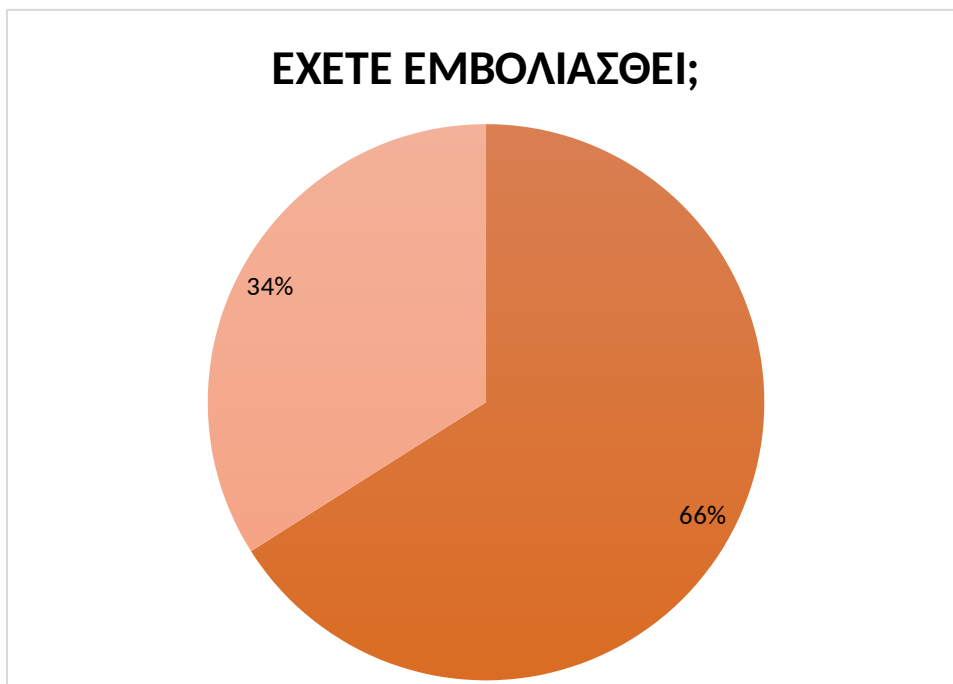


Η πρωτογενής πρόληψη για τον ιό πραγματοποιείται με τον εμβολιασμό του πληθυσμού. Τα εμβόλια που κυκλοφορούν προφυλάσσουν μόνο από συγκεκριμένους γονότυπους των HPV. Μετά τον εμβολιασμό, δημιουργούνται στον οργανισμό αντισώματα, τα οποία δεν επιτρέπουν στους συγκεκριμένους ιούς να δημιουργήσουν λοίμωξη. Είναι ιδανικό να γίνονται πριν την έναρξη των σεξουαλικών επαφών.

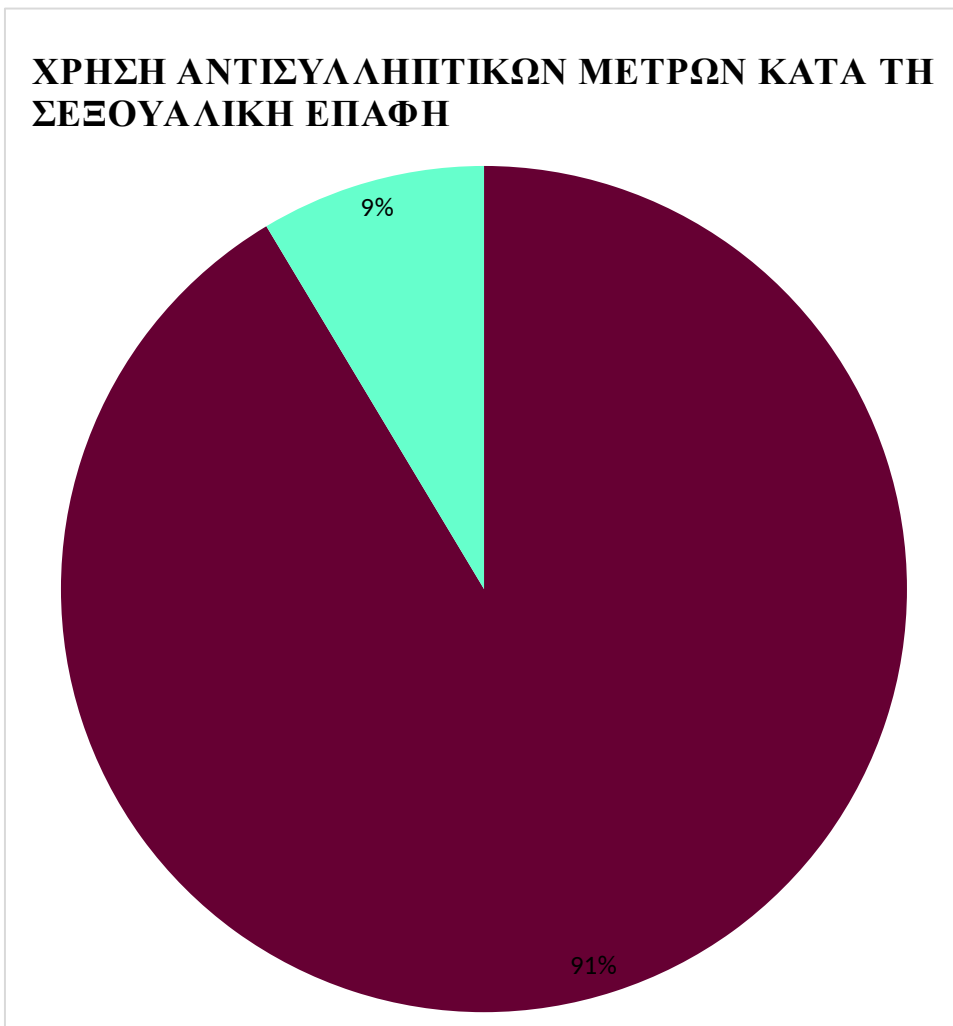
Τόσο για το εμβόλιο Gardasil της εταιρείας Merck, όσο και για το Cervarix της εταιρείας Glaxo-Smith-Kline, οι μελέτες, που έγιναν σε κορίτσια και νέες γυναίκες (ηλικίες 9-26 ετών) έδειξαν αποτελεσματικότητα σχεδόν 100%, όσον αφορά στην προφύλαξη από τους συγκεκριμένους HPV (για τους οποίους προφυλάσσει το κάθε εμβόλιο). Η αποτελεσματικότητα των εμβολίων έχει τεκμηριωθεί μόνο στα άτομα που έχουν κάνει όλες τις δόσεις (Μορτάκης Αλέξανδρος).

Παρά την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα των εμβολίων, ένα σημαντικό ποσοστό των γυναικών που ερωτήθηκαν, παρόλο που έχουν σεξουαλικές επαφές δεν έχουν εμβολιασθεί. Όπως φαίνεται και στο παρακάτω διάγραμμα, το 34% των γυναικών δεν έχει εμβολιασθεί, ενώ το 66% έχει.

ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΙΟ HPV



Θετικό φάνηκε να είναι το αποτέλεσμα στην ερώτηση για τη χρήση αντισυλληπτικών μέτρων κατά τη σεξουαλική επαφή, καθόν το 91% όσων ερωτήθηκαν απάντησαν πως λαμβάνουν μέτρα προστασίας για αντισύλληψη και πρόληψη των λοιμώξεων από σεξουαλικά μεταδιδόμενους ιούς, ενώ το 9% των γυναικών απάντησε πως δεν χρησιμοποιεί κανένα μέτρο προστασίας.



