

---

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ  
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

---

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ και ΔΙΟΙΚΗΣΗ της ΥΓΕΙΑΣ»**

**ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ ΚΑΙ  
ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ. ΣΤΑΣΕΙΣ, ΑΝΤΙΛΗΨΕΙΣ ΚΑΙ  
ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ**

**Ανδρέου Ιωάννης**

Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα στο Τμήμα Οικονομικής Επιστήμης  
του Πανεπιστημίου Πειραιώς για την απόκτηση  
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στα Οικονομικά και Διοίκηση της Υγείας.

Πειραιάς, 2021



---

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ  
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

---

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ και ΔΙΟΙΚΗΣΗ της ΥΓΕΙΑΣ»**

**ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ ΚΑΙ  
ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ. ΣΤΑΣΕΙΣ ΑΝΤΙΑΛΗΨΕΙΣ ΚΑΙ  
ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ**

**Ανδρέου Ιωάννης, Α.Μ.: ΟΔΥ/1905**

Επιβλέπων: Αθανάσιος Βοζίκης / Αναπληρωτής Καθηγητής / Πανεπιστήμιο Πειραιώς

Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα στο Τμήμα Οικονομικής Επιστήμης  
του Πανεπιστημίου Πειραιώς για την απόκτηση  
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στα Οικονομικά και Διοίκηση της Υγείας.

Πειραιάς, 2021



---

**UNIVERSITY of PIRAEUS**



**DEPARTMENT of  
ECONOMICS**

---

**M.Sc. in Health Economics and Management**

**CERVICAL CANCER AND VACCINATION.  
ATTITUDES, PERCEPTIONS AND ECONOMIC  
EVALUATION**

**Andreou Ioannis**

Master Thesis submitted to the Department of Economics  
of the University of Piraeus in partial fulfillment of the requirements  
for the degree of M.Sc. in Health Economics and Management  
Piraeus, Greece, 2021

*Στους γονείς μου*



## Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κ. Βοζίκη Αθανάσιο, Αναπληρωτή Καθηγητή του Τμήματος Οικονομικής Επιστήμης του Πανεπιστημίου Πειραιώς για την δυνατότητα που μου έδωσε να ασχοληθώ με το συγκεκριμένο θέμα και για την καθοδήγηση του καθ' όλη την διάρκεια της προσπάθειας μου.

Ακόμα να ευχαριστήσω τον κ. Κακουλάκη Αντώνιο, Μαιευτήρα Γυναικολόγο της Μαιευτικής - Γυναικολογικής Κλινικής του νοσοκομείου “Μητέρα”, για την πολύτιμη επιστημονική του βοήθεια και τον χρόνο που αφιέρωσε.

Τέλος νιώθω την ανάγκη να ευχαριστήσω την οικογένεια μου και ειδικότερα τους γονείς μου, στους οποίους οφείλω οτιδήποτε έχω πετύχει έως τώρα στη ζωή μου.





# **Καρκίνος του Τραχήλου της Μήτρας και Εμβολιασμός. Στάσεις, Αντιλήψεις και Οικονομική Αξιολόγηση**

**Σημαντικοί όροι:** Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, HPV, προφυλακτικός εμβολιασμός, μέθοδοι προσυπωματικού ελέγχου (screening), οικονομική αξιολόγηση προγραμμάτων υγείας, μελέτη κόστους - αποτελέσματος

## **Περίληψη**

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί μία από τις συχνότερα εμφανιζόμενες μορφές γυναικολογικού καρκίνου στην Ελλάδα και τον κόσμο. Αποτελεί διαχρονικά μία δύσκολη εξίσωση για την ιατρική κοινότητα, ωστόσο η όλο και μεγαλύτερη παγκόσμια εμβολιαστική κάλυψη φαίνεται να μειώνει σταδιακά την παγκόσμια επίπτωση της νόσου. Η μελετώμενη ογκογένεση στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα αλλά και οι σταδιακές προκαρκινικές αλλοιώσεις στον τράχηλο της μήτρας συνδέονται άμεσα με τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (Human papillomavirus – HPV), καθώς έχει καταστεί σαφές από τις μελέτες χρόνων πως αποτελεί απαραίτητο παράγοντα για την εμφάνιση τους. Η διαπίστωση αυτή οδήγησε στην δημιουργία τριών διαφορετικών εμβολίων (Gardasil, Cervarix, Gardasil9) χορηγούμενων κυρίως σε νεαρής ηλικίας κορίτσια, με σκοπό την προφύλαξη τους από τους υψηλού κινδύνου ογκογόνους τύπους του ιού που μπορούν να προκαλέσουν τις παραπάνω δυσμενείς καταστάσεις.

Η συγκεκριμένη εργασία αρχικώς επιδιώκει μία εμπειριστατωμένη ενημέρωση γύρω από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, τον προφυλακτικό εμβολιασμό έναντι αυτού αλλά και τη σχέση αιτίου-αιτιατού της νόσου με τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων. Ο κύριος σκοπός ωστόσο, εξελίσσεται σε ένα διπλό πλαίσιο. Αρχικά επιχειρείται μέσω ερωτηματολογίου η αποτύπωση των στάσεων και των αντιλήψεων των φοιτητριών ελληνικών πανεπιστημίων γύρω από την νόσο και το εμβόλιο. Το δεύτερο κομμάτι σκοπεύει στην παρουσίαση της οικονομικής αξιολόγησης του εμβολιασμού μέσω ανασκόπησης ελληνικών και διεθνών δημοσιευμένων μελετών.

Στο πρώτο κεφάλαιο περιγράφεται η νόσος του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και η αιτιολογική της σύνδεση με τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων. Επιχειρείται να αναλυθεί λεπτομερώς η σχέση του ιού με την συγκεκριμένη μορφή γυναικολογικού καρκίνου έτσι ώστε να τονιστεί και να υπογραμμιστεί η σημασία της πρόληψης. Ο προφυλακτικός εμβολιασμός έναντι του ιού και κατ'επέκταση της νόσου, ολοκληρώνει το πρώτο κεφάλαιο καθώς παρατίθεται η ιστορική εξέλιξη μέχρι την δημιουργία των τριών εμβολίων, η δράση, η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα ,η αποδοχή του αλλά ακόμα και η περίπτωση του ανδρικού εμβολιασμού εναντίον του HPV.

Στο δεύτερο κεφάλαιο παρουσιάζονται τα ευρήματα ερωτηματολογίου που διανεμήθηκε σε 213 φοιτήτριες ελληνικών Πανεπιστημίων και είχε σκοπό την αποτύπωση της πραγματικότητας της συγκεκριμένης πληθυσμιακής ομάδας, για ένα ζήτημα που στην Ελλάδα χαρακτηρίζεται από απουσία δεδομένων και ενημέρωσης.

Στο τρίτο κεφάλαιο αναλύεται η οικονομική αξιολόγηση του προφυλακτικού εμβολιασμού έναντι της νόσου. Αρχικώς τονίζεται η σημασία του συγκεκριμένου εργαλείου στα οικονομικά της υγείας, λόγω της δυνατότητας που παρέχει να ξεχωρίζει την ιατρική παρέμβαση που είναι οικονομικά αποδοτική και ταυτόχρονα υψηλά αποτελεσματική, χρησιμοποιώντας όσο το δυνατόν λιγότερους οικονομικούς πόρους. Παρουσιάζονται μελέτες που κατά κύριο λόγο χρησιμοποιούν την τεχνική κόστους - αποτελέσματος, όπου συγκρίνουν την μέθοδο του εμβολιασμού και του προληπτικού ελέγχου με τον απλό προληπτικό έλεγχο. Τα ευρήματα των διεθνών και ελληνικών μελετών είναι ιδιαίτερα σημαντικά και σε πολλές περιπτώσεις αποτέλεσαν την βάση της εισόδου του εμβολιασμού στα επιμέρους συστήματα υγείας στην προσπάθεια αντιμετώπισης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.



# **Cervical Cancer and Vaccination. Attitudes, Perceptions and Economic Evaluation**

**Keywords:** Cervical cancer, Hpv, prophylactic vaccination, screening methods, economic evaluation of health care programs, cost effective analysis

## **Abstract**

Cervical cancer is one of the most common forms of gynecological cancer in Greece and worldwide. It's a difficult equation for the medical community over time but growing global vaccination coverage seems to be gradually reducing the global incidence of the disease. The studied oncogenesis in the female reproductive system, as well as the gradual precancerous lesions in the cervix, are directly related to the human papillomavirus (Human papillomavirus, HPV), as it has become clear from years of studies that it is a necessary factor for their appearance. This finding led to the development of three different vaccines (Gardasil, Cervarix, Gardasil9) given mainly to young girls, in order to protect them from the high- risk oncogenic types of the virus that can cause the above adverse conditions.

This work initially seeks a detailed information about cervical cancer, prophylactic vaccination against it and the cause-and-effect relationship of the disease with the human papillomavirus. The main purpose, however, evolves in a dual context. Initially, a questionnaire is attempted to capture the attitudes and perceptions of Greek women university students about the disease and the vaccine. The second part aims to present the economic evaluation of vaccination through a review of Greek and international published research.

The first chapter describes cervical cancer and its causal link to the human papillomavirus. An attempt is made to analyze in detail the relationship of the virus with this form of gynecological cancer in order to emphasize the importance of prevention. The prophylactic vaccination of the virus and consequently of the disease completes the first chapter as it presents the historical development up to the creation

of the three vaccines, its action, safety, efficacy, acceptance and even the case of male vaccination against HPV.

The second chapter presents the findings of a questionnaire that was distributed to 213 students of Greek Universities and aimed at capturing the reality of this population group, for an issue that in Greece is characterized by a lack of data and information.

The third chapter analyzes the economic evaluation of the prophylactic vaccination against the disease. The importance of this tool in health economics is initially emphasized due to its ability to distinguish medical intervention that is cost effective and at the same time highly effective, using as few financial resources as possible. Studies are presented that mainly use the cost-effective technique where they compare the method of vaccination and screening with simple screening. The findings of international and Greek studies are particularly important and in many cases have been the basis for the introduction of vaccination into individual health systems in the effort to treat cervical cancer.



## Περιεχόμενα

Περίληψη .....	x
Abstract.....	xiii
Κατάλογος Πινάκων.....	xix
Κατάλογος Διαγραμμάτων.....	xxi

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας,

### HPV και εμβολιασμός.....1

1.1.1	Επιδημιολογικά δεδομένα για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.....	1
1.1.2	Παράγοντες κινδύνου καρκινογένεσης στον τράχηλο της μήτρας.....	4
1.1.3	Φυσική εξέλιξη καρκινογένεσης στον τράχηλο της μήτρας.....	7
1.1.4	Θεραπευτική αντιμετώπιση.....	18
1.1.5	Πρόληψη και διάγνωση.....	22
	• 1.1.5.1 Προγράμματα screening.....	22
	• 1.1.5.2 Πρωτογενής πρόληψη. Προφυλακτικός εμβολιασμός.....	25
	• 1.1.5.3 Δευτερογενής πρόληψη.....	33
1.2.1	Ο Ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων. Γενικά στοιχεία. ....	37
1.2.2	Επιδημιολογία HPV.....	39
1.2.3	Εκδήλωση της HPV λοίμωξης.....	41

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας και

### προφυλακτικός εμβολιασμός. Στάσεις και αντιλήψεις. ....45

2.1	Μεθοδολογία.....	45
	• 2.1.1 Σκοπός.....	45
	• 2.1.2 Εργαλεία , δείγμα και ανάλυση της έρευνας.....	45
2.2	Αποτελέσματα.....	46
2.3	Συζήτηση.....	77



<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Οικονομική αξιολόγηση προφυλακτικού εμβολιασμού κατά του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Ανασκόπηση μελετών κόστους-αποτελεσματικότητας. ....</b>	<b>81</b>
<b>3.1 Οικονομική αξιολόγηση υπηρεσιών υγείας.....</b>	<b>81</b>
• 3.1.1 Μέθοδοι οικονομικής αξιολόγησης υπηρεσιών υγείας.....	82
• 3.1.2 Σημαντικοί όροι οικονομικής αξιολόγησης.....	85
<b>3.2 Ανασκόπηση μελετών κόστους αποτελέσματος προφυλακτικού εμβολιασμού κατά του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.....</b>	<b>92</b>
<b>3.3 Συμπεράσματα.....</b>	<b>104</b>
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....</b>	<b>106</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>117</b>



## Κατάλογος Πινάκων

1.2	Επίπτωση και θνησιμότητα ΚΤΜ στην Ελλάδα.....	4
1.3	Παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.....	4
1.4	Η εκ πλακωδών κυττάρων ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση και οι διαφορετικές ορολογίες...9	
1.5	Σταδιοποίηση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (FIGO 2009).....	13
1.6	Προφυλακτικά εμβόλια εναντίον του HPV.....	26
1.7	Επιπολασμός HPV λοίμωξης σε διάφορες χώρες κυρίως του ανεπτυγμένου κόσμου.40	
1.8	Επιπολασμός HPV λοίμωξης σε διάφορες μελέτες στην Ελλάδα και οι γονότυποι κατά σειρά με την συχνότητα εμφάνισης.....	41
3.1	Η κατηγοριοποίηση του κόστους στην οικονομική αξιολόγηση.....	86
3.2	Μελέτες κόστους- αποτελεσματικότητας προφυλακτικού εμβολιασμού κατά του HPV στις Η.Π.Α.....	93
3.3	Συνοπτικός πίνακας ανασκόπησης μελετών κόστους- αποτελεσματικότητας.....	102
3.4	Συνοπτικός πίνακας ανασκόπησης μελετών κόστους- αποτελεσματικότητας.....	103



## **Κατάλογος Διαγραμμάτων**

1.1	Επίπτωση και θνησιμότητα καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ανά τον κόσμο, 2020...	2
1.2	Παγκόσμιοι δείκτες θνησιμότητας εξαιτίας του ΚΤΜ.....	3
1.3	Υπολογιζόμενη HPV εμβολιαστική κάλυψη μέχρι το 2014.....	32
3.1	Διάγραμμα κόστους - αποτελεσματικότητας.....	88
3.2	Σχηματική απεικόνιση του οριακού λόγου κόστους -αποτελεσματικότητας.....	89
3.3	Η διαγραμματική σχέση QALYs και DALYs.....	91



# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

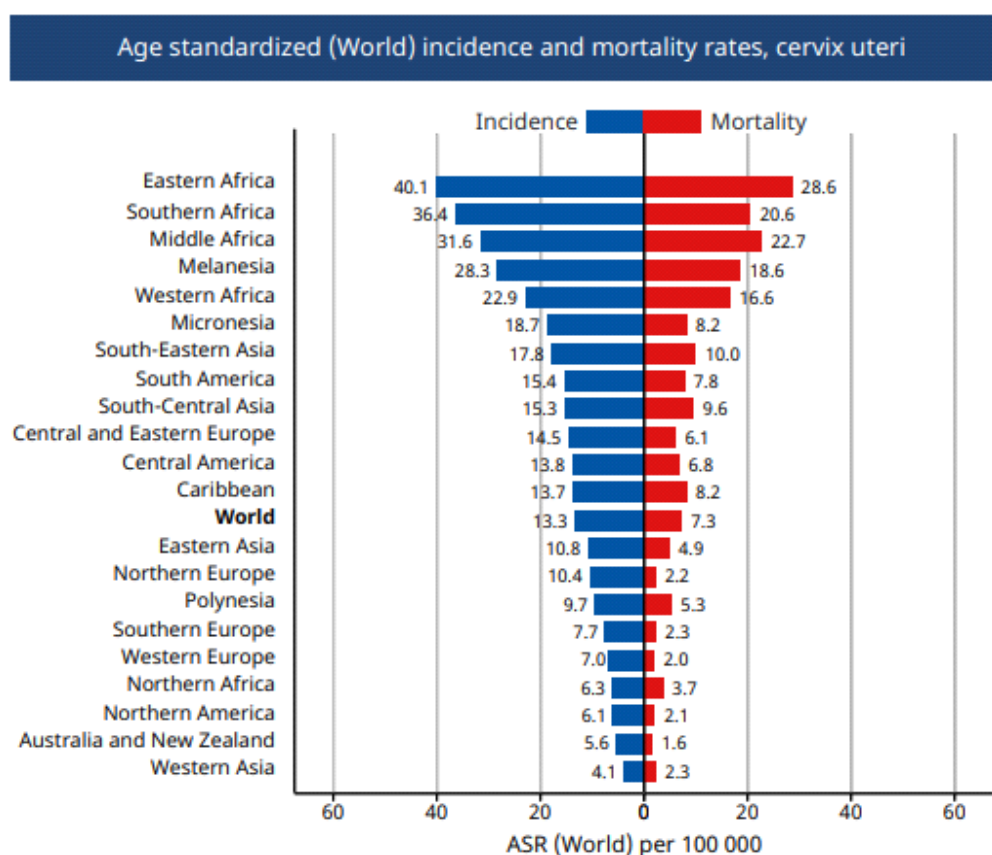
## ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ, HPV ΚΑΙ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ

### 1.1.1 Επιδημιολογικά δεδομένα για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί μία από τις πλέον συχνότερα εμφανιζόμενες μορφές καρκίνου παγκοσμίως, καθώς κατέχει την τέταρτη θέση ανάμεσα στις συνηθέστερες μορφές ογκογένεσης στο γυναικείο πληθυσμό. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, το έτος 2020 διαγνώστηκαν περίπου 600.000 νέες περιπτώσεις, ενώ υπολογίζεται πως 340.000 γυναίκες έχασαν την μάχη με την νόσο. Παρά τις προσπάθειες του μαζικού πληθυσμιακού ελέγχου (screening) και των προγραμμάτων εμβολιαστικής κάλυψης οι αριθμοί είναι ιδιαίτερος υψηλοί.