Ως δημοφιλέστερο μέτρο προστασίας αναφέρθηκε το ανδρικό προφυλακτικό, εφόσον το 81,8% των γυναικών απάντησαν ότι το χρησιμοποιούν ως μέτρο προστασίας κατά τη σεξουαλική επαφή. Η χρήση προφυλακτικού περιορίζει μεν (μέχρι και 70% –σύμφωνα με όλες τις δημοσιεύσεις), αλλά δεν αποκλείει εντελώς τον κίνδυνο μετάδοσης των HPV. Οι αιτίες είναι, ότι αφενός το προφυλακτικό δεν καλύπτει όλη την επιφάνεια του πέους και αφετέρου η μόλυνση από τους HPV είναι περιοχική και υπάρχουν συχνά μη ορατές αλλοιώσεις σε όλο το κατώτερο γεννητικό σύστημα, στο περίνεο και στην περιπρωκτική περιοχή.

Ωστόσο, μόνο το 46% αυτών των γυναικών ανέφερε πως χρησιμοποιείται το ανδρικό προφυλακτικό σε κάθε ερωτική επαφή με τον σύντροφο, καθώς το υπόλοιπο ποσοστό των γυναικών παρόλο που το χρησιμοποιεί ως προστατευτικό μέσο, δεν το εφαρμόζει σε κάθε επαφή.

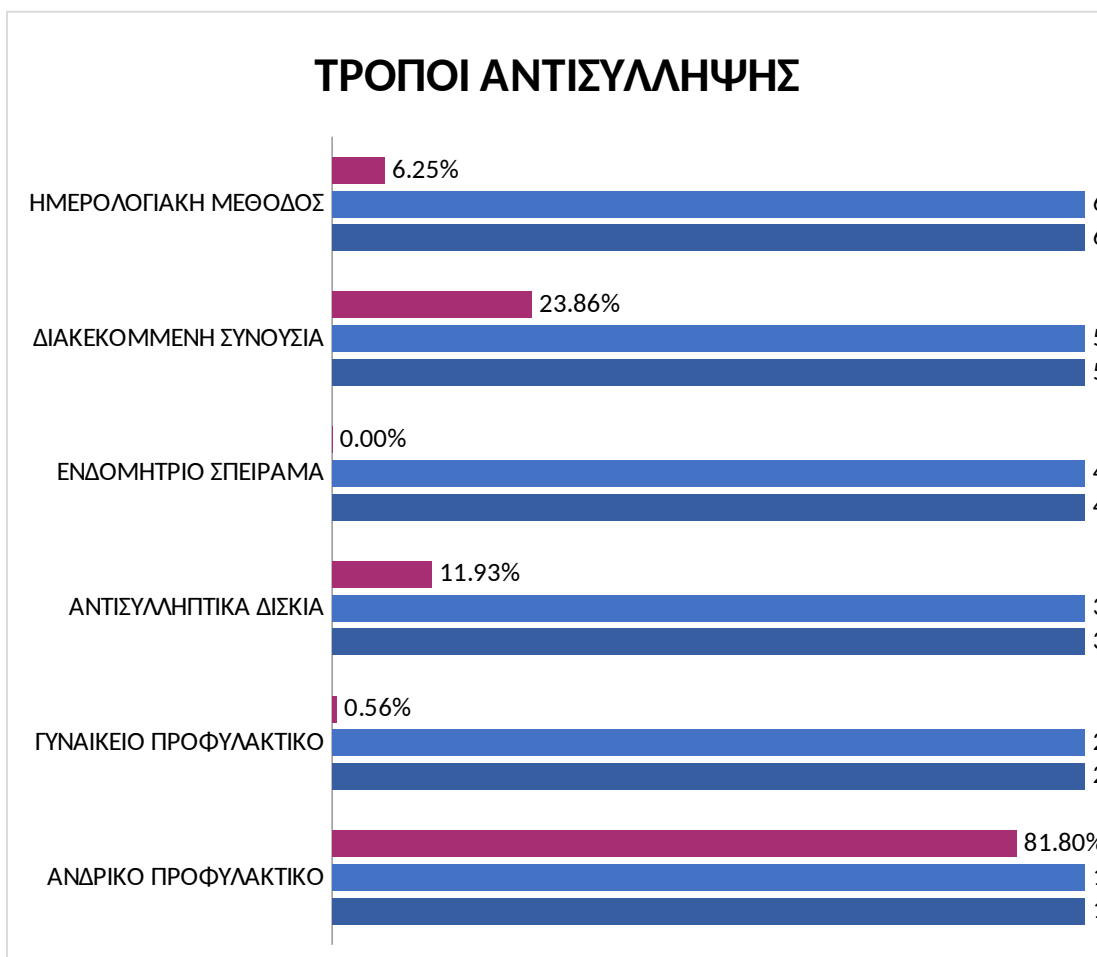
Ιδιαίτερα σημαντικό φαίνεται να είναι το αποτέλεσμα που παρουσιάζει τη διακεκομμένη συνουσία ως δεύτερο συχνότερο μέτρο που χρησιμοποιούν οι γυναίκες και τα ζευγάρια για αντισύλληψη. Είναι μια μέθοδος αντισύλληψης που συνίσταται στην έξοδο του πέους από τον κόλπο και την απομάκρυνση του από τα έξω γεννητικά όργανα της γυναίκας πριν την εκσπερμάτιση. Το συγκεκριμένο μέτρο παρόλο που δεν παρέχει εγγυημένη προστασία για την πρόληψη πιθανής κύησης, δεν παρέχει καμία προστασία από τους σεξουαλικά μεταδιδόμενους ιούς.

Τρίτο δημοφιλέστερο αντισυλληπτικό μέτρο φαίνεται να είναι η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων από τις γυναίκες. Με την συγκεκριμένη μέθοδο δεν υπάρχει καμία πιθανότητα εγκυμοσύνης, εφόσον η χρήση της γίνεται ορθά. Ωστόσο, θα πρέπει να χρησιμοποιείται συνδυαστικά με κάποιο άλλο αντισυλληπτικό μέτρο, όπως για παράδειγμα το ανδρικό προφυλακτικό, προκειμένου να παρέχεται η απαραίτητη προστασία στους συντρόφους έναντι των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων. Η μεμονωμένη χρήση των αντισυλληπτικών δισκίων δεν παρέχει καμία προστασία από τους ιούς που μπορούν να μεταδοθούν κατά την ερωτική επαφή.