Στην αναζήτηση των αιτιών του παραπάνω προβληματισμού προκύπτει μία σημαντική διαπίστωση. Υπάρχει μεγάλη δυσαναλογία στα περιστατικά και τους θανάτους ανάμεσα στις χώρες χαμηλού - μέτριου και υψηλού εισοδήματος γεγονός που έχει οδηγήσει στον χαρακτηρισμό της νόσου ως «νόσο της ανισότητας» (VU *et al.*, 2018). Παρόλο που η νόσος κατέχει την τέταρτη θέση σε συχνότητα εμφάνισης στον γυναικείο πληθυσμό, στις χώρες χαμηλού και μέτριου εισοδήματος κατέχει την δεύτερη θέση, όντας υπεύθυνη για το 85% των νέων περιπτώσεων (Global cancer observatory). Ο Π.Ο.Υ αναφέρει πως το 90% από τους 311.000 θανάτους που καταγράφηκαν το 2018 εντοπίστηκε στις συγκεκριμένες χώρες. Ο ΚΤΜ εμφανίζεται με μεγαλύτερη ένταση στις αναπτυσσόμενες χώρες, καθώς επίσης και σε πληθυσμούς αναπτυγμένων χωρών του δυτικού κόσμου που ανήκουν σε κατώτερες κοινωνικοοικονομικές ομάδες. Περιοχές υψηλού κινδύνου έχουν χαρακτηριστεί η ανατολική, νότια και κεντρική Αφρική, η Μελανησία και η κεντρική και νότια Αμερική όπου σύμφωνα με τον διάγραμμα 1.1 παρατηρήθηκαν το 2020 οι περισσότεροι θάνατοι. Συγκεκριμένα στην Αφρική, Κεντρική και Νότια Αμερική ο ΚΤΜ αποτελεί τον πλέον θανατηφόρο καρκίνο στις γυναίκες. Όπως παρουσιάζεται και στο διάγραμμα 1.2 στην κεντρική και νότια Αφρική το ποσοστό θανάτων ανά 100.000 γυναίκες είναι μεγαλύτερο του 19 % , ενώ στην νότια Αμερική ανέρχεται στο 7,8 %. Αντίθετα παρατηρούμε πως τα ποσοστά είναι μικρά στην Βόρεια Αμερική σε χώρες όπως οι Η.Π.Α, στην Ωκεανία, σε περιοχές της Δυτικής Ασίας και την Δυτική Ευρώπη όπου τα προγράμματα μαζικής κάλυψης λειτουργούν αποτελεσματικά λόγω

της δυνατότητας παροχής πόρων στα προγράμματα υγείας. Το 2016 στις Η.Π.Α προέκυψαν περίπου 12.990 περιπτώσεις ενώ καταγράφηκαν 4.120 θάνατοι (Small *et al.*, 2017). Ο συνολικός κίνδυνος εμφάνισης του καρκίνου στη διάρκεια ζωής μιας γυναίκας είναι περίπου 5% σε χώρες της Αφρικής, της Λατινικής Αμερικής και της Ασίας αντίθετα με την Ευρώπη και την Βόρεια Αμερική που το ποσοστό αυτό δεν είναι μεγαλύτερο του 1% (Kallia M., 2008). Στην Ευρώπη συγκεκριμένα η δυτική πλευρά της Ηπείρου ακολουθεί την επίπτωση και τους θανάτους της Βόρειας Αμερικής και της Ωκεανίας ενώ η Ανατολική πλευρά έχει εντελώς διαφορετική συμπεριφορά γεγονός που οφείλεται στους περιορισμένους υγειονομικούς πόρους, οι οποίοι καθίστανται εμπόδιο στην δημιουργία αποτελεσματικών προγραμμάτων screening και μαζικού εμβολιασμού.

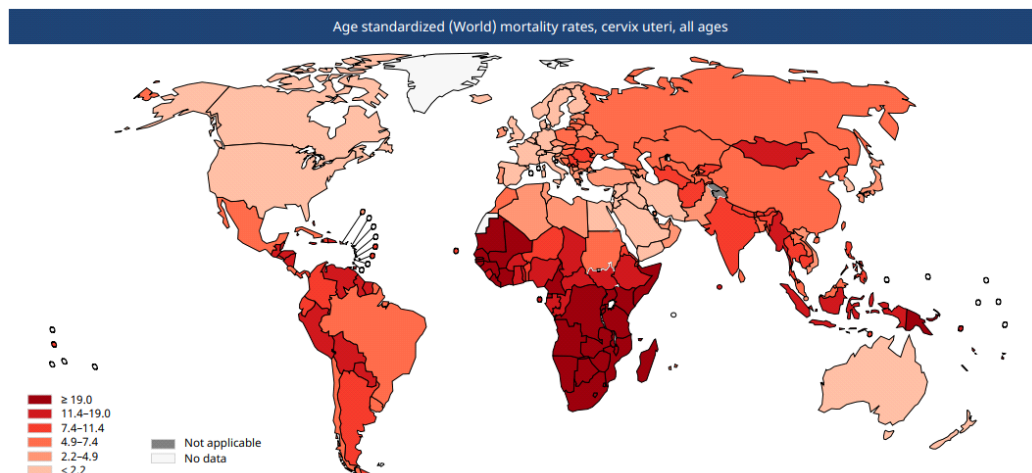


Πηγή : (GLOBOCAN 2020)

**Διάγραμμα 1.1**



## Επίπτωση και θνησιμότητα καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ανά τον κόσμο το 2020 (ανά 100.000 πληθυσμού πρωτυπομένου ανάλογα με την ηλικία)



Πηγή : (GLOBOCAN 2020)

### Διάγραμμα 1.2

## Παγκόσμιοι δείκτες θνησιμότητας εξαιτίας του ΚΤΜ (πρωτυπόμενοι ανάλογα με την ηλικία)

Σύμφωνα με τον Hrvn Information Centre στην Ελλάδα ζουν περίπου 4.83 εκατομμύρια γυναίκες μεγαλύτερες των 15 ετών που βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου. Στον πίνακα 1.2 παρουσιάζονται τα δεδομένα του 2018 που δείχνουν πως καταγράφηκαν 696 περιστατικά από τα οποία κατέληξαν τα 271. Ο ΚΤΜ κατέχει την δωδέκατη θέση ανάμεσα στους πιο συχνά εμφανιζόμενους καρκίνους στις γυναίκες και την δωδέκατη θέση στη σειρά θνησιμότητας. Ωστόσο για τις ηλικίες 15-44 βρίσκεται στη τέταρτη θέση εμφάνισης ενώ ταυτόχρονα είναι ο τρίτος σε σειρά θνησιμότητας στην συγκεκριμένη ηλικιακή κατηγορία. Ο σωρευτικός κίνδυνος να νοσήσουν από την συγκεκριμένη μορφή νεοπλασίας στην Ελλάδα γυναίκες έως 74 ετών είναι 0.8 % ενώ το ποσοστό λαμβάνει την τιμή 0.2% όσον αφορά τον σωρευτικό κίνδυνο θανάτου.

	Incidence	Mortality
Annual number of new cases/deaths	696	271
Crude rate	12.3	4.8
Age-standardized rate	8.1	2.1
Cumulative risk 0-74 years (%)	0.8	0.2
Ranking of cervical cancer (all years)	12th	11th
Ranking of cervical cancer (15-44 years)	4th	3rd

Πηγή :( ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer)

## Πίνακας 1.2

### Επίπτωση και θνησιμότητα ΚΤΜ στην Ελλάδα το 2018

#### 1.1.2 Παράγοντες κινδύνου καρκινογένεσης στον τράχηλο της μήτρας

Η αιτιολογία πρόκλησης ογκογένεσης στον τράχηλο της μήτρας δεν είναι απολύτως γνωστή στην ιατρική κοινότητα, όπως συμβαίνει με την πλειονότητα των διάφορων μορφών καρκίνου. Υπάρχουν ωστόσο ισχυρές ενδείξεις πως η παρουσία του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (human papillomavirus infection) αποτελεί απαραίτητη αλλά όχι πάντα ικανή συνθήκη για την εμφάνιση του τραχηλικού καρκίνου (Λουτράδης *et al.*, 2017). Υπάρχουν κι άλλοι παράγοντες που δρουν από κοινού και σχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου. Οι πιο σημαντικοί από αυτούς όπου θα αναλυθούν στην πορεία είναι η σεξουαλική ζωή, το κάπνισμα, οι τοκετοί, οι αντισυλληπτικοί μέθοδοι, η διατροφή, η ανοσοκαταστολή, τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα και η ηλικία.

#### Risk factors.

---

Age of first sexual intercourse  
Multiple partners  
Parity  
Smoking  
Co-infections  
Prolonged use of oral contraception  
Cervix dysplasia

---

Πηγή : C.A. Johnson et al.. / Seminars in Oncology Nursing 35 (2019) 166-174

## Πίνακας 1.3

### Παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας

- *Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (Hpv)*

Η σχέση της HPV μόλυνσης με την εμφάνιση καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας αποτελεί την πρώτη επιβεβαιωμένη σύνδεση ενός ιού με την εμφάνιση κάποιας καρκινικής αλλοίωσης. Η σύγχρονη γυναικολογική ογκολογία έχει καταλήξει στο συμπέρασμα πως ο HPV αποτελεί αναγκαία προϋπόθεση για τη δημιουργία της νόσου, καθώς το DNA του ανιχνεύεται στο 95% με 99% των πλακωδών καρκίνων του τραχήλου και το 75% με 95% του υψηλού βαθμού προκαρκινικών αλλοιώσεων (Runge and Grenandi, 2015).

- *Το κάπνισμα*

Το κάπνισμα έχει ενοχοποιηθεί για μια σειρά περιπτώσεων καρκίνου καθώς αποτελεί μια ιδιαίτερα βλαβερή συνήθεια με καταστροφικά πολλές φορές αποτελέσματα στον ανθρώπινο οργανισμό. Έτσι η σύνδεση του με τον τραχηλικό καρκίνο είναι γεγονός . Ο καπνός περιέχει περισσότερες από 20 καρκινογόνες ουσίες όπου μπορούν να οδηγήσουν σε κυτταρικές και γενετικές ανωμαλίες επηρεάζοντας το DNA. Αυτό συμβαίνει διότι οι συγκεκριμένες ουσίες αλλοιώνουν το DNA στον τράχηλο της μήτρας και δημιουργούν τις κατάλληλες συνθήκες λειτουργώντας επικουρικά στην καρκινογένεση (Johnson *et al.*, 2019). Οι ουσίες αυτές είναι κυρίως οι φαινόλες, το βενζοπυρέλιο και η νικοτίνη (Kanellopoulos D., 2017). Η λοίμωξη από HPV είναι επίμονη στις καπνίστριες και εμμένει περισσότερο σε σχέση με τις μη καπνίστριες, ενώ ταυτόχρονα οι πιθανότητες ο οργανισμός να αντιμετωπίσει τους επικίνδυνους τύπους του ιού μέσα σε ένα σύντομο χρονικό διάστημα είναι περιορισμένες (Giulliano *et al.*, 2002).

- *Η σεξουαλική ζωή*

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω και θα αναλυθεί μετέπειτα η σύνδεση του HPV με τον ΚΤΜ είναι αποδεδειγμένη. Αυτό οδηγεί στο εύλογο συμπέρασμα πως όσο πιο προσεχτική είναι μια γυναίκα στην ερωτική της ζωή τόσο περισσότερο μειώνει τις πιθανότητες να προσβληθεί από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων και κατ' επέκταση να κινδυνέψει από την νόσο. Όσες γυναίκες ξεκίνησαν να έχουν σεξουαλικές επαφές σε μικρή ηλικία και όσες είχαν πολλούς ερωτικούς συντρόφους

είναι αυτές που διατρέχουν και τον μεγαλύτερο κίνδυνο (Ribeiro *et al.*, 2015). Συγκεκριμένα η έναρξη της σεξουαλικής ζωής πριν την ηλικία των 18 ετών ελλοχεύει τον διπλάσιο σχεδόν κίνδυνο εμφάνισης νεοπλασίας συγκριτικά με την έναρξη μετά την ηλικία των 21 ετών, ενώ όσον αφορά τους ερωτικούς συντρόφους το ρίσκο διπλασιάζεται από τον έναν στους δύο συντρόφους και τριπλασιάζεται από τους έξι και πάνω (Johnson *et al.*, 2019).

- *Οι τοκετοί*

Η πολυτοκία έχει συνδεθεί θετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (Kanellopoulos D., 2017). Πολλαπλές κολπικές γεννήσεις, συνήθως περισσότερες από τέσσερις, έχουν συσχετιστεί ως παράγοντες αυξημένου κινδύνου (Vesco. *et al.*, 2011).

- *Ηλικία και οικογενειακό ιστορικό*

Η συγκεκριμένη νόσος αποτελεί μία μορφή καρκίνου με βραχεία περίοδο εξέλιξης. Σπανιότατα θα παρατηρηθεί διηθητικό καρκίνωμα σε νεαρές γυναίκες και γενικότερα σε γυναίκες κάτω των 55 ετών. Ωστόσο στις ηλικίες αυτές συνήθως θα παρατηρηθούν κάποιες προκαρκινικές αλλοιώσεις ή ακόμα και νεοπλασία του τραχήλου η οποία όμως δεν έχει ξεφύγει σε διπλανούς ιστούς. Ο ΚΤΜ χαρακτηρίζεται σχεδόν άγνωστος σε γυναίκες κάτω των 25 ετών (Murtagh J, 2011). Οι γυναίκες εκείνες των οποίων στενά συγγενικά τους πρόσωπα (μητέρα, αδελφή) έχουν νοσήσει από ΚΤΜ έχουν τρεις φορές μεγαλύτερες πιθανότητες εμφάνισης της νόσου (Kanellopoulos D., 2017).

- *Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα*

Η μόλυνση από διάφορα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα συχνά αυξάνει της πιθανότητες κάποιας καρκινικής αλλοίωσης. Αυτό συμβαίνει διότι η λοίμωξη από ιούς όπως ο HIV (Ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας), τα χλαμύδια και ο έρπης τον γεννητικών οργάνων εξασθενούν το ανοσοποιητικό σύστημα, είτε άμεσα, όπως ο HIV, είτε έμμεσα, όπως οι δύο τελευταίοι, στην προσπάθεια τους να τους

καταπολεμήσει. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αδυναμία αντιμετώπισης των ογκογόνων τύπων του HPV που οδηγεί στην χρόνια ενεργή παρουσία του ιού στον τράχηλο της μήτρας αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο καρκινογένεσης (Vesco, *et al.* 2011).

- Αντισυλληπτικοί μέθοδοι

Η χρόνια χρήση (περισσότερο των 5 χρόνων) από το στόμα αντισυλληπτικών χαπιών έχει αποδειχθεί σύμφωνα με μελέτες ότι αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης κάποιας καρκινικής αλλοίωσης. Οι γυναίκες αυτές διατρέχουν 2-3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο. Ο κίνδυνος αυξάνεται κατά 1.9 φορές για κάθε επιπλέον 5ετή χρήση τέτοιων μεθόδων αντισύλληψης (Johnson *et al.*, 2019).

- Ανοσοκαταστολή

Οι γυναίκες που βρίσκονται σε ανοσοκαταστολή, είτε εξαιτίας μόλυνσης από HIV, είτε εξαιτίας μεταμόσχευσης οργάνου, είτε εξαιτίας κάποιας θεραπευτικής αγωγής με διάφορα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, διατρέχουν πολύ αυξημένο κίνδυνο.

- Διατροφή

Πολλές μελέτες της ιατρικής κοινότητας έχουν ερευνήσει την σύνδεση των κακών διατροφικών συνηθειών με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Διατροφές χωρίς πολλά φρούτα και λαχανικά αυξάνουν τις πιθανότητες καρκινογένεσης, ειδικά όταν συνδυάζονται με την κατανάλωση αλκοόλ. Στην αντίπερα όχθη διατροφές πλούσιες σε βιταμίνες C, A, E ελαττώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης κάποιας τραχηλικής νεοπλασίας (Kanellopoulos, 2017).

### **1.1.3 Φυσική εξέλιξη καρκινογένεσης στον τράχηλο της μήτρας**

Για να επιβεβαιωθεί η τραχηλική προέλευση ενός καρκινώματος πρέπει η πρώτη ζώνη ανάπτυξης του να βρίσκεται στον τράχηλο της μήτρας. Αυτό πρέπει να

επιβεβαιωθεί ιστολογικά. Μέχρι σήμερα είναι γνωστοί επτά τύποι καρκινικών αλλοιώσεων στον τράχηλο της μήτρας (Λουτράδης *et al.*, 2017): 1. Πλακώδες καρκίνωμα 2. Ενδομητριοειδές αδenoκαρκίνωμα 3. Διαυγοκυτταρικό αδenoκαρκίνωμα 4. Αδenoπλακώδες καρκίνωμα 5. Αδenoκυστικό καρκίνωμα 6. Μικροκυτταρικό καρκίνωμα 7. Αδιαφοροποιητό καρκίνωμα.

Για να υπάρχει μια σαφής εικόνα φυσικής εξέλιξης της νόσου πρέπει να θεωρηθεί δεδομένη, όπως και συμβαίνει, η σύνδεση της με την HPV λοίμωξη. Οι πιθανότητες μία γυναίκα να μολυνθεί με τον ιό κατά τη σεξουαλική επαφή στη διάρκεια της ζωής της είναι πολλές. Από τη στιγμή που θα μολυνθεί με κάποιο στέλεχος, το 90 % των λοιμώξεων θα έχει υποχωρήσει και ιαθεί από τον οργανισμό σε βάθος 2-3 χρόνων. Ωστόσο ένα 10% των μολύνσεων με τους επικίνδυνους ογκογόνους τύπους του ιού (16,18) θα αποτελέσουν εμμένουσες λοιμώξεις που πιθανώς να οδηγήσουν σε κάποια σημαντική τραχηλική δυσπλασία. Πιστεύεται ότι η νόσος ακολουθεί μια περίοδο εξέλιξης μεγαλύτερη των 15 χρόνων από την στιγμή της αρχικής μόλυνσης με τον HPV υπό την προϋπόθεση πως όλο αυτό το διάστημα η λοίμωξη θα επιμένει. Για την κατηγοριοποίηση των σταδίων της εξάπλωσης της νόσου έτσι ώστε να αξιολογηθούν σωστά τα δεδομένα και να επιλεγεί η κατάλληλη θεραπεία, έχει επικρατήσει το σύστημα σταδιοποίησης κατά FIGO(International Federation of Gynecology and Obstetrics) (Knoth *et al.*, 2020):

#### Στάδιο 0: Ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία τραχήλου

Πριν την εξέλιξη της λοίμωξης σε διηθητικό καρκίνωμα ακολουθούνται στάδια προκαρκινικών αλλοιώσεων που παρατηρούνται κυρίως σε νεαρές ηλικίες. Αυτές οι αλλοιώσεις χαρακτηρίζονται ως τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες (Λουτράδης *et al.*, 2017) και κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με το σύστημα CIN (Cervical Intraepithelial Neoplasia) (Λουτράδης *et al.*, 2017). Επίσης, εφαρμόζεται και το αυστραλιανό τροποποιημένο σύστημα Bethesda που διακρίνεται σε HSIL (High Grade Squamous Intraepithelial Lesions) και LSIL (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesions) (Murtagh J. 2011).