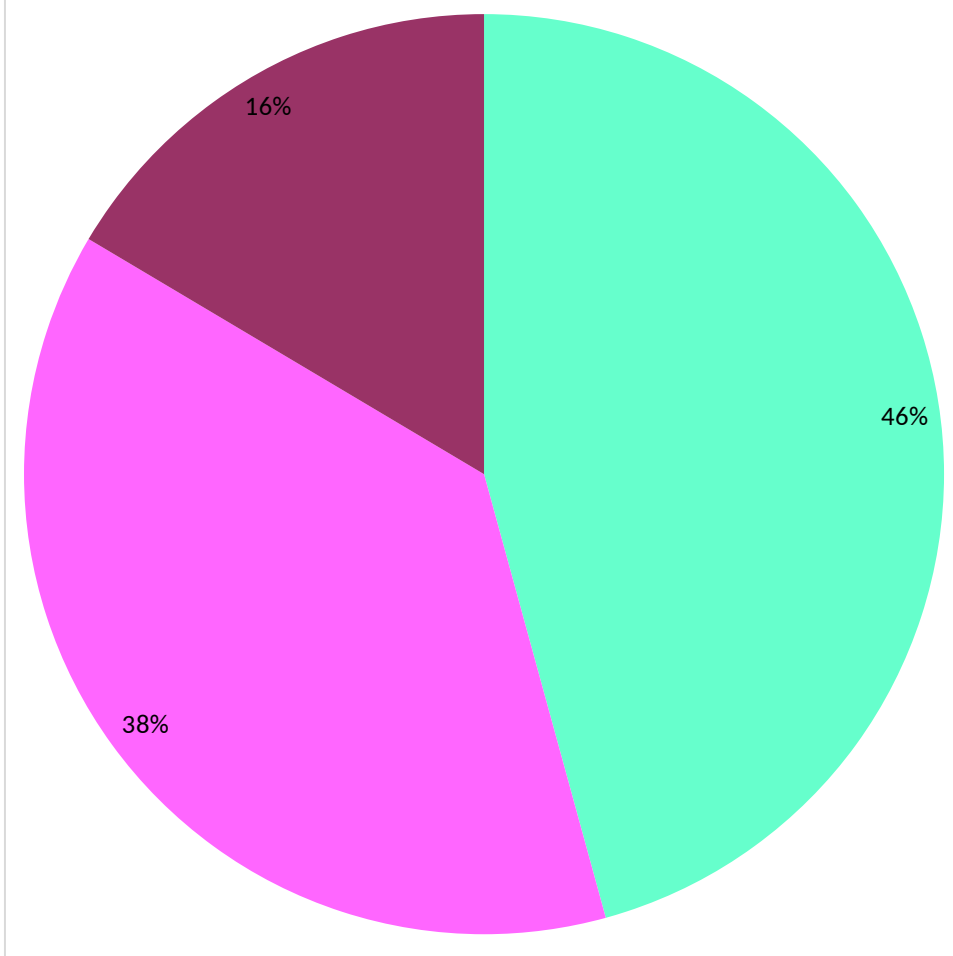
Το ίδιο συμβαίνει και με την ημερολογιακή μέθοδο, η οποία φαίνεται να χρησιμοποιείται αρκετά από τα ζευγάρια. Είναι γνωστό πώς όσο ο κύκλος είναι ασταθής, τόσο πιο δύσκολο είναι να υπολογιστούν οι γόνιμες μέρες και οι μέρες που πρέπει να αποφεύγεται η σεξουαλική επαφή είναι πολλές. Γενικά η μέθοδος του ημερολογίου, δεν είναι αρκετά αποτελεσματική

και παρουσιάζει υψηλό ποσοστό αποτυχίας (15–30 %). Θα πρέπει και στην συγκεκριμένη περίπτωση να χρησιμοποιείται συνδυαστικά με κάποιο άλλο μέσο που παρέχει ταυτόχρονη προστασία από ανεπιθύμητη εγκυμοσύνη και από σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, όπως αναφέρθηκε παραπάνω.

Τέλος, ελάχιστα και μηδενικά είναι τα ποσοστά των γυναικών που σε αυτές τις ηλικίες χρησιμοποιούν ως αντισυλληπτικά προστατευτικά μέτρα το γυναικείο προφυλακτικό (0,56%) και τον ενδομήτριο σπείραμα (0%), αντίστοιχα.



ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΧΡΗΣΗΣ ΑΝΔΡΙΚΟΥ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΟΥ



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Γεώργιος Κ. Κρεατσάς. «Σύγχρονη Γυναικολογία και Μαιευτική», Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2009, ISBN: 9789603998372
2. Αντσακλής Αριστείδης. «Μαιευτική και Γυναικολογία», Επιστημονικές εκδόσεις Παρισίανου Α.Ε., Β' έκδοση, Αθήνα, 2011, ISBN: 9789603947363
3. Καλκάνη-Μπουσιάκου Ε. «Ιολογία», ΕΛΛΗΝ, Αθήνα, 2008, ISBN: 978-960286-977-2
4. Αγοραστός Θ., Ελληνική Εταιρία Έρευνας και Αντιμετώπισης του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων Α' Μαιευτ.-Γυναικολογική Κλινική «Περαιτέρω αντιμετώπιση ενός μη φυσιολογικού τεστ Παπανικολάου», 2008. [<http://www.hpvsociety.gr>]
5. WHO, The Immunological Basis for Immunization Series Module 19: Human papillomavirus infection (2011) http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501590_eng.pdf?ua=1
6. Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer—burden and assessment of causality. Journal of the National Cancer Institute. Monographs, 2003, 31:3–13.
7. Clifford GM et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. British Journal of Cancer, 2003, 88:63–73.
8. Clifford GM et al. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. British Journal of Cancer, 2003, 89:101–105.
9. Munoz N et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. The New England Journal of Medicine, 2003, 348:518–527.
10. Αλέξανδρος Μορτάκης, «Ενημέρωση για κονδυλώματα – HPV – CIN/LSIL/HSIL», Διαδικτυακή σελίδα του δρ. Αλέξανδρου Μορτάκη, 17/07/2015
11. (Μορτάκης Α. «Γυναίκα και HPV», Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 2007, ISBN: 978-960-372-103-1)
12. (Εύη Πανοτοπούλου-Φλαμπουράρη Διευθύντρια Τμήματος Ιολογίας ΓΑΝΑ “Ο ΑΓ. ΣΑΒΒΑΣ)
13. «Eukaryotic Origins: Kinds and components of origins»,
Πηγή:http://molbiol4masters.masters.grkraj.org/html/Eukaryotic_DNA_Replication2-Eukaryotic_Origins.htm ,13/07/2015
14. (K. Morshed, D. Polz- Gruszka, M. Szymanski, M. Polz- Dacewicz M. «Human Papillomavirus (HPV) - Structure, epidemiology and pathogenesis». Otolaryngol Pol. 2014 Sep-Oct;68(5):213-9.
15. Θεόδωρος Ξεν. Βασιλειάδης, «Κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων στον άνθρωπο ως λοίμωξη από τον ιό κονδυλωμάτων», <http://www.doctorvasiliadis.gr/iatrika/menugynekologika/menumainhpv.html> , 06/07/2015
16. [15] Σαλαμά Εμμανουέλα, Στεφανίδη Σοφία. «Μελέτη του επιπέδου ενημέρωσης αναφορικά με τον Ιό του Ανθρώπινου Θηλώματος (HPV) στον γενικό πληθυσμό».2014

17. Goodman, A. and Wilbur, D.C. (2003) Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 32-2003. A 37-year-old woman with atypical squamous cells on a Papanicolaou smear. *N. Engl. J. Med.* 349,1555-1564.
18. Galloway, D.A. (2003) Papillomavirus vaccines in clinical trials. *Lancet, Infect Dis.* 3,469-475
19. Arrand, J. (1994) Molecular papillomaviruses. In: Stern, P.L., Stanley, M.A., eds. *Human Papillomaviruses and Cervical Cancer: Biology and Immunology*. Oxford University Press, 28-40.
20. Pfister, H. and Fuchs, P.G. (1987) Papillomaviruses: particles, genome organization and proteins. In: Syrjanen, K., Gissmann, L., Koss, L.G., eds. *Papillomaviruses and Human Disease*. Berlin: Springer-Verlag, 1-18.
21. White, A.E., Livanos, E.M. and Tlsty, T.D. (1994) Differential disruption of genomic integrity and cell cycle regulation in normal human fibroblasts by the HPV oncoproteins. *Genes*, 8,666-677.
22. Schiffman, M.H. (1994) Epidemiology of cervical human papillomavirus infections. In: Zur Hausen, H. ed. *Human Pathogenic Papillomaviruses. Current Topics in Microbiology and Immunology*. Berlin: Springer Verlag, 55-81.
23. Liu, J.S., Kuo, S.R., Broker, T.R. and Chow, L.T. (1995) The functions of human papillomavirus type 11 E1, E2 and E2C proteins in cell-free DNA replication. *J. Biol. Chem.* 270,27283-27291
24. Awady, M.K., Kaplan, J.B., O'Brien, S.J. and Burk, R.D. (1987) Molecular analysis of integrated human papillomavirus 16 sequences in the cervical cancer cell line SiHa. *Virology*, 159,389-398.
25. Schwarz, E., Freese, U.K., Gissmann, L. et al. (1985) Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical cells. *Nature*, 314,111-4
26. Choo, K.B., Pan, C.C. and Han, S.H. (1987) Integration of human papillomavirus type 16 into cellular DNA of cervical carcinoma: preferential deletion of the E2 gene and invariable retention of the long control region and the E6/E7 open reading frames. *Virology*, 161,259-261.
27. Pecoraro, G., Morgan, D. and Defendi, V. (1989) Differential effects of human papillomavirus type 6, 16 and 18 DNAs on immortalization and transformation of human cervical epithelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86,563-567
28. Romanczuk, H. and Howley, P.M. (1992) Disruption of either the E1 or the E2 regulatory gene of human papillomavirus type 16 increases viral immortalization capacity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89,3159-3163
29. McDougall, J.K. (1996) HPV immortalization and transformation. In: Lacey, C., ed. *Papillomavirus Reviews: Current Research on Papillomaviruses*. Leeds University Press, 47-53.
30. Davidson, E.J., Kitchener, H.C. and Stern, P.L. (2002) The use of vaccines in the prevention and treatment of cervical cancer. *Clin. Oncol.* 14,193-200.

31. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:342–350. doi: 10.1038/nrc798. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
32. Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):S3/35–41. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.06.015. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
33. Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, WHO International Agency for Research on Cancer Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol*. 2005;6:204. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70086-3. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
34. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: A meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003;88:63–73. doi: 10.1038/sj.bjc.6600688. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
35. Ramqvist T, Grün N, Dalianis T. Human papillomavirus and tonsillar and base of tongue cancer. *Viruses*. 2015;7:1332–1343. doi: 10.3390/v7031332. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
36. Mamas IN, Sourvinos G, Spandidos DA. The paediatric story of human papillomavirus (Review) *Oncol Lett*. 2014;8:502–506. doi: 10.3892/ol.2014.2226.
37. Bosch, F.X., Lorincz, A., Munoz, N. et al., (2002) The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J. Clin. Pathol.* 55,244-265.
38. Schiffman, M. and Castle, P.E. (2003) Human papillomavirus: epidemiology and public health. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 127,930-934.
39. Stokley S, Jeyarajah J, Yankey D, Cano M, Gee J, Roark J, Curtis RC, Markowitz L, Immunization Services Division, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC Human papillomavirus vaccination coverage among adolescents, 2007–2013, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006–2014-United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63:620–624.
40. Castle PE, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC, Sherman ME, Wacholder S, Tarone R, Burk RD. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis*. 2005;191:1808–1816. doi: 10.1086/428779.
41. Sedlacek TV, Lindheim S, Eder C, Hasty L, Woodland M, Ludomirsky A, Rando RF. Mechanism for human papillomavirus transmission at birth. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161:55–59. doi: 10.1016/0002-9378(89)90232-9.
42. Roman A, Fife K. Human papillomavirus DNA associated with foreskins of normal newborns. *J Infect Dis*. 1986;153:855–861. doi: 10.1093/infdis/153.5.855.
43. Rintala MA, Grénman SE, Järvenkylä ME, Syrjänen KJ, Syrjänen SM. High-risk types of human papillomavirus (HPV) DNA in oral and genital mucosa of infants during their first 3 years of life: Experience from the Finnish HPV Family Study. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1728–1733. doi: 10.1086/498114
44. Boda D, Neagu M, Constantin C, Voinescu RN, Caruntu C, Zurac S, Spandidos DA, Drakoulis N, Tsoukalas D, Tsatsakis AM. HPV strain distribution in patients with genital

- warts in a female population sample. *Oncol Lett.* 2016;12:1779–1782. doi: 10.3892/ol.2016.4903.
45. Chen R, Sehr P, Waterboer T, Leivo I, Pawlita M, Vaheri A, Aaltonen LM. Presence of DNA of human papillomavirus 16 but no other types in tumor-free tonsillar tissue. *J Clin Microbiol.* 2005;43:1408–1410. doi: 10.1128/JCM.43.3.1408-1410.2005
 46. Powell J, Strauss S, Gray J, Wojnarowska F. Genital carriage of human papilloma virus (HPV) DNA in prepubertal girls with and without vulval disease. *Pediatr Dermatol.* 2003;20:191–194. doi: 10.1046/j.1525-1470.2003.20301.x.
 47. De Marco F. Oxidative stress and HPV carcinogenesis. *Viruses.* 2013;5:708–731. doi: 10.3390/v5020708.
 48. Căruntu C, Boda D, Musat S, Căruntu A, Mandache E. Stress-induced mast cell activation in glabrous and hairy skin. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:105950. doi: 10.1155/2014/105950
 49. Fang CY, Miller SM, Bovbjerg DH, Bergman C, Edelson MI, Rosenblum NG, Bove BA, Godwin AK, Campbell DE, Douglas SD. Perceived stress is associated with impaired T-cell response to HPV16 in women with cervical dysplasia. *Ann Behav Med.* 2008;35:87–96. doi: 10.1007/s12160-007-9007-6.
 50. Schiller JT, Day PM, Kines RC. Current understanding of the mechanism of HPV infection. *Gynecol Oncol.* 2010;118(Suppl):S12–S17. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.04.004.
 51. Steben M, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: Epidemiology and pathophysiology. *Gynecol Oncol.* 2007;107(Suppl 1):S2–S5. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.07.067.
 52. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, Stanley MA. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine.* 2012;30(Suppl 5):F55–F70. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.083.
 53. Fuchs E, Nowak JA. Building epithelial tissues from skin stem cells. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2008;73:333–350. doi: 10.1101/sqb.2008.73.032.
 54. Ledwaba T, Dlamini Z, Naicker S, Bhoola K. Molecular genetics of human cervical cancer: Role of papillomavirus and the apoptotic cascade. *Biol Chem.* 2004;385:671–682. doi: 10.1515/BC.2004.083.
 55. Neagu M, Căruntu C, Constantin C, Boda D, Zurac S, Spandidos DA, Tsatsakis AM. Chemically induced skin carcinogenesis: Updates in experimental models (Review) *Oncol Rep.* 2016;35:2516–2528. doi: 10.3892/or.2016.4683
 56. Παπαθανασίου Κ. 2002)
 57. Ferenczy A, Bergeron C, Richart RM. Human papillomavirus in fomites on objects used for the management of patients with genital human papillomavirus infections. *Obstet Gynecol.* 1989;74:950-54.
 58. Gissmann L: Immunologic Responses to Human Papillomavirus Infection. *Obstet Gynecol Clin N Amer* 1996;23:625-640.
 59. Syrjänen KJ: Association of human papillomavirus with penile cancer. In: Mindel A (ed): *Genital Warts. Human Papillomavirus Infection.* Edward Arnold, London,1995, pp163-197.