Ορισμός	CIN βαθμοί	Αυστραλιανό τροποποιημένο σύστημα Bathesda
φυσιολογικό	φυσιολογικό	Εντός φυσιολογικών ορίων
Ατυπία: ενεργή ή νεοπλασματική	ατυπία	ASCUS
HPV	HPV	LSIL
Ήπια δυσπλασία	CIN 1	LSIL
Μέτρια δυσπλασία	CIN 2	HSLI
Σοβαρή δυσπλασία	CIN 3	HSLI
Καρκίνος in situ	CIS	HSLI
Διθθητικός καρκίνος	Διθθητικός καρκίνος	Διθθητικός καρκίνος

ASCUS: άτυπα πλακώδη επιθήλια με αμφισβητήσιμη σημασία  
LSIL: χαμηλής διαφοροποίησης εκ πλακωδών κυττάρων ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση  
HSLI: υψηλής διαφοροποίησης εκ πλακωδών κυττάρων ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση  
CIS: καρκίνος *in situ*  
CIN: ενδοεπιθηλικός τραχηλικός καρκίνος

Πηγή: J. Murtagh (2011) Murtagh's Γενική Ιατρική. 2 η έκδοση 1093-1101

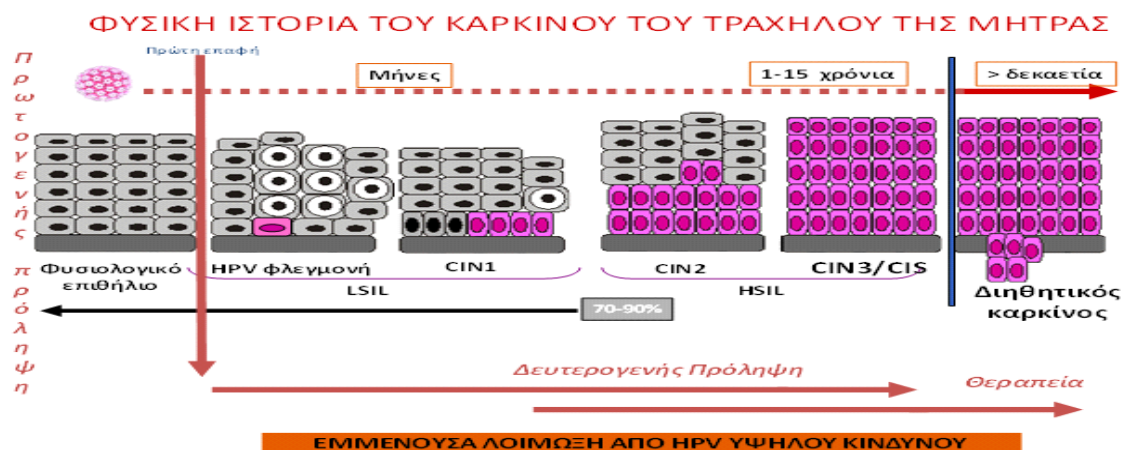
### Πίνακας 1.4

**Η εκ πλακωδών κυττάρων ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση και οι διαφορετικές ορολογίες.**

- CIN 1 ή LSIL

Η CIN 1 αποτελεί χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή βλάβη. Αφορά κύτταρα με πυρηνοκυτταροπλασματικές αλλοιώσεις που καταλαμβάνουν το κατώτερο τρίτο του πάχους του πλακώδους επιθηλίου (Λουτράδης et al., 2017). Οι συγκεκριμένες αλλοιώσεις μπορούν να προκληθούν όχι απαραίτητα από τους επικίνδυνους και ογκογόνους τύπους του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων. Σε αντίθεση με τις CIN2 και CIN3, στις συγκεκριμένες περιπτώσεις παρατηρείται μόλυνση με πολλαπλούς τύπους του ιού. Οι κυτταρικές αλλοιώσεις LSIL χαρακτηρίζονται από δυνητικά χαμηλή νεοπλασματική δραστηριότητα. Στις συγκεκριμένες χαμηλού κινδύνου ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις εντοπίζονται συνήθως καλοήθεις κυτταρικές μεταβολές, εξαιτίας της HPV λοίμωξης (Ανστακλής Α., 2011). Η ανάπτυξη LSIL κορυφώνεται στο τέλος της εφηβικής ηλικίας και σταδιακά υποχωρεί μετά την ηλικία των 25 ετών (Διακομανώλης, 2011). Το 55% των CIN1 θα παρουσιάσει υποστροφή από μια ηλικία και έπειτα, γεγονός που φαίνεται να οφείλεται στη ανοσολογική απόκριση του οργανισμού και στην σταδιακή μείωση των ερωτικών συντρόφων. Ένα 20-30% θα αποτελέσει εμμένουσα βλάβη, το 6-10% θα οδηγηθεί σε μια σοβαρή δυσπλασία τύπου CIN 3 ενώ το 11% πιθανώς θα οδηγηθεί σε καρκίνο in situ. Το 1% των

περιπτώσεων μίας χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης θα εξελιχθεί με την πάροδο των χρόνων σε διηθητικό καρκίνο (Λουτράδης *et al.*, 2017).



Πηγή : <https://mortakis.hpvinfoscenter.gr/enimerwtheite-leptomerws-gia/cin-123-lsil-hsil/>

Εικόνα 1.1

### Φάσμα της ασθένειας της τραχηλικής νεοπλασίας

- CIN2/3 ή HSIL

Σύμφωνα με το σύστημα Bethesda ο όρος «υψηλού βαθμού πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις» (HSIL) περιγράφει τις μέτριες και σοβαρές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες (CIN2,3). Η διάκριση μεταξύ των δύο αυτών αλλοιώσεων δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως όπως συμβαίνει με τις HSIL και LSIL. Ωστόσο υπάρχουν στην επιστημονική κοινότητα απόψεις που υποστηρίζουν πως η CIN2 δεν αποτελεί υψηλού κινδύνου προκαρκινική βλάβη και πρέπει να κατηγοριοποιηθεί μαζί με την CIN1 καθώς φαίνεται να παρουσιάζουν την ίδια δυνατότητα δημιουργίας κακοήθειας (Διακομανώλης, 2011). Οι σοβαρού βαθμού αλλοιώσεις συνήθως εντοπίζονται σε γυναίκες μεγαλύτερες των 25 ετών ενώ ο διηθητικός καρκίνος μετά τα 35 έτη. Οι γυναίκες που έχουν μολυνθεί με κάποιο ογκογόνο HPV στέλεχος που εμμένει περισσότερο από 2 χρόνια είναι πιθανότερο να



κινδυνεύουν να μεταβούν στο στάδιο HSIL. Το 70% έως 75% των γυναικών με HSIL θα έχουν κάποια νεοπλασία CIN2,3 ενώ το 1% έως 4% διηθητικό καρκίνο.

Η CIN 2 θεωρείται βλάβη που καταλαμβάνει τα κατώτερα δύο τρίτα του πλακώδους επιθηλίου. Όπως αναφέρει ο Διακομανώλης (2011) *«το CIN2 δεν θεωρείται πλέον ένα διαφορετικό στάδιο στη διαδικασία της καρκινογένεσης, αλλά ένα συνονθύλευμα επιθηλιακών αλλοιώσεων, ορισμένες από τις οποίες θα υποχωρήσουν αυτόματα, ενώ άλλες αντιπροσωπεύουν αληθινά προκαρκινικές αλλοιώσεις»*. Το 40% των περιπτώσεων θα παρουσιάσουν υποστροφή, ενώ άλλο ένα 40 % θα νοσήσει με μια εμμένουσα λοίμωξη. Ένα 15% ίσως περάσει στη φάση CIN 3. Το 22% θα εξελιχθεί σε καρκίνο in situ, ενώ το 5% σε διηθητικό καρκίνο (Λουτράδης et al. , 2017).

Η CIN 3 έχει χαρακτηριστεί ως μία πολύ σοβαρού βαθμού βλάβη και ως καρκίνωμα in situ. Οι κυτταρικές αλλοιώσεις επεκτείνονται πάνω από τα δύο τρίτα έως και το συνολικό πάχος του πλακώδους επιθηλίου. Το 35% των περιπτώσεων θα παρουσιάσει υποστροφή ενώ το 55% θα εξελιχθεί σε εμμένουσα βλάβη. Το αξιοσημείο στη συγκεκριμένη κατηγορία είναι πως ένα ποσοστό μεγαλύτερο του 12% θα προχωρήσει σε διηθητικό καρκίνο (Λουτράδης et al., 2017). Ο κίνδυνος εξέλιξης είναι μεγάλος αλλά θα ήταν λάθος να θεωρηθεί βέβαιος. Υπάρχει η αντίληψη πως οι περισσότερες CIN3 αλλοιώσεις προκλήθηκαν από προηγούμενες CIN1, καθώς σύμφωνα με έρευνες η πλειονότητα των γυναικών με διηθητικό καρκίνο είχε παλαιότερα κάποια ευρήματα εξέτασης με χαμηλού βαθμού δυσπλασία. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ωστόσο το γεγονός ότι λοίμωξη από ένα επικίνδυνο στέλεχος του HPV μπορεί να οδηγήσει αυτόματα σε μια σοβαρή δυσπλασία προσπερνώντας τα υπόλοιπα στάδια (Διακομανώλης, 2011).



Πηγή : <https://maternacare.gr/klinikes-plhrofories/gynaikologia/loimwksi-hpv/>

### **Εικόνα 1.2**

**Κλινική εικόνα σταδίων προκαρκινικών αλλοιώσεων**

Στάδια	Ορισμός		
<b>Στάδιο 0</b>	Καρκίνωμα in situ - Ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία τραχήλου (CIN)		
<b>Στάδιο I</b>	Διηθητικός καρκίνος εντοπισμένος στον τράχηλο.		
	Στάδιο Ια	Μικροδιηθητικός καρκίνος με ανάπτυξη μικρότερη των 5 χιλιοστών μέσα στο στρώμα και εξάπλωση μικρότερη από 7 χιλιοστά σε βάθος	
		Στάδιο Ια1	Στρωματική διήθηση < 3 χιλιοστά σε βάθος και πλευρική εξάπλωση < 7 χιλιοστά.
		Στάδιο Ια2	Στρωματική διήθηση 3 - 5 χιλιοστών σε βάθος και πλευρική εξάπλωση < 7 χιλιοστά.
	Στάδιο Ιβ	Μακροσκοπικά ορατός καρκίνος ή μικροσκοπικά διηθητικός καρκίνος μεγαλύτερος του σταδίου Ια2	
		Στάδιο Ιβ1	Βλάβη μέγιστης διαμέτρου < 4 εκ.
Στάδιο Ιβ2		Βλάβη μέγιστης διαμέτρου > 4 εκ.	
Καρκίνος που έχει επεκταθεί στα παραμήτρια χωρίς επέκταση στο πυελικό τοίχωμα ή στο χαμηλότερο τρίτο του κόλπου			
<b>Στάδιο II</b>	Καρκίνος που έχει επεκταθεί στα παραμήτρια χωρίς επέκταση στο πυελικό τοίχωμα ή στο χαμηλότερο τρίτο του κόλπου		
	Στάδιο ΙΙΑ	Μακροσκοπικά ορατός καρκίνος που επεκτείνεται από τον τράχηλο στον κόλπο χωρίς επέκταση στο παραμήτριο	
	Στάδιο ΙΙβ	Μακροσκοπικά ορατός καρκίνος με επέκταση στο παραμήτριο χωρίς επέκταση στο πυελικό τοίχωμα	
<b>Στάδιο III</b>	Καρκίνος που επεκτείνεται στο πλάγιο πυελικό τοίχωμα, στα οστά και/ή στο κατώτερο τρίτο του κόλπου και/ή συμπιέζει τον έναν ή και τους δύο ουρητήρες		
	Στάδιο ΙΙΙΑ	Διήθηση κάτω τριτημορίου κόλπου χωρίς διήθηση παραμητρίου	
	Στάδιο ΙΙΙβ	Διήθηση στο πυελικό τοίχωμα ή/και υδρονέφρωση ή/και μη λειτουργικός νεφρός-ά	
<b>Στάδιο IV</b>	Προχωρημένος μεταστατικός καρκίνος		
	Στάδιο ΙVα	Διήθηση στα παρακείμενα όργανα της πυέλου (ουροδόχος κύστη, ορθό) ή/και επέκταση πέρα από τη πυέλο στην κοιλία ή στη βουβωνική χώρα	
	Στάδιο ΙVβ	Απομακρυσμένες μεταστάσεις (πνεύμονες, ήπαρ)	

Πηγή : <https://terzakis-obgyn.gr/γυναικολογική>

### Πίνακας 1.5

#### Σταδιοποίηση καρκίνου του τραχήλου (FIGO 2009)

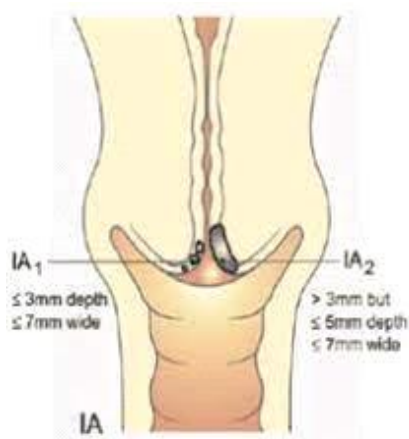
Στάδιο I : Ο καρκίνος περιορίζεται στον τράχηλο

Στο πρώτο στάδιο της νόσου η προκληθείσα καρκινική αλλοίωση δεν είναι ορατή δια γυμνού οφθαλμού. Ο εντοπισμός και η παρατήρηση της πραγματοποιείται

μικροσκοπικά και μπορεί να πάρει διαστάσεις έως 5 χιλιοστά σε βάθος διήθησης και 7 χιλιοστά σε πλάτος. Η αλλοίωση δεν επεκτείνεται στο σώμα του τραχήλου και στο παραμήτριο. Το πρώτο στάδιο όπως φαίνεται και στην εικόνα 1.3 και 1.4 χωρίζεται στα στάδια IA IB.

Στο πρώτο υπάρχει το IA1 στάδιο με στρωματική διήθηση έως 3 εκατοστά βάθος και 7 εκατοστά πλάτος ενώ το IA2 κυμαίνεται από 3 έως 5 εκατοστά βάθος και περισσότερα από επτά εκατοστά πλάτος.

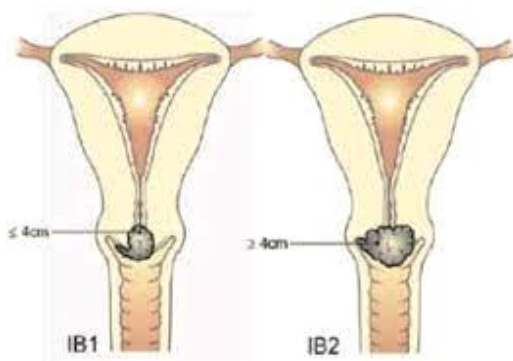
Στο στάδιο IB ο όγκος είναι μακροσκοπικά ορατός με διαστάσεις μεγαλύτερες από το στάδιο IA2. Συγκεκριμένα στο στάδιο IB1 ο όγκος είναι μικρότερος των τεσσάρων εκατοστών ενώ στο IB2 μεγαλύτερος των τεσσάρων εκατοστών.



Πηγή:<http://www.gaiamaternity.gr/MD/sites/default/files/pdf/Protocols/karkinos%20traxilou%20mitras.pdf>

### Εικόνα 1.3

### Στάδιο IA



Πηγή:<http://www.gaiamaternity.gr/MD/sites/default/files/pdf/Protocols/karkinos%20traxilou%20mitras.pdf>

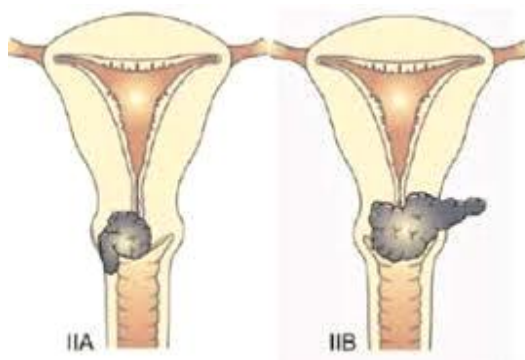
#### Εικόνα 1.4

#### Στάδιο IB

Στάδιο II : Ο καρκίνος επεκτείνεται πέρα από την μήτρα

Στο δεύτερο στάδιο της νόσου ο όγκος έχει εξαπλωθεί πέρα από του ιστούς της μήτρας, ωστόσο δεν έχει εξαπλωθεί στα οστά της πυέλου ή στο κατώτερο τμήμα του κόλπου. Τα στάδια IIA και IIB διακρίνονται επί της ουσίας ως προς το αν το τραχηλικό καρκίνωμα έχει παρουσιάσει παραμήτρια εισβολή.

Το στάδιο IIA διακρίνεται σε δύο επιμέρους όπου η διάκρισή τους έχει να κάνει με τον αν ο όγκος είναι μικρότερος ή μεγαλύτερος των τεσσάρων εκατοστών. Στο στάδιο IIB παρατηρείται παραμήτρια επέκταση.



Πηγή:<http://www.gaiamaternity.gr/MD/sites/default/files/pdf/Protocols/karkinos%20traxilou%20mitras.pdf>

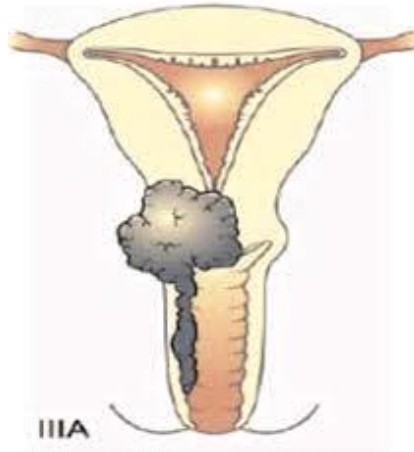
#### Εικόνα 1.5

#### Στάδιο IIA , IIB

Στάδιο III : Ο καρκίνος επεκτείνεται στο πυελικό τοίχωμα

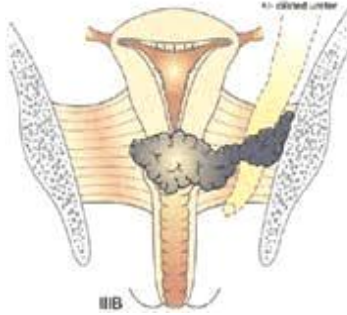
Στο τρίτο στάδιο της νόσου αρχίζει και παρατηρείται σημαντική εξέλιξη και μετάσταση του καρκίνου. Ο καρκίνος επεκτείνεται στα οστά της πυέλου, στο κατώτερο τρίτο του κόλπου συμπιέζοντας τους ουρητήρες.