60. Schafer A, Friedman W, Mielke M. et al: The increased frequency of cervical dysplasia-neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus is related to the degree of immunosuppression. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:593-599.
61. Αλέξανδρος Μορτάκης, «Ενημέρωση για κονδυλώματα – HPV – CIN/LSIL/HSIL», Διαδικτυακή σελίδα του δρ. Αλέξανδρου Μορτάκη, 17/07/2015
62. The society of obstetricians and gynaecologists of Canada, «What is HPV?», <http://hpvinfo.ca/what-is-hpv/>, 17/7/2015
63. Sarah C.P. Williams. «HPV Transmission: 20% Chance an Uninfected Partner will pick up virus», *My Health News Daily Contributor*, 2011.
64. Satterwhite CL, Torrone E, Meites E, Dunne EF, Mahajan R, Ocfemia MC, Su J, Xu F, Weinstock H. Sexually transmitted infections among US women and men: Prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex Transm Dis.* 2013;40:187–193. doi: 10.1097/OLQ.0b013e318286bb53
65. Nielsen A, Kjaer SK, Munk C, Iftner T. Type-specific HPV infection and multiple HPV types: Prevalence and risk factor profile in nearly 12,000 younger and older Danish women. *Sex Transm Dis.* 2008;35:276–282. doi: 10.1097/OLQ.0b013e31815ac5c7.
66. Skaaby S, Kofoed K. Anogenital warts in Danish men who have sex with men. *Int J STD AIDS.* 2011;22:214–217. doi: 10.1258/ijisa.2011.010372
67. Owusu-Edusei K, Jr, Chesson HW, Gift TL, Tao G, Mahajan R, Ocfemia MC, Kent CK. The estimated direct medical cost of selected sexually transmitted infections in the United States, 2008. *Sex Transm Dis.* 2013;40:197–201. doi: 10.1097/OLQ.0b013e318285c6d2
68. Steben M, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: Epidemiology and pathophysiology. *Gynecol Oncol.* 2007;107(Suppl 1):S2–S5. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.07.067.
69. Sedlacek TV, Lindheim S, Eder C, Hasty L, Woodland M, Ludomirsky A, Rando RF. Mechanism for human papillomavirus transmission at birth. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161:55–59. doi: 10.1016/0002-9378(89)90232-9.
70. World Health Organization Implementation of the global strategy for prevention and control of sexually transmitted infections: 2006–2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/183117/1/9789241508841_eng.pdf. Accessed Dec 21, 2015.
71. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, Bosch FX. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: A meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:453–459. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70158-5. [PubMed] [Cross Ref]
72. Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, Wijesooriya NS, Unemo M, Low N, Stevens G, Gottlieb S, Kiarie J, Temmerman M. Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on systematic review and global reporting. *PLoS One.* 2015;10:e0143304. doi: 10.1371/journal.pone.0143304.
73. McQuillan G, Kruszon-Moran D, Markowitz LE, Unger ER, Paulose-Ram R. Prevalence of HPV in adults aged 18–69: United States, 2011–2014. *NCHS Data Brief.* 2017; (280):1–8.

74. Braaten KP, Laufer MR. Human papillomavirus (HPV), HPV-related disease, and the HPV vaccine. *Rev Obstet Gynecol*. 2008;1:2–10.
75. Dunne EF, Markowitz LE. Genital human papillomavirus infection. *Clin Infect Dis*. 2006;43:624–629. doi: 10.1086/505982.
76. Cai T, Wagenlehner FM, Mondaini N, D’Elia C, Meacci F, Migno S, Malossini G, Mazzoli S, Bartoletti R. Effect of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis co-infection on sperm quality in young heterosexual men with chronic prostatitis-related symptoms. *BJU Int*. 2014;113:281–287. doi: 10.1111/bju.12244.
77. Panatto D, Amicizia D, Bianchi S, Frati ER, Zotti CM, Lai PL, Domnich A, Colzani D, Gasparini R, Tanzi E. Chlamydia trachomatis prevalence and chlamydial/HPV co-infection among HPV-unvaccinated young Italian females with normal cytology. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11:270–276. doi: 10.4161/hv.36163.
78. Smith JS, Muñoz N, Herrero R, Eluf-Neto J, Ngelangel C, Franceschi S, Bosch FX, Walboomers JMM, Peeling RW. Evidence for Chlamydia trachomatis as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines. *J Infect Dis*. 2002;185:324–331. doi: 10.1086/338569
79. Tarallo PA, Smolowitz J, Carriero D, Tarallo J, Siegel A, Jia H, Emond JC. Prevalence of high-risk human papilloma virus among women with hepatitis C virus before liver transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2013;15:400–404. doi: 10.1111/tid.12086
80. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Muñoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J, Castellsagué X, Meijer CJ, Van den Brule AJ, Franceschi S, Ashley R, International Agency for Research on Cancer (IARC) Multicentric Cervical Cancer Study Group. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1604–1613. doi: 10.1093/jnci/94.21.1604.
81. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2013;386:743–800.
82. Alberts CJ, Schim van der Loeff MF, Papenfuss MR, da Silva RJC, Villa LL, Lazcano-Ponce E, Nyitray AG, Giuliano AR. Association of Chlamydia trachomatis infection and herpes simplex virus type 2 serostatus with genital human papillomavirus infection in men: The HPV in men study. *Sex Transm Dis*. 2013;40:508–515. doi: 10.1097/OLQ.0b013e318289c186.
83. Mbulawa ZZ, Coetzee D, Marais DJ, Kamupira M, Zwane E, Allan B, Constant D, Moodley JR, Hoffman M, Williamson AL. Genital human papillomavirus prevalence and human papillomavirus concordance in heterosexual couples are positively associated with human immunodeficiency virus coinfection. *J Infect Dis*. 2009;199:1514–1524. doi: 10.1086/598220.
84. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: Meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*. 2010;192:1789–1799. doi: 10.1086/657321.