Στο IIIA στάδιο ο καρκίνος επεκτείνεται στο κάτω τριτημόριου του κόλπου αλλά όχι στο πυελικό τοίχωμα ενώ στο αμέσως επόμενο στάδιο IIIB επεκτείνεται στο πυελικό τοίχωμα προκαλώντας μέσω της υδρονέφρωσης μη λειτουργικό νεφρό.



Πηγή:<http://www.gaiamaternity.gr/MD/sites/default/files/pdf/Protocols/karkinos%20traxilou%20mitras.pdf>

**Εικόνα 1.6**  
**Στάδιο IIIA**



Πηγή:<http://www.gaiamaternity.gr/MD/sites/default/files/pdf/Protocols/karkinos%20traxilou%20mitras.pdf>

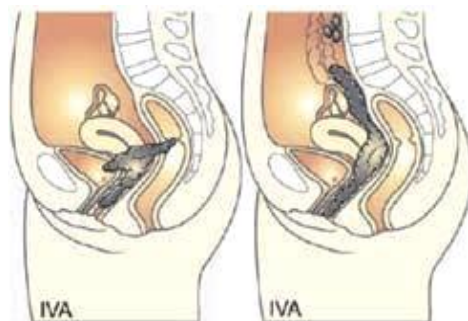
**Εικόνα 1.7**  
**Στάδιο III B**

Στάδιο IV : Προχωρημένος μεταστατικός καρκίνος

Στο τελευταίο στάδιο η νόσος έχει πραγματοποιήσει μεταστάσεις σε κοντινούς και απομακρυσμένους ιστούς. Ο επιμέρους διαχωρισμός του σταδίου διακρίνεται στην απόσταση των μεταστάσεων.

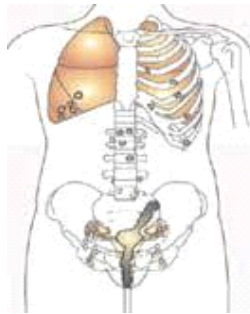
Στο στάδιο IVA η διήθηση της καρκινικής αλλοίωσης εντοπίζεται σε κοντινά όργανα, όπως η ουροδόχος κύστη και πέρα από την πύελο στα όργανα της κοιλιακής χώρας.

Στο στάδιο IVB οι μεταστάσεις είναι πλέον απομακρυσμένες και εντοπίζονται σε όργανα όπως το ήπαρ, οι πνεύμονες, οι μεσοθωράκιοι λεμφαδένες και τα οστά.



Πηγή:<http://www.gaiamaternity.gr/MD/sites/default/files/pdf/Protocols/karkinos%20traxilou%20mitras.pdf>

**Εικόνα 1.8**  
**Στάδιο IVA**



Πηγή:<http://www.gaiamaternity.gr/MD/sites/default/files/pdf/Protocols/karkinos%20traxilou%20mitras.pdf>

### **Εικόνα 1.9** **Στάδιο IVB**

#### **1.1.4 Θεραπευτική αντιμετώπιση**

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου διαφέρει από στάδιο σε στάδιο και είναι άμεσα εξαρτώμενη από παράγοντες όπως η επιθυμία της ασθενούς για διατήρηση της γονιμότητας ή την αποφυγή ακτινοβολιών και χημειοθεραπείας. Στα πρώιμα στάδια των προκαρκινικών τραχηλικών αλλοιώσεων η παρακολούθηση συνίσταται ως η κατάλληλη αντιμετώπιση για να αποφευχθούν διάφορες μη αποδεκτές θεραπευτικές προσεγγίσεις για τις LSIL (υστερεκτομή, καταστροφική θεραπεία κ.α.). Όταν η νόσος ωστόσο λάβει τη μορφή του διηθητικού καρκίνου εκεί οι ιατροί-γυναικολόγοι καλούνται να προχωρήσουν σε παρεμβατική αντιμετώπιση χρησιμοποιώντας επεμβατικές μεθόδους, ακτινοθεραπείες και χημειοθεραπείες. Στα αρχικά στάδια η νόσος αντιμετωπίζεται με χειρουργικές επεμβάσεις ενώ στα επόμενα με συνδυαζόμενη ακτινοθεραπεία.

#### A. Παρατήρηση των LSIL

Οι χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις δεν χρήζουν κάποιας επιτακτικής και άμεσης θεραπείας. Συνίσταται η συχνή παρακολούθηση ανά εξάμηνο μέσω κυτταρολογικών και κολποσκοπικών εξετάσεων. Η είσοδος της ασθενούς στην παρακολούθηση των LSIL απαιτεί πέντε προϋποθέσεις (Λουτράδης *et al.*, 2017):



- Επαρκής κολποσκόπηση και ορατή τραχηλική αλλοίωση.
- Επιβεβαιωμένη από βιοψίες ορατότητα βλάβης.
- Οριοθετημένη βλάβη.
- Συνέπεια στην παρακολούθηση από την πλευρά της ασθενούς.
- Επιθυμία για διατήρηση της γονιμότητας

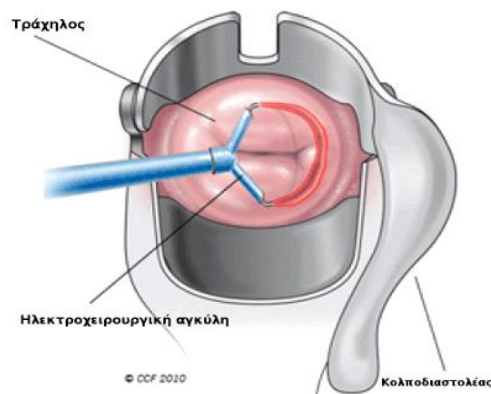
Πρέπει ωστόσο να τονιστεί πως μία πιθανή εμμένουσα βλάβη από κάποιο επικίνδυνο στέλεχος του HPV σε συνδυασμό με την εξέλιξη στο επόμενο στάδιο της τραχηλικής αλλοίωσης χρήζει διαφορετικής πλέον αντιμετώπισης.

Στις περιπτώσεις όπου επιλέγονται καταστροφικές θεραπείες για τις χαμηλού βαθμού τραχηλικές αλλοιώσεις τα ποσοστά ολοκληρωτικής ίασης ξεπερνούν το 90%. Χρησιμοποιούνται μέθοδοι όπως laserCO<sub>2</sub>, κρυοπηξία ή ηλεκτροπηξία που καταστρέφουν την βλάβη σε βάθος 4-8 mm.

### B. Θεραπίες για HSIL

Στο στάδιο των HSIL το πεδίο είναι πιο ξεκάθαρο. Πρέπει να προκρίνεται σχεδόν πάντα κάποια αφαιρετική θεραπεία καθώς η πιθανότητα εξέλιξης των CIN2 και CIN3 διηθητικό καρκίνο είναι ιδιαίτερα αυξημένες. Η μέθοδος που χρησιμοποιείται στην αφαιρετική θεραπεία είναι η κωνοειδής εκτομή, όπου μπορεί να εφαρμοστεί με τέσσερις τρόπους, που επιλέγονται ανάλογα με την έκταση της βλάβης:

1. laserCO<sub>2</sub>, όταν η βλάβη στο τράχηλο καταλαμβάνει μεγάλη επιφάνεια
2. Βρόγχο διαθερμίας {(loop electrosurgical excision of the transformation zone) (LEEP) ή large loop excision of the transformation zone (LLETZ)}, όταν η βλάβη είναι μικρής έκτασης



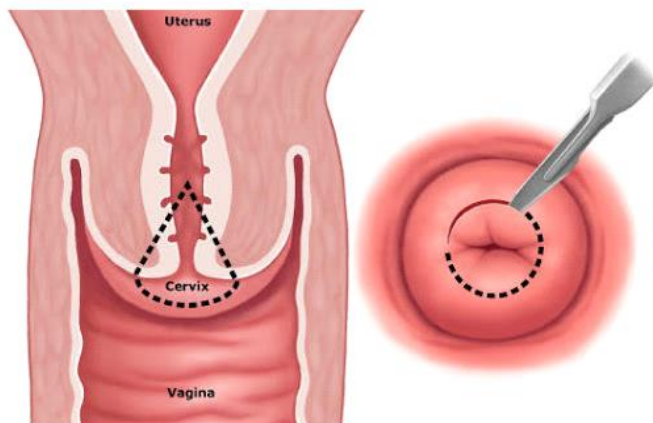
Πηγή : <https://obstetric.gr/index.php/gynekologia/surgery/leep-lletz>

**Εικόνα 1.10**

## Αφαίρεση ζώνης μετάπλασης με βρόγγο διαθερμίας

3. Βελόνη διαθερμίας

4. Νυστέρι, όταν υπάρχουν ενδείξεις για διηθητικό καρκίνωμα.



Πηγή : <https://pzarganis.com/ca/grammesparakolouthisis.html>

**Εικόνα 1.11**

### Αφαίρεση ζώνης μετάπλασης με χειρουργικό νυστέρι

Κατά την διάρκεια των αφαιρετικών μεθόδων καταπολέμησης των LSIL πιθανώς θα παρουσιαστούν επιπλοκές που θα περιλαμβάνουν αιμορραγίες, λοιμώξεις, στέγνωση τραχηλικού στομίου, αποβολές λόγω ανεπάρκειας τραχηλικού στομίου, πρόωρος τοκετός, υποτροπή προδιηθητικής βλάβης.

#### Γ. Θεραπεία σταδίου IA1

Η θεραπεία του σταδίου αυτού εξαρτάται από την επιθυμία διατήρησης της γονιμότητας. Σε ασθενείς που επιθυμούν να διατηρήσουν την γονιμότητα τους όταν υπάρχουν θετικά χειρουργικά όρια προτείνεται η επαναληπτική κωνοειδής εκτομή για να αποτραπεί η διηθητική νόσος. Έπειτα ακολουθεί η παρακολούθηση με συνεχόμενα test-pap μετά από 4 και 10 μήνες και συνεχίζει για τα επόμενα πέντε χρόνια. Σε ασθενής με αρνητικά χειρουργικά όρια συνίσταται η παρακολούθηση και η λεμφαδενεκτομία για να αποφευχθεί ο κίνδυνος λεμφαδενικών μεταστάσεων, εφόσον έχει διαγνωστεί τέτοιος κίνδυνος. Μετά την τεκνοποίηση προτείνεται η ολική υστερεκτομία για την οριστική εξάλειψη του προβλήματος.

Σε ασθενείς που δεν επιθυμούν την διατήρηση της γονιμότητας και έχουν αρνητικά χειρουργικά όρια προτείνεται η ολική υστερεκτομία. Όταν τα χειρουργικά όρια είναι

θετικά προτείνεται είτε επαναληπτική κωνοειδής εκτομή, είτε αν υπάρχουν ενδείξεις πιθανότητας λεμφαδενικής μετάστασης συνίσταται τροποποιημένη ριζική υστερεκτομή και πυελική λεμφαδενεκτομία.

#### Δ. Θεραπεία σταδίου IA2

Σε ασθενείς που επιθυμούν την διατήρηση της γονιμότητας προτείνεται η λύση της ριζικής τραχηλεκτομίας και της προληπτικής πυελικής λεμφαδενεκτομίας. Σε περίπτωση αρνητικών χειρουργικών ορίων προκρίνεται μόνο η λεμφαδενεκτομία και συστηματική παρακολούθηση.

Όταν η διατήρηση της γονιμότητας δεν αποτελεί επιθυμία της ασθενούς η αντιμετώπιση θα επιλεγεί ανάμεσα στην χειρουργική ή την ακτινική θεραπεία. Η χειρουργική θεραπεία ακολουθεί αντίστοιχες με IA1 στάδιο μεθόδους ενώ η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται σε ασθενείς όπου η χειρουργική επέμβαση δεν είναι δυνατή λόγω συνθηκών ή επιθυμίας.

#### Ε. Αντιμετώπιση σταδίων IB και IIA

Οι επιλογές που προκρίνονται στο συγκεκριμένο στάδιο είναι η χειρουργική, η ακτινοθεραπεία ή η συνδυαζόμενη ακτινο-χημειοθεραπεία.

Οι απόψεις συγκλίνουν πως για τα παραπάνω στάδια στην περίπτωση που η γονιμότητα δεν αποτελεί επιθυμία, η χειρουργική αντιμετώπιση είναι η κατάλληλη θεραπεία. Αυτή έχει είτε τη μορφή της ριζικής υστερεκτομίας, είτε τη μορφή της πυελικής λεμφαδενεκτομίας.

Όταν η ασθενής επιθυμεί την δυνατότητα τεκνοποίησης προκρίνεται η ριζική τραχηλεκτομία και η πυελική λεμφαδενεκτομία.

#### ΣΤ. Αντιμετώπιση σταδίων IB2 και IIA2

Στα προχωρημένα αυτά στάδια, όπου συνήθως οι επεμβατικές μέθοδοι είναι δύσκολα πραγματοποιήσιμες, οι περισσότερες μελέτες έδειξαν βελτίωση της επιβίωσης μέσω τεχνικών συνδυαζόμενων χημειο-ακτινοθεραπειών. Στην ιατρική κοινότητα υπάρχει διχογνωμία ως προς το αν πρέπει να ακολουθείται συμπληρωματική υστερεκτομία.

#### Ζ. Αντιμετώπιση σταδίων IIB έως IVA

Στα συγκεκριμένα προχωρημένα μεταστατικά στάδια προκρίνεται η συνδυαζόμενη χημειο-ακτινοθεραπεία.

#### H. Αντιμετώπιση μεταστατικής νόσου , στάδιο IVB

Για το τελευταίο στάδιο της νόσου συστήνεται η χημειοθεραπεία με συνδυαζόμενη ακτινοθεραπεία, έτσι ώστε να επιτευχθεί το μέγιστο δυνατό αποτέλεσμα.

### **1.1.5 Πρόληψη και διάγνωση**

Ο ΚΤΜ αποτελεί μέχρι σήμερα μία δύσκολη εξίσωση για την παγκόσμια ιατρική κοινότητα. Παρότι στο δυτικό κόσμο τα προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου (screening) οδηγούν σε σημαντική μείωση της επίπτωσης της νόσου στις αναπτυσσόμενες χώρες η νόσος λαμβάνει τις διαστάσεις επιδημίας, γεγονός που αναδεικνύει την ανάγκη και την σπουδαιότητα της πρόληψης της ασθένειας στα αρχικά στάδια που μπορεί να αντιμετωπιστεί εγκαίρως. Όπως αναφέρει η Ε.Μ.Γ.Ε. (Εθνική Γυναικολογική και Μαιευτική Εταιρία) επιδημιολογικά μοντέλα προβλέπουν πως το 2050 τα περιστατικά ΚΤΜ θα αγγίζουν τα 1.000.000 ετησίως, διπλάσια σχεδόν από τα σημερινά νούμερα. Η αναχαίτιση του προβλήματος μπορεί να συμβεί μόνο μέσω προληπτικών προγραμμάτων που χωρίζονται σε πρωτογενή και δευτερογενή. Η είσοδος των εμβολίων την δεκαετία του 2000 ενάντια σε ορισμένα ογκογόνα στελέχη του HPV αποτέλεσε τομή στην αντιμετώπιση της ασθένειας. Πλέον στην αγορά κυκλοφορούν τρία εμβόλια που καταρτίζουν την πρωτογενή κατηγορία πρόληψης. Στη δευτερογενή, ανήκουν διάφορα είδη διαγνωστικών εξετάσεων και επεμβατικών μεθόδων, που ελέγχουν και διορθώνουν τυχόν ανωμαλίες και αλλοιώσεις που δύνανται να εξελιχθούν σε κάποια μορφή καρκίνου με άσχημα πολλές φορές αποτελέσματα. Οι πιο γνωστές μέθοδοι δευτερογενούς πρόληψης είναι το test-Pap, η κολποσκόπηση και το HPV-DNA test. Στη συγκεκριμένη ενότητα παρουσιάζονται οι μέθοδοι και οδηγίες πληθυσμιακού στην Ελλάδα, η πρωτογενής και η δευτερογενής πρόληψη.

#### **1.1.5.1 Προγράμματα screening**

Η συνεχής πρόοδος και εξέλιξη της προληπτικής ιατρικής στο δεύτερο μισό του 20ού αιώνα, χάρισε στην μάχη της αντιμετώπισης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας

χρήσιμα όπλα όπως το Pap-test και η ιστολογική εξέταση. Αυτές οι εξετάσεις μαζί με άλλες εντάχθηκαν στα προγράμματα screening των συστημάτων υγείας έναντι της νόσου. Με τον όρο screening εννοούμε τον μαζικό πληθυσμιακό έλεγχο ασυμπτωματικών ατόμων για την ανίχνευση κάποιας νόσου πριν αυτή γίνει αντιληπτή. Ήδη από το 1968 δημοσιεύτηκαν κάποια κριτήρια που θα πρέπει να απαντώνται, έτσι ώστε να μπορεί να καθιερωθεί ο προσυμπτωματικός έλεγχος για μία νόσο. Τα κριτήρια αυτά είναι (Wilson and Junger, 1968):

- Πρέπει η νόσος να αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας.
- Η προκλινική εφαρμοζόμενη θεραπεία πρέπει να έχει εμφανή πιο επιτυχημένα αποτελέσματα από την θεραπεία που εφαρμόζεται στην κλινική αντιμετώπιση.
- Να υπάρχει τουλάχιστον μία αποδεκτή εξέταση για την διάγνωση και τη σταδιοποίηση της νόσου.
- Να υπάρχουν διαθέσιμοι πόροι για την διάγνωση και την θεραπεία.
- Να υπάρχει πλήρης κατανόηση και τεκμηρίωση για την φυσική εξέλιξη της νόσου.
- Η ασθένεια θα πρέπει να έχει ένα «κρυμμένο» στάδιο.

Σύμφωνα με τα παραπάνω κριτήρια ο ΚΤΜ χαρακτηρίζεται μία νόσος ιδανική για μαζικό προσυμπτωματικό πληθυσμιακό έλεγχο (Ροδολάκης, 2009). Το κύριο σημείο είναι η προσπάθεια του screening να μειώσει τα περιστατικά θανάτων από ΚΤΜ εντοπίζοντας την νόσο στη μορφή της προκαρκινικής τραχηλικής αλλοίωσης. Οι κύριες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για το screening είναι το Test-Pap και το HPV-DNA test. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ε.Μ.Γ.Ε στην Ελλάδα προτείνονται τα εξής:

#### ΓΕΝΙΚΑ

- Η έναρξη του screening να ξεκινάει από την ηλικία των 21 ετών.
- Όλες οι γυναίκες 21-29 ετών πρέπει να περνούν από περιοδικό πληθυσμιακό έλεγχο αποκλειστικά με μεθόδους κυτταρολογίας υγρής φάσης καθώς το HPV-DNA test δεν προτείνεται για την συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα.
- Για την ηλικία 30-75 ετών προτείνεται η σύγχρονη κυτταρολογική και HPV DNA εξέταση ανά πενταετία.
- Για την συγκεκριμένη ομάδα και ο απλός κυτταρολογικός έλεγχος ανά τρία χρόνια θεωρείται ορθολογική προσέγγιση.

- Μετά την ηλικία των 65 ετών δεν πρέπει να εντάσσονται οι γυναίκες σε κανένα πρόγραμμα πληθυσμιακού ελέγχου. Για να συμβεί αυτό πρέπει να υπάρχει μια σειρά παλαιότερων αρνητικών αποτελεσμάτων (τρία διαδοχικά αποτελέσματα από κυτταρολογική εξέταση, δύο διαδοχικά αρνητικά αποτελέσματα από συνδυασμό κυτταρολογικής και HPV DNA εξέτασης εντός των τελευταίων 10 ετών) καθώς και απουσία ιστορικού κάποιας ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου.
- Γυναίκες με ιστορικό CIN2 και CIN3, αδενοκαρκινώματος τραχήλου μήτρας *in situ*, ή διηθητικού καρκινώματος πρέπει να συνεχίζουν τον πληθυσμιακό έλεγχο για περίοδο τουλάχιστον 20 ετών μετά την αρχική μετεγχειρητική παρακολούθηση.
- Για γυναίκες άνω των 30 ετών με αρνητικά κυτταρολογικά αλλά και θετικά HPV ευρήματα συστήνεται η επανάληψη συνδυαστικού κυτταρολογικού και HPV ελέγχου μετά από ένα χρόνο. Εάν κατά την επαναληπτική εξέταση τα κυτταρολογικά αποτελέσματα δείξουν κάποιου βαθμού ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία και το HPV-DNA test παραμένει θετικό τότε πρέπει να προχωρήσει η διαδικασία στο στάδιο της κολποσκόπησης. Σε διαφορετική περίπτωση επιστροφή στο σύνηθες διάστημα ελέγχου.
- Άμεση διενέργεια HPV-DNA test δοκιμασίας εξειδικευμένης για τα πλέον ογκογόνα και επικίνδυνα στελέχη του ιού (16,18). Εάν τα αποτελέσματα είναι θετικά η ασθενής πρέπει να προχωρήσει σε κολποσκόπηση .
- Εάν τα αποτελέσματα είναι αρνητικά προτείνεται επανέλεγχος σε έναν χρόνο.

#### ΕΞΑΙΡΕΣΕΙΣ

- Γυναίκες με ιστορικό ΚΤΜ, λοίμωξης από HIV και ενδομήτριας έκθεσης σε διαιθυλοστιλβρεστρόλη.
- Γυναίκες που έχουν προχωρήσει σε ολική υστερεκτομία, χωρίς ιστορικό ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας.

Υπογραμμίζεται πως για να θεωρείται ένα εθνικό πρόγραμμα υγείας οργανωμένο και αποδοτικό τόσο οικονομικά όσο και κοινωνικά, πρέπει να διαθέτει ένα πρόγραμμα πληθυσμιακού ελέγχου για την αντιμετώπιση του ΚΤΜ. Η νόσος αποτελεί ένα πολύ σοβαρό πρόβλημα υγείας, όμως παράλληλα και μια μορφή καρκίνου που μπορεί να προληφθεί και αντιμετωπιστεί πριν καν την γέννηση της στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα.

### **1.1.5.2 Πρωτογενής πρόληψη. Προφυλακτικός εμβολιασμός**

Ο παθογενετικός ρόλος που διαδραματίζει ο ιός του HPV στην καρκινογένεση στον τράχηλο της μήτρας δεν άργησε να οδηγήσει την επιστημονική κοινότητα στη διαπίστωση πως με τη δημιουργία ενός προφυλακτικού εμβολίου θα περιοριστεί ο επιπολασμός του ιού στα σεξουαλικά ενεργά άτομα. Επομένως θα αντιμετωπιστεί η νόσος, πριν καν την γέννηση της. Η δημιουργία των εμβολίων βασίστηκε στην διαπίστωση της χημικής και κυτταρικής ανοσίας του οργανισμού αφού μολυνθεί με κάποιο στέλεχος του HPV και το αντιμετωπίσει. Το 2006/2007 λοιπόν έκανε την εμφάνιση του στην αγορά το πρώτο εμβόλιο έναντι του HPV. Σήμερα κυκλοφορούν τρία συνολικά σκευάσματα που αποτελούν αξιόπιστα όπλα έναντι του προβλήματος. Η αποδοτικότητα τους στην προστασία έναντι της HPV λοίμωξης ξεπερνάει το 90% και από την κυκλοφορία τους έως και σήμερα έχουν χορηγηθεί σε περισσότερες από 118 εκατομμύρια γυναίκες (Wang *et al.*, 2019):

- Το τετραδύναμο εμβόλιο Gardasil (Merk & Co) που παρέχει προστασία από τους τύπους 16,18,6,11 του HPV
- Το διδύναμο εμβόλιο Cervarix (Glaxo-Smith-Kline) που παρέχει προστασία από τους πλέον επικίνδυνους τύπους 16,18. Παρέχει ακόμα διασταυρούμενη προστασία στους τύπους 31,33,45 (Oliveira *et al.* , 2020)
- Το εννιαδύναμο Gardasil9(Merk & Co) που προστατεύει από τους τύπους 16,18,6,11,31,33,45,52,58

Όπως φαίνεται και στον πίνακα 1.6 τα συγκεκριμένα εμβόλια δεν προφυλάσσουν μόνο από το καρκίνο του τραχήλου αλλά και από οποιαδήποτε άλλη νόσο ή αλλοίωση που έχει σχέση αιτίου-αιτιατού με τον HPV (CIN 1, καρκίνος του πρωκτού, κονδυλώματα κ.α.). Συγκεκριμένα το τετραδύναμο προστατεύει σύμφωνα με μελέτες από τα γενετικά κονδυλώματα και από προκαρκινικές βλάβες πρωκτού και αιδοίου τόσο τις γυναίκες όσο και τους άντρες. Το πλέον πρόσφατο και αποτελεσματικό εννιαδύναμο εμβόλιο προστατεύει από πολλούς τύπους καρκίνου όπως του κόλπου και του πρωκτού αλλά και από προκαρκινικές αλλοιώσεις του τραχήλου. Το διδύναμο εμβόλιο που κυκλοφόρησε το 2007 εστιάζει στον ΚΤΜ και είναι κατασκευασμένο έτσι ώστε να προλαμβάνει τις επιθηλιακές τραχηλικές νεοπλασίες και το αδενοκαρκίνωμα *in situ*.

	Κατασκευαστής	Τύποι VLP	Ένδειξη για την πρόληψη παθήσεων που προκαλούνται από τους περιλαμβανόμενους στο εμβόλιο τύπους
Διδύναμο (Cervarix®)	GlaxoSmithKline	16, 18	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Καρκίνος τραχήλου μήτρας</li> <li>• CIN2+ και AIS</li> <li>• CIN1</li> </ul>
Τετραδύναμο (Gardasil®)	Merck	6, 11, 16, 18	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Καρκίνος τραχήλου μήτρας</li> <li>• Καρκίνος αιδοίου – κόλπου</li> <li>• Καρκίνος πρωκτού</li> <li>• Κονδυλώματα</li> <li>• Προκαρκινικές βλάβες τραχήλου, κόλπου, αιδοίου και πρωκτού</li> </ul>
Εννεαδύναμο (Gardasil 9®)	Merck	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 και 58	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Καρκίνος τραχήλου μήτρας</li> <li>• Καρκίνος αιδοίου – κόλπου</li> <li>• Καρκίνος πρωκτού</li> <li>• Κονδυλώματα</li> <li>• Προκαρκινικές βλάβες τραχήλου, κόλπου, αιδοίου και πρωκτού</li> </ul>

Πηγή: Λουτράδης Δ., Δεληγεώρογλου Ε., Παπαντωνίου Ν., Παππά Κ. (Δεκέμβριος 2017) Μαιευτική και γυναικολογία 756-790

### **Πίνακας 1.6** **Προφυλακτικά εμβόλια εναντίον του HPV**

#### **Ιστορική εξέλιξη**

Μία σύντομη αναδρομή στην ιστορία μέχρι το έτος κατασκευής του πρώτου εμβολίου θα βοηθήσει έτσι ώστε να γίνουν κατανοητά τα στάδια από την διαπίστωση της σχέσης του HPV με την νόσο μέχρι την κατασκευή του εμβολίου. Το 1930 εντοπίστηκε η δυνατότητα καρκινογένεσης στα κουνέλια, εξαιτίας στελεχών της ευρύτερης οικογενείας των ιών των ανθρώπινων θηλωμάτων (Wang *et al.*, 2019). Το 1974 για πρώτη φορά οι ερευνητές μελέτησαν την πιθανή σχέση του ιού με τον ΚΤΜ. Το 1976 εντόπισαν αλλοιώσεις στο τραχηλικό επιθήλιο όμοιες με αυτές που προκαλεί ο HPV. Σημαντικό σταθμό αποτέλεσε το γεγονός πως το 1983 και 1984 εντοπίστηκαν σε δείγματα βιοψίας από καρκινικούς όγκους του τραχήλου οι δύο πλέον επικίνδυνοι τύποι του ιού 16,18. Μέχρι τις αρχές του 21<sup>ου</sup> αιώνα πολυάριθμες μελέτες προσπάθησαν να αποκωδικοποιήσουν την σχέση μεταξύ των δύο παραγόντων, ώσπου το 1999 για πρώτη φορά ο HPV χαρακτηρίστηκε ως απαραίτητος παράγοντας για την



ανάπτυξη της συγκεκριμένης μορφής γυναικολογικού καρκίνου. Έτσι η εξέλιξη έφτασε στο σημείο το 2006 (2008 στην Ελλάδα) να βγει στην αγορά το τετραδύναμο Gardasil και να ακολουθήσουν το 2007 και το 2014 το Cervarix και το Gardasil9, αντίστοιχα.

### **Δράση των εμβολίων**

Κοινό στοιχείο των εμβολιαστικών προγραμμάτων είναι η προστασία του πληθυσμού από κάθε είδους ιογενή λοίμωξη που είναι δυνατόν να αποτραπεί. Για να συμβεί αυτό τα εμβόλια είτε εισάγουν εξασθενημένα στελέχη του ιού (ή ένα τμήμα αυτών) στον ανθρώπινο οργανισμό έτσι ώστε να προκαλέσουν ανοσολογική απόκριση με σκοπό την καταπολέμηση του και την παραγωγή αντισωμάτων που θα οδηγήσει σε ανοσία. Παρόμοια τα HPV εμβόλια έχουν σκοπό την ενεργοποίηση του οργανισμού και την δημιουργία αντισωμάτων. Το DNA του ιού δεν βρίσκεται μέσα στο εμβολιαστικό παρασκεύασμα καθιστώντας το εμβόλιο ασφαλές και μη ογκογόνο (Dochez *et al.*, 2014). Η δημιουργία τους γίνεται με μεθόδους γενετικής μηχανικής κατά τις οποίες παράγονται «όμορφα σωματίδια» (Virus-like Particles-VLPs) που αποτελούνται από ανασυνδυασμένη L1 πρωτεΐνη του ιού και δεν είναι μολυσματικά καθώς όπως αναφέρθηκε απουσιάζει το DNA του (Λουτράδης *et al.*, 2015). Τα VLPs περιέχουν την πρωτεΐνη L1 η οποία αποτελεί την βασική δομική πρωτεΐνη του καψιδίου των ιών φέροντας τους κύριους ανοσολογικούς επίτοπους της (Κατσάμπας *et al.*, 2015). Η πρωτεΐνη αυτή όταν βρεθεί στα κύτταρα, δύναται να αυτοσυναθροίζεται σε μόρια μιμούμενα το καψίδιο του ιού (Κατσάμπας *et al.*, 2015) τα οποία εφόσον ενωθούν μπορούν να υποκινήσουν το ανοσοποιητικό σύστημα να δημιουργήσει αντισώματα, παράγοντας υψηλά επίπεδα ανοσολογικής απόκρισης (National Cancer Institute “Human papillomavirus virus (HPV) vaccines”).

### **Αποτελεσματικότητα εμβολίων**

Η αποτελεσματικότητα των συγκεκριμένων εμβολίων έχει μονοπωλήσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας και στη διεθνή βιβλιογραφία υποστηρίζεται πως τα εμβόλια είναι ικανά να προστατέψουν από το 90 % των HPV μολύνσεων (Wang *et al.*, 2019). Τα στοιχεία που συλλέγονται από τους επιστήμονες δείχνουν πως το εμβόλιο είναι αποτελεσματικό σε επίπεδο πραγματικών συνθηκών, όχι μόνο μέσα στα πλαίσια κλινικών δοκιμών. Είναι λογικό πως δε μπορεί να

προσδιοριστεί ακόμη η μακροπρόθεσμη μείωση της επίπτωσης της νόσου καθώς χρειάζονται πάνω από δέκα χρόνια ώστε μια εμμένουσα HPV λοίμωξη να οδηγηθεί σε διηθητικό καρκίνωμα. Τα εμβόλια παρέχουν αποτελεσματικότητα και προλαμβάνουν τον καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, του κόλπου, του πρωκτού κ.α. Πρέπει να καταστεί σαφές πως τα εμβόλια προστατεύουν από τις συγκεκριμένες νόσους μόνο στο ποσοστό που προκαλούνται από συγκεκριμένα στελέχη του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων.

Το διδύναμο και το τετραδύναμο εμβόλιο κυκλοφορούν περισσότερα χρόνια και υπάρχουν περισσότερα στοιχεία. Σε μελέτη φάσης τρία με το όνομα “Papilloma Trial Against Cancer in Young Adults”, που χρηματοδοτήθηκε από την φαρμακευτική εταιρία GlaxoSmithKline, **το διδύναμο εμβόλιο** βρέθηκε 92,9 % αποτελεσματικό στην προστασία από CIN2 και 33,6 % στην προστασία από CIN3 σε πληθυσμό 18.000 γυναικών 15-25 ετών (St.Laurent *et al.*, 2018). Στην ίδια κοόρτη με το πέρας 9.4 χρόνων παρατηρήθηκε 100% προστασία από τους τύπους 16,18 ωστόσο δεν υπήρχε αλλαγή στα ποσοστά προστασίας από τις ενδοεπιθηλιακές τραχηλικές νεοπλασίες. Να υπογραμμιστεί πως στην μελέτη εμφανίστηκε επίσης διασταυρούμενη προστασία του εμβολίου έναντι προκαρκινικών αλλοιώσεων που οφείλονται σε άλλους τύπους του ιού (31,33,45,52,58) κατά 31.5%. Ακόλουθες μελέτες στο πλαίσιο της συγκεκριμένης έρευνας σε δείγμα 776 γυναικών που δεν είχαν προσβληθεί από HPV έδειξαν στα 6.4 χρόνια ποσοστό αποτελεσματικότητας 95,3% και 71.9% στους τύπους 16,18 και στις CIN2 και CIN3 αντίστοιχα. Στα 9.4 χρόνια της μελέτης η αποτελεσματικότητα απέναντι στους δύο ογκογόνους τύπους του ιού άγγιξε το 100% ωστόσο δεν υπήρξε αλλαγή στην αποτελεσματικότητα έναντι των υψηλόβαθμων ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών.

Η Αυστραλία όπου το 2007 υιοθετήθηκε ένα πλήρες σχέδιο εμβολιαστικής κάλυψης με το **τετραδύναμο εμβόλιο** εμφάνισε από νωρίς κάποια ενθαρρυντικά αποτελέσματα (Λουτράδης *et al.*, 2017). Διαπιστώθηκε το 2011 μείωση των οξυτενών κονδυλωμάτων κατά 92,6% καθώς επίσης και μείωση κατά 0.38% της επίπτωσης των υψηλόβαθμων ενδοεπιθηλιακών τραχηλικών νεοπλασιών σε γυναίκες κάτω των 18 ετών. Μια σειρά δοκιμών της φαρμακοβιομηχανίας Merck με τον τίτλο “FUTURE” (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease) αξιολόγησε το τετραδύναμο εμβόλιο (St.Laurent *et al.*, 2018). Στην πρώτη μικρή μελέτη παρατηρήθηκε 100% ανοσία των γυναικών που δεν είχαν έρθει σε επαφή με τον ιό αλλά ακόμα και όταν συμμετείχαν στην έρευνα γυναίκες με ιστορικό HPV η

διαφορά στην επίπτωση δεν ήταν αξιοσημείωτη. Στην επόμενη φάση συμμετείχαν 12.000 γυναίκες 15-26 ετών με λιγότερους από τέσσερις σεξουαλικούς συντρόφους στη διάρκεια της ζωής τους και μη φυσιολογικά test Pap ευρήματα. Τα αποτελέσματα ήταν σημαντικά. Το ποσοστό προστασίας έναντι CIN2 CIN3, τους τύπους 16,18 του HPV και κατά συνέπεια του *in situ* καρκινώματος ήταν 98%. Συγκεκριμένα το εμβόλιο ήταν 42% αποτελεσματικό έναντι του τύπου 16 και 79% αποτελεσματικό έναντι του 18, του πλέον επικίνδυνου τύπου του ιού.