85. Clifford GM, Gonçalves MA, Franceschi S, HPV and HIV Study Group Human papillomavirus types among women infected with HIV: A meta-analysis. *AIDS*. 2006;20:2337–2344. doi: 10.1097/01.aids.0000253361.63578.14.
86. Workowski KA, Berman S, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59:1–110.
87. Gillison ML, Castellsagué X, Chaturvedi A, Goodman MT, Snijders P, Tommasino M, Arbyn M, Franceschi S. Eurogin Roadmap: Comparative epidemiology of HPV infection and associated cancers of the head and neck and cervix. *Int J Cancer*. 2014;134:497–507. doi: 10.1002/ijc.28201.
88. Termine N, Giovannelli L, Matranga D, Caleca MP, Bellavia C, Perino A, Campisi G. Oral human papillomavirus infection in women with cervical HPV infection: New data from an Italian cohort and a metanalysis of the literature. *Oral Oncol*. 2011;47:244–250. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.02.011. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
89. Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2008;168:123–137. doi: 10.1093/aje/kwn036.
90. van Rijn VM, Mooij SH, Mollers M, Snijders PJF, Speksnijder AGCL, King AJ, de Vries HJ, van Eeden A, van der Klis FR, de Melker HE, et al. Anal, penile, and oral high-risk HPV infections and HPV seropositivity in HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men. *PLoS One*. 2014;9:e92208. doi: 10.1371/journal.pone.0092208.
91. Kjær SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: Role of persistence. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:1478–1488. doi: 10.1093/jnci/djq356.
92. Nielsen A, Kjaer SK, Munk C, Osler M, Iftner T. Persistence of high-risk human papillomavirus infection in a population-based cohort of Danish women. *J Med Virol*. 2010;82:616–23. doi: 10.1002/jmv.21750.
93. Fukuchi E, Sawaya GF, Chirenje M, Magure T, Tuveson J, Ma Y, Shiboski S, Da Costa M, Palefsky J, Moscicki AB, et al. Cervical human papillomavirus incidence and persistence in a cohort of HIV-negative women in Zimbabwe. *Sex Transm Dis*. 2009;36:305–311. doi: 10.1097/OLQ.0b013e318194eb76.
94. Paaso AE, Louvanto K, Syrjänen KJ, Waterboer T, Grénman SE, Pawlita M, Syrjänen SM. Lack of type-specific concordance between human papillomavirus (HPV) serology and HPV DNA detection in the uterine cervix and oral mucosa. *J Gen Virol*. 2011;92:2034–2046. doi: 10.1099/vir.0.032011-0.
95. Syrjänen K, Shabalova I, Naud P, Kozachenko V, Derchain S, Zakharchenko S, Roteli-Martins C, Nerovjna R, Longatto-Filho A, Kljukina L, et al. New Independent States of the Former Soviet Union and the Latin American Screening Study Research Groups Persistent high-risk human papillomavirus infections and other end-point markers of progressive cervical disease among women prospectively followed up in the New Independent States of the Former Soviet Union and the Latin American Screening study cohorts. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19:934–942. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181a834fe.

96. Syrjänen K, Shabalova I, Naud P, Kozachenko V, Derchain S, Zakharchenko S, Roteli-Martins C, Nerovjna R, Longatto-Filho A, Kljukina L, et al. NIS and LAMS Study Research Groups. Risk estimates for persistent high-risk human papillomavirus infections as surrogate endpoints of progressive cervical disease critically depend on reference category: Analysis of the combined prospective cohort of the New Independent States of the Former Soviet Union and Latin American Screening studies. *Int J STD AIDS*. 2011;22:315–323. doi: 10.1258/ijsa.2009.009365
97. King EM, Gilson R, Beddows S, Soldan K, Panwar K, Young C, Jit M, Edmunds WJ, Sonnenberg P. Oral human papillomavirus (HPV) infection in men who have sex with men: Prevalence and lack of anogenital concordance. *Sex Transm Infect*. 2015;91:284–286. doi: 10.1136/sextrans-2014-051955.
98. Lyronis ID, Baritaki S, Bizakis I, Krambovitis E, Spandidos DA. K-ras mutation, HPV infection and smoking or alcohol abuse positively correlate with esophageal squamous carcinoma. *Pathol Oncol Res*. 2008;14:267–273. doi: 10.1007/s12253-008-9032-1.
99. Zaravinos A, Bizakis J, Spandidos DA. Prevalence of human papilloma virus and human herpes virus types 1–7 in human nasal polyposis. *J Med Virol*. 2009;81:1613–1619. doi: 10.1002/jmv.21534.
100. Sepiashvili L, Bruce JP, Huang SH, O’Sullivan B, Liu FF, Kislinger T. Novel insights into head and neck cancer using next-generation ‘omic’ technologies. *Cancer Res*. 2015;75:480–486. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3124.
101. Du J, Nordfors C, Ahrlund-Richter A, Sobkowiak M, Romanitan M, Näsman A, Andersson S, Ramqvist T, Dalianis T. Prevalence of oral human papillomavirus infection among youth, Sweden. *Emerg Infect Dis*. 2012;18:1468–1471. doi: 10.3201/eid1809.111731.
102. Nielsen A, Kjaer SK, Munk C, Osler M, Iftner T. Persistence of high-risk human papillomavirus infection in a population-based cohort of Danish women. *J Med Virol*. 2010;82:616–623. doi: 10.1002/jmv.21750.
103. Rosa MI, Fachel JM, Rosa DD, Medeiros LR, Igansi CN, Bozzetti MC. Persistence and clearance of human papillomavirus infection: A prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:617.e1–617.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2008.06.033.
104. Koskimaa HM, Waterboer T, Pawlita M, Grénman S, Syrjänen K, Syrjänen S. Human papillomavirus genotypes present in the oral mucosa of newborns and their concordance with maternal cervical human papillomavirus genotypes. *J Pediatr*. 2012;160:837–843. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.10.027.
105. Kofoed K, Sand C, Forslund O, Madsen K. Prevalence of human papillomavirus in anal and oral sites among patients with genital warts. *Acta Derm Venereol*. 2014;94:207–211. doi: 10.2340/00015555-1718
106. Jang MK, Anderson DE, van Doorslaer K, McBride AA. A proteomic approach to discover and compare interacting partners of papillomavirus E2 proteins from diverse phylogenetic groups. *Proteomics*. 2015;15:2038–2050. doi: 10.1002/pmic.201400613.

107. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, Stanley MA. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012;30(Suppl 5):F55–F70. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.083.[
108. Boda D, Neagu M, Constantin C, Voinescu RN, Caruntu C, Zurac S, Spandidos DA, Drakoulis N, Tsoukalas D, Tsatsakis AM. HPV strain distribution in patients with genital warts in a female population sample. *Oncol Lett*. 2016;12:1779–1782. doi: 10.3892/ol.2016.4903.
109. Beresford J, Gervaize P. The emotional impact of abnormal Pap smears on patients referred for colposcopy. *Colposc Gynecol Laser Surg* 1986;2(2):83-87
110. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2004. US Department of Health and Human Services 2004.
111. Freeman-Wang T. and Walker P. Psychological aspects of colposcopy. In: European Academy of Gynecological Cancer Book Series – Course Book on Colposcopy. Primed-X press, Budapest 2003, pp 166-169
112. Gath D, Hallam N, Mynors-Wallis L, et al. Emotional reactions in women attending a UK colposcopy clinic. *J Epidemiol Commun Health* 1995;49:79-83
113. Insinga RP et al. The health and economic burden of genital warts in a set of private health plans in the United States. *Clin Infect Dis* 2003;36:1397-403
114. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH. Assessing the annual economic burden of preventing and treating anogenital human Papillomavirus related disease in the US: Analytic framework and review of the literature. *Pharmacoeconomics* 2005;23:1107-1122
115. Kahn JA, Slap GB, Bernstein DI et al. Psychological, behavioral, and interpersonal impact of human Papillomavirus and Pap test results. *J Womens Health (Larchmt)*, 2005;14(7):650-9
116. Kjaer S. et al. The burden of genital warts: A study of nearly 70.000 women from the general female population in the 4 Nordic Countries. *JID* 2007, 196:1447-54
117. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997;102:3-8
118. Maissi E, Marteau TM, Hankins M, et al. Psychological impact of human papillomavirus testing in women with borderline or mildly dyskaryotic cervical smear test results : cross sectional questionnaire study. *BMJ* 2004, 29;328:1293
119. Marteau T, Walker P, Giles J, Smail M. Anxieties in women undergoing colposcopy. *Br J Obstet Gynecol* 1990;97:859-861.
120. McCaffery K, Irwig L. Australilan women’s needs and preferences for information about human Papillomavirus in cervical screening. *J Med Screen* 2005;12(3):134-41
121. Reitano M. Counseling patients with genital warts. *Amer J Med* 1997;102 (5A):38-43
122. Schwartz M et al. Women’s knowledge and experience of cervical screening: a failure of health education and medical organization. *Comm Med* 1989;46:499-507.
123. Alliance for Cervical Cancer Prevention (2003). Effectiveness, Safety, and Acceptability of Cryotherapy: A Systematic Literature Review. Seattle, WA: ACCP, p. 17.

124. Adewole IF (2008). Infection and Cancer: The Triumph of Science Over Death 2nd Dr Chinyere Aneziokoro Memorial Lecture.
125. Alliance for Cervical Cancer Prevention (2004). ACCP Strategies for Supporting Women with Cervical Cancer. Seattle: ACCP. Cervical Cancer Prevention Issues in Depth, p. 2.
126. Amosuka CO (2003). The Role of Counseling In Cervical Screening. Training Workshop on Cervical Cancer Prevention for Doctors and Midwives.
127. Anorlu RI, Ribiu KA, Abudu OO, Ola ER (2007). Cervical cancer screening practices among general practitioners in Lagos Nigeria. *J. Obst. Gynaecol.*, 27(2): 181-184.
128. Ayinde OA, Omigbodun AO (2003). Knowledge, attitude and practices related to prevention of cancer of the cervix among female health workers in Ibadan. *J. Obst. Gynaecol.*, 23(1): 59-62.
129. Baileff A (2000). Cervical Screening: Patients' Negative Attitudes and Experiences. *Nurs. Stand.*, 14 (44).
130. Bessler P, Aung M, Jolly P (2007). Factors Affecting Uptake of Cervical Cancer Screening Among Clinic Attendees in Trelawny, Jamaica *Cancer Control*, 14(4).
131. Carr KC, Sellors JW (2004). Cervical cancer screening in low resource settings using visual inspection with acetic acid. *J. Midwifery. Women's Healthc.*, 49(4): 329-37.
132. Chigbu CO, Aniebue UU (2011). Non-uptake of colposcopy in a resource-poor setting. *Int. J. Gynecol. Obstetr.*, 113(2): 100-102.
133. Dim CC, Nwagha UI, Ezegwui HU, Dim NR (2009). The need to incorporate routine cervical cancer counseling and screening in the management of women at the outpatient clinics in Nigeria. *J. Obstetr. Gynaecol.*, 29(8): 754-756.
134. Fylan FL (1998). Screening for cervical cancer: a review of women's attitudes, Knowledge and behaviour. *British. J. General Practice.*, 48(1509): 1509-1514.
135. Germar MJV (2004). Interventions Targeted at Women to Encourage the Uptake of Cervical Screening: RHL commentary. The WHO Reproductive Health Library; Geneva: World Health Organization
136. Gharoro EP, Ikeanyi EN (2006). An Appraisal of The Level of Awareness and Utilization of The Pap Smear as A Cervical Cancer Screening Test Among Female Health Workers In A Tertiary Health Institution. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 16(3): 1063-1068.
137. Hairan N (2007). Cancer Strategy Focuses on Prevention and Survivor Care. *Nurs. Times*, 103(50): 25-26.
138. Hausmann-Muela S, Muela Ribera J, Nyamongo I (2003). Healthseeking behaviour and the health system response. DCPD Working Paper No. 14. <http://www.dcp2.org>
139. Henriksson K, Olsson H, Kristoffersson U (2004). The Need for Oncogenetic counseling. Ten Years' Experience of a Regional Oncogenetic Clin. *Acta Oncol.*, 43(7): 637-649.
140. Hilton LW, Jennings-Dozier K, Bradley PK, Lockwood-Rayermann S, DeJesus Y, Stephens DL, Rabel K, Sandella J, Sbach A, Widmark C (2003) The role of nursing in cervical cancer prevention and treatment (9 Suppl). *Cancer*, 1(98): 2070-2074.

141. Huezo CM, Carignan CS (1997). Medical and Service Delivery Guidelines for Family Planning. 2nd ed. London: International Planned Parenthood Federation, World Health Organization
142. International Agency for Research on Cancer (IARC), GLOBOCAN (2008) in WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Cancers in Nigeria. Summary Report 2010. Accessed 2nd August, 2010 at www.who.int/hpvcentre
143. Jepson R, Clegg A, Forbes C, Lewis R. (2000) The Determinants of Screening Uptake and Interventions for Increasing Uptake: A Systematic Review. *Health Technol. Assess.*, 4: 14.
144. Kim JJ, Brisson M, Edmunds WJ, Goldie SJ (2008). Modeling Cervical Cancer Prevention in Developed Countries. *Vaccine*, 26(10): 76-86.
145. Mutyaba T, Faxelid E, Mirembe F, Weiderpass E (2007). Influences on Uptake of Reproductive Health Services on Nsangi Community of Uganda and Their Implications for Cervical Cancer Screening. *Reprod. Health*, 4: 4
146. Spayne Y, Ackerman I, Milosevic M, Seinfeld (2007). Cancer: A Failure of Screening: *Eur. J Public Health*, 18(2): 162-165.
147. Sarkar PK, Miller RJ, Hill L (1993). counseling at a colposcopy clinic and the emotional well-being of women with a positive smear, *J. Obstetr. Gynaecol.*, 13: 459-461.
148. Solanke TF (2006). Communication with the Cancer Patient in Nigeria Information and Truth *Annals Of New York Academy* Accessed 15/05/2011 at <http://onlinelibrary.wiley.com>.
149. World Health organization (2006) comprehensive cancer control. A Guide to Essential Practice. World Health Organization. Geneva
150. Agorastos, T., K. Chatzistamatiou, M. Zafrakas, V. Siamanta, T. Katsamagkas, T. C. Constantinidis, A. F. Lampropoulos, and Lysistrata study group. 2014. "Epidemiology of HPV Infection and Current Status of Cervical Cancer Prevention in Greece: Final Results of the LYSISTRATA Cross-sectional Study." *E u r J C a n c e r P r e v* 23 (5): 425– 31. doi:10.1097/CEJ.0000000000000060.
151. Baseman, J. G., and L. A. Koutsky. 2005. "The Epidemiology of Human Papillomavirus Infections." *J Clin Virol* 32 Suppl 1 (March): S16–24. doi:10.1016/j.jcv.2004.12. 008.
152. Castellsagué, Xavier, F. Xavier Bosch, and Nubia Muñoz. 2002. "Environmental Co-factors in HPV Carcinogenesis." *Vir u s R e s e a r c h* 89 (2): 191–99.
153. Castle, Philip E., Mark H. Stoler, Thomas C. Wright, Abha Sharma, Teresa L. Wright, and Catherine M. Behrens. 2011. "Performance of Carcinogenic Human Papilloma virus (HPV) Testing and HPV16 or HPV18 Genotyping for Cervical Cancer Screening of Women Aged 25 Years and Older: a Subanalysis of the ATHENA Study." *T h e L a n c e t . O n c o l o g y* 12 (9): 880–90. doi:10.1016/S14702045(11)70188-7.
154. Cubie, H. A. 2013. "Diseases Associated with Human Papillomavirus Infection." *Virology* , August. doi:10.1016/j.virol.2013.06.007.