Όσον αφορά το **εννιαδύναμο εμβόλιο**, διεθνής έρευνα της Merck μελέτησε την συγκριτική αποτελεσματικότητα του εμβολίου σε 14.215 γυναίκες ηλικίας 16-26 ετών σε έναν πλάνο τριών δόσεων ,είτε με το εννιαδύναμο, είτε με το τετραδύναμο εμβόλιο (St.Laurent *et al.*, 2018). Το εννιαδύναμο εμβόλιο εμφάνισε 96% αποτελεσματικότητα στην προστασία των υψηλόβαθμων ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών, του καρκινώματος *in situ* και του διηθητικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Το εννιαδύναμο εμβόλιο ήταν 96% πιο αποτελεσματικό σε σχέση με το τετραδύναμο σε επίμονες λοιμώξεις που οφείλονταν στον ίδιο HPV τύπο. Το εννιαδύναμο εμβόλιο φάνηκε να διατηρεί την αποτελεσματικότητα έπειτα από 6 χρόνια και να αποτρέπει τις περιπτώσεις ΚΤΜ κατά 90%. Στα τέλη του 2016 το εννιαδύναμο εμβόλιο Gardasil9 έγινε το μοναδικό διαθέσιμο εμβόλιο στις ΗΠΑ δεδομένης της κλινικής του αποτελεσματικότητας (St.Laurent *et al.*, 2018).

### Αποδοχή και ασφάλεια

Η ασφάλεια των εμβολίων ήταν και είναι ένα σημείο σημαντικό στην προσπάθεια περιορισμού της HPV λοίμωξης και κατ'επέκταση του ΚΤΜ. Η αποδοχή του εμβολιασμού πέρασε αρκετές διακυμάνσεις μέχρι σήμερα όπου έχουν χορηγηθεί περισσότερες από 200 εκατομμύρια δόσεις. Διάφορες έρευνες έδειξαν πως οι προβληματισμοί συγκεντρώνονταν γύρω από τις φήμες περί ανεπιθύμητων ενεργειών, την έλλειψη πληροφόρησης, το νεαρό της ηλικίας του εμβολίου κ.α. Έρευνα που πραγματοποιήθηκε στην Αμερική σε γυναίκες ηλικίας 19-26 ετών ανέδειξε τις παραπάνω αιτίες άρνησης (Zimet *et al.*, 2010). Όσον αφορά την Ελλάδα δεδομένα βρίσκονται στο ερευνητικό και ενημερωτικό προγράμματος «Λυσιστράτη» που πραγματοποιήθηκε στο διάστημα 2005-2010 από την Ιατρική Σχολή του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου, με επιστημονικό υπεύθυνο τον Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας του Α.Π.Θ., Θεόδωρο Αγοραστό. Στην έρευνα που πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του προγράμματος η αποδοχή του εμβολιασμού ήταν

πολύ υψηλή πριν από την κυκλοφορία του στην Ελλάδα και άγγιζε το 70-80%. Αυτό όμως δεν επιβεβαιώθηκε στην πράξη καθώς η αποδοχή μειώθηκε κατά 50% λόγω του φόβου και των μύθων γύρω από το εμβόλιο.

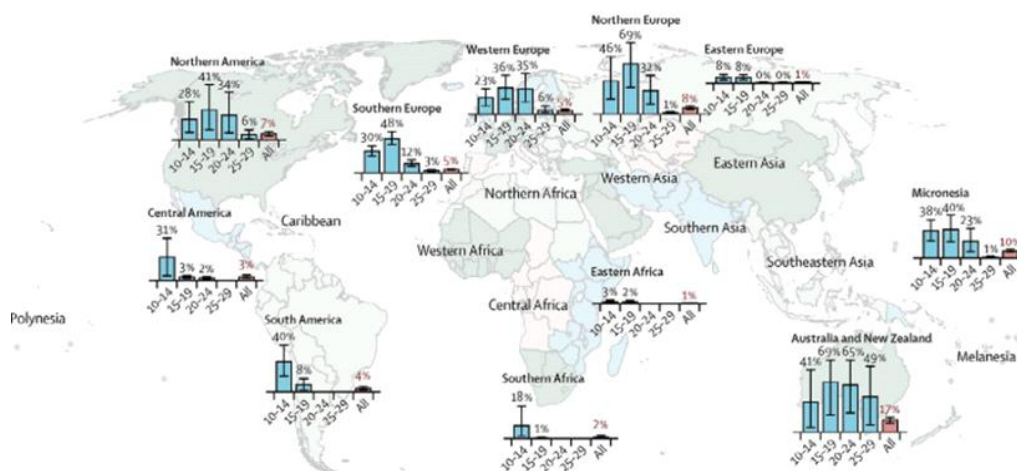
Η ασφάλεια ωστόσο των εμβολίων επιβεβαιώθηκε από πληθώρα ερευνών και δοκιμών. Οι κυριότερες παρενέργειες ήταν ο πόνος στην περιοχή της ένεσης, ο πυρετός, ο πονοκέφαλος, η ναυτία κ.α. Τρία διαφορετικά συστήματα χρησιμοποιήθηκαν από μεγάλους οργανισμούς όπως ο CDC (Centre of Disease Control and Prevention ) και ο αμερικάνικος FDA (Food and Drug Administration) για να ελεγχθεί η ασφάλεια των εμβολίων (Wang *et al.*, 2019): 1. The Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) 2. the Vaccine Safety Datalink (VSD) 3. Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) Project. Οι μελέτες αυτές έδειξαν παρόμοιους δείκτες ασφαλείας για τα δύο πολυδύναμα εμβόλια. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν εξαιρετικά σπάνιες και συγκεκριμένα το 92% όσων συνέβησαν μετά την χορήγηση του τετραδύναμου εμβολίου χαρακτηρίστηκαν ως μη σημαντικές. Τα δεδομένα του προγράμματος VAERS σε συνδυασμό με άλλες μελέτες στην Ευρώπη και την Ασία, όπως αυτή που πραγματοποιήθηκε στην Βόρεια Ιταλία (Scavone *et al.*, 2019), απέδειξαν πως καμία σοβαρού τύπου παρενέργεια δεν επιβεβαιώθηκε ιατρικά με τα εμβόλια του HPV. Υπήρξαν μόνο κάποια περιστατικά που χαρακτηρίστηκαν ως μεμονωμένα, 2 περιπτώσεις λεμφαδενοπάθειας (Pereira *et al.*, 2019) και μία περίπτωση μυασθένειας σε νεαρή κοπέλα (Chung *et al.*, 2018). Πειράματα που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους έδειξαν πως το εννιαδύναμο εμβόλιο δεν επηρεάζει την αναπαραγωγική ικανότητα (Wise *et al.*, 2018), ωστόσο δεν συστήνεται να ληφθεί κατά της διάρκειας της εγκυμοσύνης (Wang *et al.*, 2019). Δέκα λοιπόν και πλέον χρόνια από την κυκλοφορία του πρώτου εμβολίου έναντι στον ιό τα εμβόλια παρουσιάζουν ισχυρά στοιχεία ασφαλείας και αποδοτικότητας και είναι ικανά αν χρησιμοποιηθούν σωστά από τα διακρατικά προγράμματα υγείας να οδηγήσουν την νόσο του ΚΤΜ σε μία πολύ σπάνια μορφή καρκίνου.

### **Παγκόσμια κάλυψη**

Τα συγκεκριμένα εμβόλια αποδεδειγμένα οδηγούν σε περιορισμό της νόσου, καθώς προφυλάσσουν από τον απαραίτητο παράγοντα καρκινογένεσης, της μόλυνσης με τον ιό του HPV. Ωστόσο η παγκόσμια επίπτωση της νόσου δεν κυμαίνεται στα επιθυμητά επίπεδα. Η συχνότητα της έχει αυξηθεί δραματικά στις αναπτυσσόμενες χώρες

(Sohrabi *et al.*, 2017). Οι υγειονομικοί πόροι των κρατών είναι σαφώς διαφορετικοί ανάμεσα στις ανεπτυγμένες χώρες του δυτικού κόσμου και τις αναπτυσσόμενες χώρες κυρίως της Αφρικανικής ηπείρου, όπου πασχίζουν από πόρους και τεχνογνωσία. Το 90% των θανάτων από ΚΤΜ συμβαίνει στις LMICs, χώρες δηλαδή όπου τα εμβολιαστικά προγράμματα και τα προγράμματα screening απουσιάζουν (Tsu *et al.*, 2020). Στα μέσα του 2020 το 41% των LMICs, 56 δηλαδή χώρες, είχε υιοθετήσει τακτικές μαζικού εμβολιασμού στα εθνικά τους προγράμματα. Ο χάρτης της παγκόσμιας κάλυψης του 2014 (διάγραμμα 1.3) παρουσιάζει αυτές τις διαφορές. Δεν είναι όμως βέβαιη η επιτυχία ενός τέτοιου προγράμματος απλώς και μόνο από την υιοθέτηση του. Έρευνα των Petersen *et al.*, 2020 φέρνει στην επιφάνεια μία πολύ σημαντική πτυχή των προγραμμάτων. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε στην Ονδούρα και είχε σκοπό όχι απλώς την καταγραφή των γυναικών που νοσούν με HPV, αλλά και τον συγκεκριμένο τύπο του ιού. Σε πληθυσμό 2.645 γυναικών βρέθηκε πως ο επιπολασμός των διαφορετικών τύπων του ιού διαφέρει από αυτόν των Ηνωμένων Πολιτειών. Στο γεωγραφικό διαμέρισμα Yoro ο πλέον συχνός τύπος του ιού ήταν ο HPV59 (29%) ενώ ο τύπος HPV18 λάμβανε μόλις το 1%. Στην περιοχή La Mosquita, πρώτος σε ποσοστό ήταν ο HPV52 (29%) με αμέσως επόμενο τον HPV16 (25%). Στην πρωτεύουσα San Pedro Sula η έρευνα πραγματοποιήθηκε σε δύο εργοστάσια. Στο πρώτο ο πιο συχνός τύπος ήταν ο HPV16 (18%) και στο δεύτερο ο HPV58(19%). Το συμπέρασμα που εξάγεται είναι πως σε χώρες όπως η Ονδούρα με παρόμοια κατανομή των τύπων του HPV, είναι πως το διδύναμο και το τετραδύναμο εμβόλιο που προστατεύουν συνολικά από τους τύπους 16,18,6,11 θα έχουν χαμηλή αποτελεσματικότητα και μόνο το εννιαδύναμο εμβόλιο μπορεί να παρέμβει αποτελεσματικά καθώς το εύρος προστασίας του περιλαμβάνει τους τύπους 52 και 58 μαζί με τους 16,18,31,33,45,6,11. Σύμφωνα λοιπόν με τα στοιχεία μόνο το 14%-26% των γυναικών της μελέτης προστατεύεται από τα συγκεκριμένα εμβόλια. Αν ωστόσο χορηγούνταν το εννιαδύναμο εμβόλιο το ποσοστό αυτό θα ανέβαινε εντυπωσιακά στο 40%-70%. 18 χώρες χαμηλού εισοδήματος χρησιμοποιούν χρηματοδότηση από την GAVI (Global Alliance for Vaccines and Immunization) για εμβολιασμό των νεαρών κοριτσιών με το χαμηλής προστασίας τετραδύναμο εμβόλιο καθώς το πλέον αποτελεσματικό και ακριβότερο Gardasil9 δεν καλύπτεται από τον οργανισμό. Επομένως πρέπει τα επιμέρους εθνικά προγράμματα υγείας να αξιοποιήσουν κατάλληλα τους πράγματι σπάνιους πόρους και να προσπαθήσουν να υιοθετήσουν

στρατηγικές εμβολιασμού που να ανταποκρίνονται στα ιδιαίτερα επιδημιολογικά τους δεδομένα.



Πηγή : St. Laurent, Jessica Luckett, Rebecca Feldman, Sarah .(2018) . Current problems in cancer. Vol 42 “HPV vaccination and the effects on rates of HPV-related cancers” 493-506

### Διάγραμμα 1.3

#### Υπολογιζόμενη HPV εμβολιαστική κάλυψη μέχρι το 2014

##### Εμβολιασμός ανδρών

Ο εμβολιασμός των ανδρών έναντι στον HPV συστήθηκε πρώτη φορά το 2011 από την εθνική επιτροπή εμβολιασμών των Η.Π.Α (A.C.I.P. Advisory Committee on Immunization Practices). Συστήθηκε σε νέους και παιδιά 11-21 ετών αλλά και σε άντρες 22-26 ετών κυρίως ομοφυλόφιλους. Πολλές μελέτες διεξάγονται όλα τα χρόνια σχετικά με την αποτελεσματικότητα του ανδρικού εμβολιασμού που εμφανίζουν πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Τα διλήματα που προκύπτουν σχετικά με το αν πρέπει όλοι οι άνδρες να εμβολιάζονται ή μόνο όσοι ανήκουν σε ομάδες αυξημένου κινδύνου (Λουτράδης *et al.*, 2017) πηγάζουν από το γεγονός πως οι μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας και κόστους-οφέλους δεν παρουσιάζουν τα επιθυμητά οικονομικά αποδοτικά αποτελέσματα. Είναι σαφέστατο πως τα πλεονεκτήματα από τον εμβολιασμό και των ανδρών θα προλάβουν τις επίμονες λοιμώξεις και θα επηρεάσουν άμεσα την επίπτωση του ΚΤΜ. Οι περιορισμένοι υγειονομικοί πόροι των κρατών στέκονται εμπόδιο σε τέτοιες στρατηγικές όπως της Αυστραλίας, όπου υιοθέτησε το 2013 την μόνη όπως υποστηρίζεται ρεαλιστική

προσέγγισή, εμβολιάζοντας όλα τα παιδιά 12-13 ετών στα σχολεία ανεξαρτήτως φύλου (Λουτράδης *et al.*, 2017).

### **1.1.5.3 Δευτερογενής πρόληψη**

Η δευτερογενής πρόληψη αναφέρεται ουσιαστικά στο τραχηλικό screening που αποσκοπεί στην έγκαιρη διάγνωση κάποιας τραχηλικής προκαρκινικής αλλοίωσης, έτσι ώστε να αντιμετωπιστεί επαρκώς και να θεραπευτεί πριν περάσει στο στάδιο του διηθητικού καρκίνου. Η δευτερογενής πρόληψη πραγματοποιείται αρχικώς με το Τέστ - Παπανικολάου (Αγοραστός και Μπόντης, 2001), (με τη μέθοδο της συμβατικής κυτταρολογίας ή της κυτταρολογίας υγρής φάσης). Με τη μέθοδο της ανίχνευσης του HPV με το HPV-DNA(HPV test) (Αγοραστός *et al.*, 2006). Οι παραπάνω εξετάσεις οδηγούν στη διαλογή των γυναικών που θα παραπεμφθούν στην τελευταία μέθοδο, την κολποσκοπική εξέταση (Παπαθανασίου *et al.*, 1999).

#### **Τέστ - Παπανικολάου (Pap test)**

Ο Γεώργιος Παπανικολάου το 1943 εισήγαγε για πρώτη φορά την συγκεκριμένη εξέταση **συμβατικής κυτταρολογίας**. Το Τέστ Παπ είναι μία μέθοδος ελέγχου και διερεύνησης της κατάστασης που βρίσκεται ο τράχηλος της μήτρας με σκοπό την πρόωρη ανίχνευση προκαρκινικών αλλοιώσεων που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε καρκινογένεση στο τράχηλο της μήτρας. Το test Pap δεν χαρακτηρίζεται διαγνωστική εξέταση καθώς σκοπός του είναι να εντοπίσει τις γυναίκες οι οποίες βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο καρκινικής βλάβης και χρίζουν περαιτέρω ελέγχου (Λουτράδης *et al.*, 2017). Η εφαρμογή του ξεκίνησε από το Cervical Cancer Screening Clinic στη Μασαχουσέτη. Αποτέλεσε και αποτελεί τομή στην μάχη έναντι της συγκεκριμένης μορφής καρκίνου τα τελευταία 60 και πλέον χρόνια, μειώνοντας την συχνότητα και την θνησιμότητα σε πολλές χώρες του κόσμου κατά 70-90% (Λουτράδης *et al.*, 2017).

Κατά τη διαδικασία της εξέτασης επιλέγονται τα κατάλληλα εργαλεία για την λήψη του επιχρίσματος από την ζώνη μετασχηματισμού (το σημείο όπου τα εξωτερικά πλακώδη κύτταρα συναντούν τα εσωτερικά αδενικά ενδοτραχηλικά κύτταρα) και στην συνέχεια λαμβάνεται και ελέγχεται δείγμα με σκοπό την ανίχνευση προ-καρκινικών ή καρκινικών κυττάρων. Στην εξέταση του επιχρίσματος

μπορεί να παρατηρηθούν στα κύτταρα συνθήκες που τα χαρακτηρίζουν νεοπλασματικά και χρειάζεται η εξεταζόμενη να προχωρήσει σε κολποσκόπηση. Παραδείγματα τέτοιων κριτηρίων είναι (Λουτράδης *et al.*, 2017): 1. Οι πυρήνες εμφανίζουν ποικιλομορφία σε μέγεθος και σχήμα εντός του ίδιου κυτταρικού πληθυσμού. 2. Απώλεια συνεκτικότητας των κυττάρων και δημιουργία ομάδων. Οι πυρήνες τείνουν να συνωστίζονται μεταξύ τους σε ομάδες κ.α. Το Τέστ-Παπ εμφανίζει μεγάλη διακύμανση στην ύπαρξη ψευδών αποτελεσμάτων, όπου το 50-60% αυτών συνήθως οφείλονται στην έλλειψη σωστής προετοιμασίας από την πλευρά της εξεταζόμενης. Η ευαισθησία του κυμαίνεται στο 35-51% ενώ η ειδικότητα το 90-98%. Από τα παραπάνω συμπεραίνεται πως ένα τεστ δεν αρκεί, ωστόσο αν μια γυναίκα έχει τρία συνεχόμενα αρνητικά τεστ η πιθανότητα για κυτταρική ανωμαλία είναι μικρότερη του 1%.