155. De Sanjosé, Silvia, Mireia Diaz, Xavier Castellsagué, Gary Clifford, Laia Bruni, Nubia Muñoz, and F. Xavier Bosch. 2007. "Worldwide Prevalence and Genotype Distribution of Cervical Human Papillomavirus DNA in Women with Normal Cytology: a Meta-analysis." *The Lancet. Infectious Diseases* 7 (7): 453–59. doi:10.1016/S1473-3099(07)70158-5.
156. Hutchinson, M. L., C. M. Cassin, and H. G. Ball 3rd. 1991. "The Efficacy of an Automated Preparation Device for Cervical Cytology." *American Journal of Clinical Pathology* 96 (3): 300–305.
157. Kitchener, Henry C., Maribel Almonte, Claire Thomson, Paula Wheeler, Alexandra Sargent, Boyka Stoykova, Clare Gilham, et al. 2009. "HPV Testing in Combination with Liquid-based Cytology in Primary Cervical Screening (ARTISTIC): a Randomised Controlled Trial." *The Lancet. Oncology* 10 (7): 672–82. doi:10.1016/S1470-2045(09) 70156-1.
158. Naucler, Pontus, Walter Ryd, Sven Törnberg, Anders Strand, Göran Wadell, Kristina Elfgren, Thomas Rñdberg, et al. 2007. "Human Papillomavirus and Papanicolaou Tests to Screen for Cervical Cancer." *The New England Journal of Medicine* 357 (16): 1589–97. doi:10.1056/NEJMoa 073204.
159. Papanicolaou, G. N. 1942. "A New Procedure for Staining Vaginal Smears." *Science* 95 (2469): 438–39. doi: 10.1126/science.95.2469.438.
160. Rijkaart, Dorien C., Johannes Berkhof, Lawrence Rozendaal, Folkert J. van Kemenade, Nicole W. J. Bulkmand, Daniëlle A. M. Heideman, Gemma G. Kenter, Jack Cuzick, Peter J. F. Snijders, and Chris J. L. M. Meijer. 2012. "Human Papillomavirus Testing for the Detection of Highgrade Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cancer: Final Results of the POBASCAM Randomised Controlled Trial." *The Lancet. Oncology* 13 (1): 78–88. doi:10.1016/S1470-2045(11)70296-0.
161. Ronco, Guglielmo, Joakim Dillner, K. Miriam Elfström, Sara Tunesi, Peter J. F. Snijders, Marc Arbyn, Henry Kitchener, et al. 2014. "Efficacy of HPV-based Screening for Prevention of Invasive Cervical Cancer: Follow-up of Four European Randomised Controlled Trials." *Lancet* 383 (9916): 524–32. doi:10.1016/S0140-6736(13)62218-7.
162. Ronco, Guglielmo, Paolo Giorgi-Rossi, Francesca Carozzi, Massimo Confortini, Paolo Dalla Palma, Annarosa Del Mistro, Bruno Ghiringhello, et al. 2010. "Efficacy of Human Papillomavirus Testing for the Detection of Invasive Cervical Cancers and Cervical Intraepithelial Neoplasia: a Randomised Controlled Trial." *The Lancet. Oncology* 11 (3): 249–57. doi:10.1016/S1470-2045(09)70360-2.
163. Schiffman, M., N. Wentzensen, S. Wacholder, W. Kinney, J. C. Gage, and P. E. Castle. 2011. "Human Papillomavirus Testing in the Prevention of Cervical Cancer." *Journal of the National Cancer Institute* 103 (5): 368–83. doi:10.1093/jnci/ djq562.
164. Singh, Gopal, Romuladus Azuine, and Mohammad Siahpush. 2012. "Global Inequalities in Cervical Cancer Incidence and Mortality Are Linked to Deprivation, Low Socioeconomic Status, and Human Development" *1* (1): 17–30. Solomon, D., D. Davey, R. Kurman, A. Moriarty, D. O'Connor, M. Prey, S. Raab, et al. 2002. "The 2001 Bethesda

- System: Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology.” *J A M A* 287 (16): 2114–19.
165. Traut, H. F., and G. N. Papanicolaou. 1943. “Cancer of the Uterus: The Vaginal Smear in Its Diagnosis.” *Cal West Med* 59 (2): 121–22.
 166. **cobas®** HPV Test [package insert]. Indianapolis, IN: Roche Diagnostics Corp; 2016.
 167. Longworth S and Laimins L. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *Microbio Mol Biol Rev.* Jun 2004; 68(2): 362-372.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC419925/>. Accessed November 5, 2014.
 168. Centers for Diseases Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/phv.html>. Accessed November 5, 2014.
 169. Wright et al. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Jan; 206(1): 46.e1-46.e11.
 170. Martin-Hirsch et al. *BJOG.* 2007 Apr;114(4):408-15.
 171. Katki et al. *Lancet Oncol.* 2011 Jul;12(7):663-72.
 172. Cancer of the Cervi Uteri (Invasive). SEER incidence and US death rates, age-adjusted and age-specific rates, by race. Table 5.7. SEER Web site.http://www.seer.cancer.gov/csr/1975_2010/results_single/sect_05_table.07.pdf. Accessed April 10, 2014.
 173. Cuzick J, et al. *Int J Cancer* 2006; 119:1095-1101.
 174. Whitlock EP, et al. Liquid-based cytology and HPV screening for cervical cancer: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force *Ann Intern Med.* 2011; 155:687-97.
 175. L. Stewart Massad, MD, Mark H. Einstein, MD, Warner K. Huh, MD, Hormuzd A. Katki, PhD, Walter K. Kinney, MD, Mark Schiffman, MD, Diane Solomon, MD, Nicolas Wentzensen, MD, and Herschel W. Lawson, MD, for the 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference.
 176. Saslow D et al, *Journal of Lower Genital Tract Disease*, Volume 16, Number 3, 2012
 177. The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists: Screening for Cervical Cancer. November, 2012.
 178. National Cancer Institute (2012) «HPV and Cancer» [On-line information] Διαθέσιμο στον διαδικτυακό τόπο: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/HPV> μέσω <http://www.cancer.gov/> 5
 179. Stern P.L. et al. (2012) Therapy of Human Papillomavirus – Related Disease. *Vaccine*, 30S: F71-F82
 180. European Medicines Agency (2013) Gardasil: Summary of product characteristics
 181. European Medicines Agency (2013) Cervarix: Summary of product characteristics
 182. Mariani L. and Venuti A. (2010) HPV vaccine: an overview of immune response, clinical protection, and new approaches for the future. *Journal of Translational Medicine*, 8: 105

183. Cutts F.T. et al. (2007) Human Papillomavirus and HPV Vaccines: a review. *Bulletin of the World Health Organization*, 85(9): 719-726
184. WHO. Human papillomavirus and HPV Vaccines: Technical information for policy-makers and health professionals. Geneva: World Health Organization; 2007 (WHO/IVB/07.05)
185. . Garland M. et al. (2007) Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases. *N Engl J Med*, 356: 1928-1943 106.
186. The FUTURE II Study Group (2007) Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *N Engl J Med*, 356: 1915-1927
187. Zimet G.D. and Rosenthal S.L. (2010) HPV Vaccine and males: Issues and challenges. *Gynecologic Oncology*, 177: 526-531
188. Guidance for clinical validation of an HPV test is described in the following publications: Stoler MH, et al. *Am J Clin Pathol*. 2007;127:335-337 and Meijer C, et al. *Int J Cancer*. 2009;124:516-520.)