Το 1996 εμφανίστηκε η **κυτταρολογία υγρής φάσης** με τα νέα τεστ που φέρουν μεγαλύτερο ποσοστό ευαισθησίας και ειδικότητας. Τα τεστ αυτά είναι: Thin Prep Pap test, AytocytePrep ή Surepath. Η διαδικασία προετοιμασίας και δειγματοληψίας είναι παρόμοια με την συμβατική κυτταρολογία με την διαφορά να εντοπίζεται στο γεγονός πως το δείγμα διατηρείται σε ειδικό υγρό συντήρησης και μεταφοράς διατηρώντας το αναλλοίωτο. Η φύση της εξέτασης δίνει τη δυνατότητα και για άλλες συμπληρωματικές εξετάσεις όπως αντίχνευση μικροοργανισμών άλλων σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων. Οι κυριότερες διαφορές μεταξύ των δύο τεστ είναι (<https://maternacare.gr/klinikes-plhrofories/gynaikologikh-ygieinh/thin-prep/>):

- Στο Τέστ Παπ μεγάλο μέρος των κυττάρων που συλλέγονται απορρίπτονται από το εργαλείο εξέτασης, ενώ στην αντίθετη περίπτωση διασφαλίζεται η εξέταση όλων των κυττάρων.
- Στη κυτταρολογία υγρής φάσης σε τυχόν επαναληπτικό τεστ δε χρειάζεται η συλλογή νέου επιχρίσματος.
- Στο συμβατικό τεστ τα κύτταρα του δείγματος είναι πιθανό να αλληλεπικαλύπτονται, δίχως έτσι να υπάρχει καθαρή εικόνα. Στην αντίθετη περίπτωση υπάρχει η δυνατότητα επίστρωσης ενός αντιπροσωπευτικού αριθμού κυττάρων με ομοιόμορφο τρόπο σε μονή στιβάδα χωρίς να καλύπτει το ένα το άλλο.
- Τα τεστ υγρής κυτταρολογίας ωστόσο έχουν σχεδόν τριπλάσιο κόστος από τα συμβατικά.



Ωστόσο το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας έχει μονοπωλήσει το κατά πόσο το Pap-test αποτελεί πέρα από ισχυρό σύμμαχο στην μάχη έναντι του ΚΤΜ, ένα εργαλείο που κρύβει τα προχωρημένα στάδια της νόσου οδηγώντας σε αρνητικές συνέπειες. Πέρα από τη δεδομένη επιτυχία του στα προγράμματα screening οι κυτταρολογικές εξετάσεις δεν έχουν την δυνατότητα να εντοπίσουν προχωρημένο διηθητικό καρκίνο, το βάθος διήθησης και το μέγεθος του. Οι κυτταρολογικές αλλαγές εξαιτίας του καρκινικού όγκου είναι δύσκολο να εντοπιστούν και έτσι το Τεστ-Παπ που θα πραγματοποιηθεί έως και δύο χρόνια πριν την διάγνωση του καρκίνου, πιθανώς θα οδηγήσει σε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα δημιουργώντας επικίνδυνες και δυσάρεστες καθυστερήσεις στον εντοπισμό του καρκίνου που μπορούν να αποβούν μοιραίες (Philp *et al.*, 2018).

### **HPV-DNA(HPV test)**

Το HPV-DNA test αποτελεί μία εξέταση που πληροφορεί για την ύπαρξη ογκογόνων τύπων του ιού με μεγάλο ιικό φορτίο στον τράχηλο της μήτρας. Εγκρίθηκε από τον FDA το 2003 ως συμπληρωματική μέθοδος στον πληθυσμιακό έλεγχο. Με την πάροδο των χρόνων και τις ενδείξεις μεγάλης αποτελεσματικότητας της εξέτασης στην ανεύρεση των εμμενουσών λοιμώξεων το 2014 εγκρίθηκε το πρώτο HPV-DNA test ως αποκλειστικό εργαλείο πρόληψης και όχι ως συμπληρωματικό εργαλείο σε γυναίκες 26-65 ετών. Η εξέταση χρησιμοποιείται στο πρωτογενή έλεγχο μετά από παθολογικό τεστ-Παπ με σκοπό την επιλογή των γυναικών που θα οδηγηθούν σε κολποσκόπηση. Ακόμη έχει εφαρμογή στον πρωτογενή πληθυσμιακό έλεγχο από κοινού με την κυτταρολογική εξέταση, μέθοδος που συστήνεται σε γυναίκες άνω των 30 ετών. Χρησιμοποιείται ακόμα μετά από θεραπεία προκαρκινικών αλλοιώσεων ή διηθητικού καρκίνου για ανιχνεύσει εμμένουσες λοιμώξεις.

Η εξέταση γίνεται παρόμοια με την κυτταρολογική (συλλογή με ειδικά εργαλεία υγρού από τον τράχηλο) και σε συνδυασμό με το τεστ-Παπ μπορούν να δείξουν με μεγάλη ακρίβεια κατά πόσο μια γυναίκα νοσεί ή κινδυνεύει να νοσήσει μελλοντικά από ΚΤΜ. Η σημαντική συνεισφορά του HPV-DNA test είναι ότι λόγω της μεγάλης ευαισθησίας του επιτρέπει αρχικώς την επανεξέταση μετά από πέντε χρόνια (Giannella *et al.*, 2021) και την κατηγοριοποίηση των γυναικών ανάλογα με τον βαθμό κινδύνου έτσι ώστε να αντιμετωπιστεί έγκαιρα και αποτελεσματικά ένα πιθανό πρόβλημα και από την άλλη να μην προχωρήσει η ασθενής σε παρεμβάσεις υπερβολικές και αχρείαστες αλλά να περιοριστεί στην παρακολούθηση. Πολλές

έρευνες έχουν δείξει πως ο βαθμός ευαισθησίας του είναι μεγαλύτερος από την κυτταρολογική εξέταση (Tatar *et al.*, 2018). Όπως αναφέρει ο Λουτράδης *et al.* στο σύγγραμμα του κατά τη διαδικασία της συνδοκιμασίας ένα φυσιολογικό τεστ-Παπ μαζί με ένα αρνητικό HPV-DNA test δείχνουν σε μεγάλο βαθμό πως η εξεταζόμενη δεν πάσχει από ΚΤΜ και πως το ποσοστό κινδύνου για εμφάνιση CIN3 και διηθητικού καρκίνου στην επόμενη πενταετία είναι 0.16% και 0.016% αντίστοιχα. Η κρισιμότητα της εξέτασης βρίσκεται στον εντοπισμό του κινδύνου που δεν διεγνώσθη από κάποιο λανθάνων κυτταρολογικό έλεγχο. Έτσι ένα φυσιολογικό Pap-test με ένα θετικό HPV-DNA test μαρτυρούν σημαντικό κίνδυνο για νόσο που δεν εντοπίστηκε ή για πιθανή μελλοντική υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή τραχηλική νεοπλασία. Με την πάροδο των χρόνων όλο και περισσότερες χώρες όπως οι Η.Π.Α και η Αυστραλία καθιερώνουν το HPV-DNA test ως βασικό εργαλείο πρωτογενούς πληθυσμιακού ελέγχου εξαιτίας την μεγάλης αποτελεσματικότητας συγκριτικά με τον κλασσικό κυτταρολογικό έλεγχο (Thompson *et al.*, 2019).

### **Κολποσκόπηση**

Όταν οι δύο παραπάνω μορφές εξετάσεων ή ο συνδυασμός αυτών δείξει ανησυχητικά ευρήματα ακολουθεί η διαδικασία της κολποσκόπησης, ώστε ο γυναικολόγος να έχει μία σαφή εικόνα του τραχήλου της μήτρας και του βαθμού δυσπλασίας, έτσι ώστε να αντιμετωπιστεί κατάλληλα. Σκοπός των προγραμμάτων screening είναι η διαλογή των γυναικών που θα οδηγηθούν σε κολποσκόπηση. Η συγκεκριμένη εξέταση από το στάδιο της νόσου θα υποδείξει και το κατάλληλο σημείο για την βιοψία. Μερικά από τα κριτήρια που θα οδηγήσουν σε κολποσκόπηση είναι (Λουτράδης *et al.*, 2017):

- Μητρορραγία ή αιμόρροια μετά την επαφή.
- Συνεχόμενα μη ικανοποιητικά τεστ Παπανικολάου.
- Παθολογικά τεστ Παπανικολάου χωρίς εμφανή βλάβη στον τράχηλο της μήτρας.
- Γυναίκες με θετικό HPV-DNA test ακόμα κι αν η κυτταρολογική εξέταση είναι φυσιολογική.
- Γυναίκες θεραπευμένες από ενδοεπιθηλιακές τραχηλικές αλλοιώσεις.

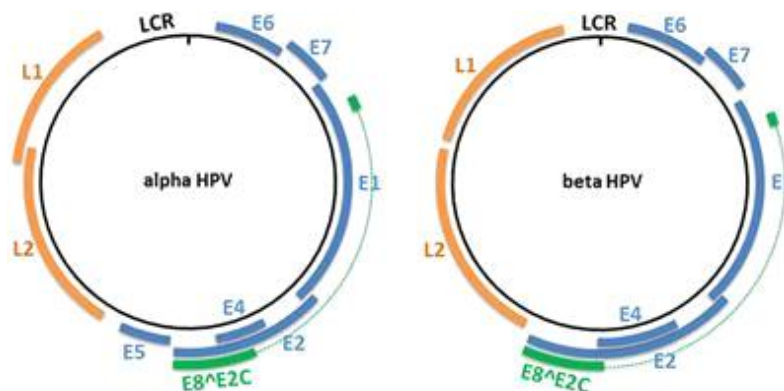
Η κολποσκόπηση είναι μια εξέταση απλή όπου ο γυναικολόγος με την βοήθεια του κολποσκοπίου θα εξετάσει σε μεγέθυνση τον τράχηλο και θα ελέγξει για τυχόν προκαρκινικές αλλοιώσεις. Η διαδικασία είναι σύντομη και ανώδυνη. Η

κολποσκόπηση είναι πολύ σημαντικό εργαλείο στη μάχη κατά του ΚΤΜ καθορίζοντας τις γυναίκες εκείνες που θα χρειαστούν την άμεση θεραπεία.

### 1.2.1 Ο Ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων. Γενικά στοιχεία.

Απαραίτητο παράγοντα για την καρκινογένεση στον τράχηλο της μήτρας αποτελεί η παρουσία του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (Human Papillomavirus, HPV). Οι ιοί των ανθρώπινων θηλωμάτων εντάσσονται στην οικογένεια των θηλωματοϊών, μολύνοντας και επηρεάζοντας πολλά είδη του ζωικού βασιλείου. Έχουν απομονωθεί έως σήμερα περισσότεροι από 200 γενότυποι του ιού (Sohrabi *et al.*, 2017). Οι 40 εξ αυτών μολύνουν την πρωκτογεννητική περιοχή (Κατσάμπας *et al.*, 2015) καθιστώντας τον ιό επικίνδυνο για την υγεία του ατόμου.

Η συγκεκριμένη οικογένεια αποτελείται από ιούς με ένα μόριο DNA διπλής έλικας ευρισκόμενο μέσα σε ένα εικοσαεδρικό καψίδιο. Το καψίδιο αποτελείται από την L1 και την L2 πρωτεΐνες μείζονος και ελάσσονος δομικής σημασίας αντίστοιχα. Τρεις διαφορετικές περιοχές καταρτίζουν το κυκλικό μόριο DNA των θηλωματοϊών όπως φαίνεται και στην εικόνα. Η ρυθμιστική περιοχή (Long control region-LCR) που ρυθμίζει την αντιγραφή και την μεταγραφή του γενετικού υλικού του ιού. Η πρώιμη γονιδιακή περιοχή (Early ή E) περιλαμβάνει ακολουθίες που κωδικοποιούν τα πρωτεϊνικά μόρια και εμπλέκεται σε διεργασίες που έχουν σχέση με το κύτταρο ξενιστή. Η όψιμη γονιδιακή περιοχή (Late-L) τέλος, περιλαμβάνει τις περιοχές L1 και L2 κωδικοποιώντας τις δύο δομικές πρωτεΐνες του καψιδίου (Λουτράδης *et al.*, 2017).



Πηγή : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2019.00355/full>

Εικόνα 1.12 : Σχηματική απεικόνιση γονιδιώματος του γένους Alpha και Beta

Οι θηλωματοϊοί παρατηρούνται σε μεγάλο μέρος του ζωικού βασιλείου (ερπετά, θηλαστικά) χαρακτηρίζονται όμως από μεγάλη επιλεκτικότητα αναφορικά με το είδος του ξενιστή. Οι ιοί των ανθρώπινων θηλωμάτων πολλαπλασιάζονται μέσα στον πυρήνα των μολυσμένων κυττάρων. Ανάλογα με το είδος τους προκαλούν μικρής ή μεγάλης σημασίας αλλοιώσεις. Μπορούν να εκδηλωθούν ως απλή μυρμηγκιά αλλά να προκαλέσουν ακόμα και ογκογένεση. Οι μελέτες για τη συμμετοχή του HPV στη δημιουργία καρκίνου χώρισαν διαχρονικά τους HPV σε «υψηλού» και «χαμηλού» κινδύνου ανάλογα με τη συμμετοχή τους στην καρκινογένεση (Jongen *et al.*, 2019). Στη πρώτη κατηγορία ανήκουν οι τύποι 16,18,31,33,35,39,45,,51,52,56,58,59,66 ενώ στη δεύτερη οι τύποι 6,11,40,42,43,44,54,61,72,81 (Κατσάμπας *et al.*, 2015).

Phylogenetic Classification	Epidemiologic Classification	
	High risk	Low risk
High risk	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 82, 26,* 53,* 66*	70
Low risk	73	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81, CP6108

Πηγή:[https://www.researchgate.net/figure/Phylogenetic-and-Epidemiologic-Classification-of-HPV-Types\\_tbl4\\_229087772](https://www.researchgate.net/figure/Phylogenetic-and-Epidemiologic-Classification-of-HPV-Types_tbl4_229087772)

**Εικόνα 1.13**

**Φυλογενετική και Επιδημιολογική ταξινόμηση των τύπων του HPV**

Οι τύποι του ιού με μεγάλη κλινική σημασία για τον άνθρωπο διακρίνονται επίσης και σε δυο γένη:

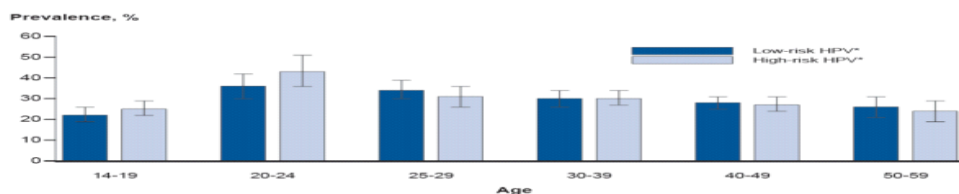
- Γένος Alpha: Το πιο σημαντικό γένος θηλωματοϊών. Περιέχει τύπους που μπορούν να προκαλέσουν νεοπλασία αλλά και τύπους που μπορούν να προκαλέσουν απλές δερματικές αλλαγές. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι οι πλέον καρκινογόνοι και επικίνδυνοι τύποι του ιού: 16,18. Περιλαμβάνει τύπους για τους οποίους υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την ύπαρξη καρκινογένεσης όπως οι 31,33,45,59,58 κ.α. Τον τύπο 68 που κάποια στοιχεία συνηγορούν στην εκδήλωση νεοπλασίας στον τράχηλο της μήτρας

αν και τα δεδομένα δεν είναι επαρκή. Τύπους με περιορισμένα στοιχεία σε ανθρώπους όπως 26,53,67,70 κ.α. Επίσης στο γένος Alpha συγκαταλέγονται τύποι που αν και δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία παρουσιάζουν φυλογενετική αναλογία με τύπους που αποδεδειγμένα συμμετέχουν στην ανθρώπινη ογκογένεση. Αυτοί είναι οι 30,34,,69,85,97 (Λουτράδης *et al.* , 2015).

- Γένος Beta: Στο γένος αυτό συγκαταλέγονται γονότυποι που αποτελούν λανθάνουσες μολύνσεις (5,8). Δύνανται όμως να προκαλέσουν καρκίνο του δέρματος σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς (Αργύρη, 2015) ή σε ασθενείς με ακροχορδονώδη επιδερμοδυσπλασία (Λουτράδης *et al.*, 2015).

### 1.2.2 Επιδημιολογία HPV

Η λοίμωξη από τους διαφορετικούς τύπους του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων αποτελεί το συχνότερο σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα. Ο μεγαλύτερος επιπολασμός της λοίμωξης παρατηρείται στις γυναίκες 15-25 ετών ενώ παρατηρούνται διαφορές ανά ηλικιακή ομάδα όπως αποτυπώνεται και στην εικόνα. Οι διαφορές αυτές εμπίπτουν στο γεγονός πως τα ποσοστά μειώνονται όσο αυξάνεται η ηλικία. Ωστόσο σύμφωνα με μελέτες παρατηρείται μια δεύτερη αύξηση του επιπολασμού του ιού μετά την ηλικία των 45 ετών, που οφείλεται πιθανώς σε λοιμώξεις που ενεργοποιήθηκαν ξανά ενώ βρισκόντουσαν σε λανθάνουσα κατάσταση λόγω σταδιακής έκπτωσης του ανοσοποιητικού συστήματος ή στο λεγόμενο «φαινόμενο της αγέλης», κατά το οποίο οι μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες εκτέθηκαν σε νεαρές ηλικίες σε μεγαλύτερο ποσοστό στον ιό (Λουτράδης *et al.*, 2015). Οι συχνότερα εμφανιζόμενοι γονότυποι παγκοσμίως είναι ο 16 και έπειτα 18,31,58,52.



Πηγή : Κατσάμπας *et al.* , 2015 .Δερματολογία Αφροδισιολογία. Σελ 136

**Εικόνα 1.14**

**Επιπολασμός υψηλού και χαμηλού κινδύνου τύπων του HPV ανά ηλικιακή ομάδα**

Τα μεγαλύτερα ποσοστά επίπτωσης της λοίμωξης παρατηρούνται σε χώρες με περιορισμένους οικονομικούς και ιατρικούς πόρους με αδύναμα συστήματα υγείας όπως οι χώρες της υποσαχάριας Αφρικής (24%), της Λατινικής Αμερικής (12%) και της Ανατολικής Ευρώπης (21%) (Θανασάς *et al.*, 2020).

Υπολογίζεται πως οι νέες μολύνσεις στις **Η.Π.Α** είναι 6.000.000 κάθε χρόνο, ενώ τα ενεργά κρούσματα του ιού μια δεδομένη στιγμή είναι περίπου 20.000.000 (Κατσάμπας *et al.*, 2015). Το 50-75% των ατόμων που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία κάποια στιγμή στη ζωή τους θα έρθουν σε επαφή με κάποιο στέλεχος του ιού, χαμηλού ή υψηλού κινδύνου.

Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στις **Σκανδιναβικές χώρες** όπως η Σουηδία (Πίνακας 1.7) ο επιπολασμός της λοίμωξης βρισκόταν κοντά στο 20% με τις νέες μολύνσεις στο 17.3%. Ακόμα μελέτες έδειξαν πως ένα ποσοστό κοντά στο 7% νοσούσε από υψηλού κινδύνου γονότυπο. Μελέτη σε δείγμα 33.043 γυναικών στην **Φιλανδία** ηλικίας 26-65 ετών εντόπισε 2574 περιπτώσεις του ιού. Έρευνα στην **Κεντρική Ευρώπη και Αυστρία** σε 542 γυναίκες εμφάνισε ποσοστό επιπολασμού 20.5% με πιο κοινό ανάμεσα στις λοιμώξεις τον γονότυπο 16. Στην **Γερμανία** το ποσοστό βρισκόταν 22.3% με πιο κοινούς τους γονότυπους 14,42,51,53. Στην **Ιταλία** παρατηρήθηκε χαμηλός επιπολασμός της λοίμωξης (8,8%) (Θανασάς *et al.*, 2020).

Χώρα	Επιπολασμός HPV	Χώρα	Επιπολασμός HPV
Σουηδία	20.3%	Αυστρία	20.5%
Φιλανδία	7.8%	Γερμανία	22.3%
Δανία	26.4%	Γαλλία	45.3%
Ιταλία	8.8%	Κόπος	72.8%
Ισπανία	14.3%	ΗΠΑ	26.8%
Πορτογαλία	19.4%	Καναδάς	46.9%
Μ. Βρετανία	13.2%	Κίνα	38.9%

Πηγή : Θανασάς Ιωάννης, Λαβρανός Γιάγκος, Παρασκευής Δημήτριος. «Επιδημιολογία του ιού HPV στην Ελλάδα και σε άλλες χώρες του κόσμου». Επιστημονικά Χρονικά-Τόμος 25<sup>ος</sup> , Τεύχος 1, 2020

### Πίνακας 1.7

**Επιπολασμός HPV λοίμωξης σε διάφορες χώρες κυρίως του ανεπτυγμένου κόσμου.**

Στην Ελλάδα τώρα, τα πιο πολλά δεδομένα αντλούνται από το πρόγραμμα «ΛΥΣΙΣΤΡΑΤΗ». Ο επιπολασμός της λοίμωξης στις ηλικίες 18-65 ετών βρισκόταν

το 2014 στο 5,8%, ενώ και στον ελληνικό χώρο ο πιο διαδεδομένος τύπος του ιού ήταν ο γονότυπος 16, γεγονός ιδιαίτερος ανησυχητικό για την πρόληψή του ΚΤΜ. Κι άλλες μελέτες πραγματοποιήθηκαν στην ελληνική επικράτεια από διάφορους επιστήμονες και φορείς (Αντικαρκινικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών κ.α). Όπως αποτυπώνεται στον πίνακα 1.8 τα ποσοστά επιπολασμού από το πρόγραμμα «ΛΥΣΙΣΤΡΑΤΗ» είναι μειωμένα σε σχέση με παλαιότερες μελέτες, γεγονός που μπορεί να αποδοθεί στον προφυλακτικό εμβολιασμό και τις προσπάθειες ευαισθητοποίησης του πληθυσμού γύρω από τον ιό και τον καρκίνο.

Μελέτη	Έτος	Επιπολασμός HPV	Υπότυποι HPV
Agorastos et al	2014	5.8%	16, 31, 35, 53, 18, 51, 56, 58, 52, 39, 66, 45, 33, 59, 68
Kroupis et al	2007	23.6%	16, 58
Panotopoulou et al	2007	24.6%	11, 18, 6, 16, 31, 33
Stamataki et al	2010	22.7%	16, 53, 18

Πηγή: Θανασάς Ιωάννης, Λαβρανός Γιάγκος, Παρασκευής Δημήτριος. «Επιδημιολογία του ιού HPV στην Ελλάδα και σε άλλες χώρες του κόσμου». Επιστημονικά Χρονικά-Τόμος 25<sup>ος</sup>, Τεύχος 1, 2020

### Πίνακας 1.8

**Επιπολασμός HPV λοίμωξης σε διάφορες μελέτες στην Ελλάδα και οι γονότυποι κατά σειρά με την συχνότητα εμφάνισης.**

#### 1.2.3 Εκδήλωση της HPV λοίμωξης

Ο Ιός στις περισσότερες περιπτώσεις αντιμετωπίζεται από το ανοσοποιητικό σύστημα εντός δύο χρόνων και υποχωρεί χωρίς να δημιουργήσει μια σειρά κλινικών προβλημάτων στο ανθρώπινο σώμα. Υπάρχουν ωστόσο φορές που ο ιός δεν υποχωρεί καθώς επιμένει και προχωρά σε κάποιες εκδηλώσεις κλινικής, υποκλινικής ή λανθάνουσας νόσου (Κατσάμπας *et al.*, 2015). **Κλινική νόσος** υφίσταται όταν υπάρχει οποιασδήποτε μορφής αλλοίωση που δύναται να παρατηρηθεί με γυμνό μάτι. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν τα κονδυλώματα που εμφανίζονται συνήθως στην πρωκτογεννητική περιοχή. Σε ορισμένες περιπτώσεις οι κλινικές εκδηλώσεις της λοίμωξης με HPV είναι ορατές μόνο με την χρήση συγκεκριμένων ιατρικών εργαλείων όπως το κολποσκόπιο. Τότε η νόσος χαρακτηρίζεται **υποκλινική**. Σε

ορισμένες περιπτώσεις η λοίμωξη δεν εμφανίζει αλλοιώσεις αλλά το dna του ιού εντοπίζεται μέσω εξειδικευμένων εξετάσεων όπως το HPV-DNA test. Τότε πρόκειται για **λανθάνουσα** μόλυνση. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί ο εντοπισμός του dna του ιού στον τράχηλο της μήτρας πριν εμφανιστεί κάποιας μορφής ενδοεπιθηλιακή τραχηλική αλλοίωση.

### Κονδυλώματα

Η πιο συχνή κλινική εκδήλωση της λοίμωξης είναι τα κονδυλώματα. Πρόκειται για μικρές θηλωματώδεις βλάβες που κάνουν την εμφάνισή τους στην πρωκτογεννητική περιοχή. Τα κονδυλώματα εμφανίζονται κατά κύριο λόγο στις ηλικίες 18-35 και υπεύθυνοι για την δημιουργία τους σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% θεωρούνται οι «χαμηλού κινδύνου» γονότυποι 6 και 11. Η σχέση των κονδυλωμάτων είναι συνδεδεμένη με τη σεξουαλική επαφή και τη μετάδοση του ιού από άνθρωπο σε άνθρωπο. Ωστόσο δεν μπορεί να προσδιοριστεί το ποσοστό προστασίας των αντισυλληπτικών μεθόδων καθώς οι διάφοροι γονότυποι έχει παρατηρηθεί πως μεταδίδονται και μέσω της απλής δερματικής επαφής. Τα κονδυλώματα διακρίνονται σε οξυτενή, βλατιδώδη και κηλιδώδη ανάλογα με την μορφολογία το χρώμα και τα ειδικά επιμέρους χαρακτηριστικά τους (Κατσάμπας *et al.*, 2015).

Η διάγνωση της συγκεκριμένης αλλοίωσης γίνεται με μία απλή κλινική παρατήρηση. Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε συμπληρωματικό έλεγχο για άλλα πιθανά σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα και οι γυναίκες να ελέγχονται για την πιθανότητα ύπαρξης κάποια προκαρκινικής αλλοίωσης.

Η αντιμετώπιση των κονδυλωμάτων διακρίνεται σε αυτές που μπορεί να πραγματοποιήσει μόνος του ο ασθενής σε εξωτερικά κονδυλώματα μέσω διάφορων αλοιφών και σε αυτές που πραγματοποιεί ο γιατρός. Η δεύτερη περίπτωση έχει τη μορφή κρυοθεραπείας, διαθερμοπηξίας, laser, χειρουργικής αφαίρεσης ή τριγλωροοξείκου οξέος. Πρέπει ωστόσο να τονιστεί πως όλες αυτές οι παρεμβάσεις δεν αποτελούν μεθόδους οριστικής ίασης του ιού αλλά τρόπους αντιμετώπισης των κλινικών εκδηλώσεων του.



### Καρκινογένεση

Η δυνατότητα της HPV λοίμωξης να οδηγηθεί από μόνη της ή να λειτουργήσει επικουρικά στην δημιουργία διάφορων μορφών καρκίνου αποτελεί την πιο σοβαρή κλινική πορεία της νόσου. Η συμμετοχή του HPV στην καρκινογένεση έχει μελετηθεί σχεδόν 40 χρόνια (Ferreira *et al.*, 2021). Η καρκινογένεση αποτελεί το μεγαλύτερο κίνδυνο από την μόλυνση. Μόνο στην Ευρώπη υπολογίζεται πως ο HPV προκαλεί 100.000 καρκίνους τον χρόνο (Baker *et al.*, 2021). Η λοίμωξη ευθύνεται για το σύνολο των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας σε ποσοστό περίπου 100% κατά κύριο λόγο από τους γονότυπους 16,18 που είναι υπεύθυνοι για το 70% της συγκεκριμένης μορφής καρκίνου παγκοσμίως (Prue *et al.*, 2016), των καρκίνων του πρωκτού του κόλπου και του πέους σε ποσοστό περίπου 88% και 78% και 51% αντίστοιχα, ενώ υπολογίζεται πως εμπλέκεται στην καρκινογένεση στον στοματοφάρυγγα σε ποσοστό 30%-70% (Ferris *et al.*, 2020). Ακόμη έρευνες συνηγορούν πως λειτουργεί επικουρικά στην δημιουργία καρκινώματος κεφαλής και τραχήλου (Beachler *et al.*, 2014).

Η σημαντικότερη όμως σχέση της λοίμωξης με κάποια μορφή καρκίνου παρατηρείται στην περίπτωση του ΚΤΜ. Όπως αναλύθηκε και σε προηγούμενη ενότητα η ύπαρξη του ιού στον τράχηλο της μήτρας αποτελεί απαραίτητο παράγοντα για την καρκινογένεση. Οι περισσότερες μολύνσεις σε ένα διάστημα θα αντιμετωπιστούν από τον οργανισμό, ωστόσο κάποιες από αυτές σε ποσοστό 10% (που έχουν προκληθεί από γονότυπους υψηλού κινδύνου) θα επιμείνουν και θα οδηγήσουν σε κάποιου βαθμού ενδοεπιθηλιακή τραχηλική αλλοίωση (Λουτράδης *et al.*, 2015). Μία ασθενής περνώντας διαχρονικά από τα στάδια των προκαρκινικών αλλοιώσεων μπορεί να οδηγηθεί στην εμφάνιση διηθητικού καρκινώματος. Η διαδικασία είναι αρκετά χρονοβόρα και οι παγκόσμιες μελέτες συνηγορούν πως χρειάζονται έως και δέκα χρόνια από την είσοδο του ιού στον οργανισμό για να οδηγηθεί σε διηθητικό καρκίνο.

### Πρόληψη

Ο χαρακτηρισμός του ιού ως απαραίτητο παράγοντα καρκινογένεσης ανέδειξε και την ανάγκη πρόληψης έναντι της λοίμωξης. Σε αυτή λοιπόν την διαπίστωση βασίστηκε όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενη ενότητα η δημιουργία των τριών

προφυλακτικών εμβολίων που έχουν κυκλοφορήσει μέχρι σήμερα και έχουν μεγάλη συνεισφορά στην μείωση της παγκόσμιας επίπτωσης τόσο ορισμένων γονότυπων του ιού αλλά και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Απαραίτητη όμως θεωρείται η παραδοχή πως τα εμβόλια αυτά δεν πρέπει να υποκαθιστούν τον τακτικό προληπτικό έλεγχο καθώς δε προστατεύουν απ' όλους τους επιμέρους τύπους του ιού.

Πέρα όμως από τον προφυλακτικό εμβολιασμό πρέπει να υπάρξει ευαισθητοποίηση γύρω από τη μετάδοση του HPV που δεν έχει πάψει να αποτελεί μία παγκόσμια σεξουαλικά μεταδιδόμενη μάλιστα. Τα επιμέρους προγράμματα υγείας πρέπει να υιοθετήσουν τακτικές ενημέρωσης της νέας γενιάς σχετικά με τους κινδύνους που ελλοχεύει μια πιθανή μόλυνση αλλά και για τον προφυλακτικό εμβολιασμό και τις αποτελεσματικές αντισυλληπτικές μεθόδους. Η ενημέρωση και η ευαισθητοποίηση αυτών των ηλικιών στις οποίες εντοπίζεται και ο μεγαλύτερος επιπολασμός του ιού ίσως αποδειχθεί το κλειδί για τον περιορισμό του και την εξάλειψη νόσων όπως ο ΚΤΜ.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2**

### **ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΟΣ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ. ΣΤΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΛΗΨΕΙΣ**

#### **2.1 Μεθοδολογία**

##### 2.1.1 Σκοπός

Σκοπός της παρακάτω έρευνας αποτελεί η διερεύνηση των στάσεων απόψεων και αντιλήψεων φοιτητριών Ελληνικών Πανεπιστημίων σχετικά με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, τον προφυλακτικό εμβολιασμό έναντι αυτού και την σύνδεση της νόσου με τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV). Ο πυλώνας του ερωτηματολογίου βασίστηκε σε τέσσερα ερωτήματα:

- Υπάρχει αντίληψη της σοβαρότητας του HPV και γνώση για την σύνδεση του με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας;
- Υπάρχει αντίληψη και γνώση των μέτρων πρόληψης εναντίον του HPV και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας κατ'επέκταση;
- Ποια είναι η άποψη σχετικά με τον προφυλακτικό εμβολιασμό έναντι του ιού, ποιες είναι ενστάσεις και οι προβληματισμοί;
- Ποια πρέπει να θεωρούνται τα καταλληλότερα μέσα ενημέρωσης με σκοπό την πρόληψη της νόσου;

##### 2.1.2 Εργαλεία, δείγμα και ανάλυση της έρευνας

Η έρευνα βασίστηκε στην μέθοδο της δειγματοληψίας σκοπιμότητας κατά την οποία το δείγμα προέρχεται από ορισμένες ομάδες του πληθυσμού και πληροί συγκεκριμένες προϋποθέσεις. Το ερωτηματολόγιο διανεμήθηκε διαδικτυακά αποκλειστικά και μόνο σε φοιτήτριες προπτυχιακών και μεταπτυχιακών προγραμμάτων Ελληνικών Πανεπιστημίων. Οι συμμετέχουσες ενημερώνονταν πριν την συμπλήρωση του ερωτηματολογίου σχετικά με την πλήρη ανωνυμία των

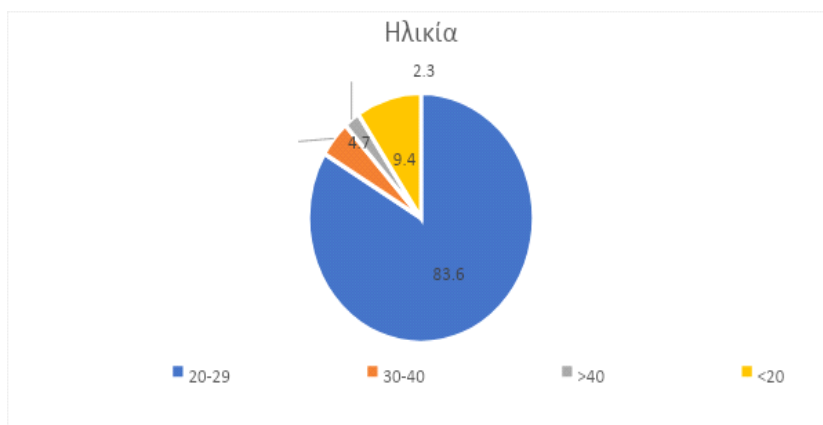
απαντήσεων τους καθώς δε καταγραφόταν κανένα στοιχείο που μπορούσε να οδηγήσει πίσω στην ταυτότητα τους. Έτσι επιδιώχθηκε η συλλογή ειλικρινών απαντήσεων μέσω της διασφάλισης της ανωνυμίας των συμμετεχουσών.

Λόγω πως στόχος της έρευνας ήταν ο έλεγχος συγκεκριμένων ερωτημάτων ακολουθήθηκε η ποσοτική μέθοδος, μέθοδος η οποία βασίζεται σε δειγματοληπτική έρευνα μέσω ερωτηματολογίου.

Η συγγραφή, η διανομή και η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου έγινε μέσω του λογισμικού διαχείρισης ερευνών “Google forms” που προσφέρεται από τη Google μέσω του Google Docs. Η ανάλυση των δεδομένων έγινε μέσω του παραπάνω λογισμικού και του προγράμματος “Microsoft excel”.

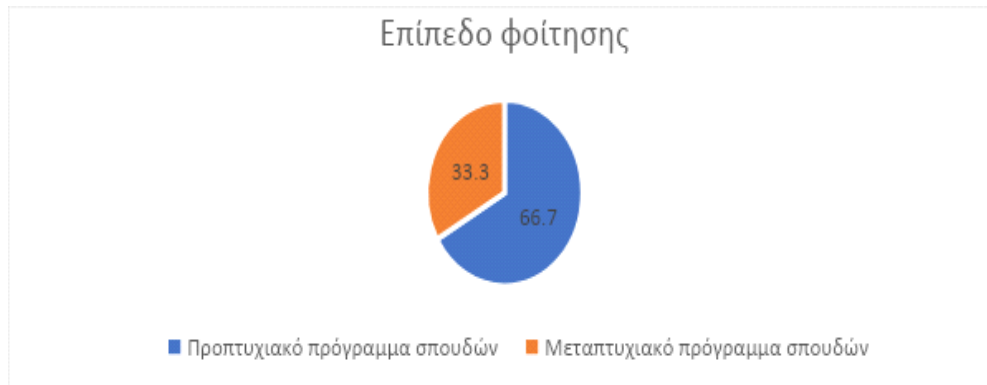
## 2.2. Αποτελέσματα

### Γράφημα 1. Ηλικιακή κατανομή



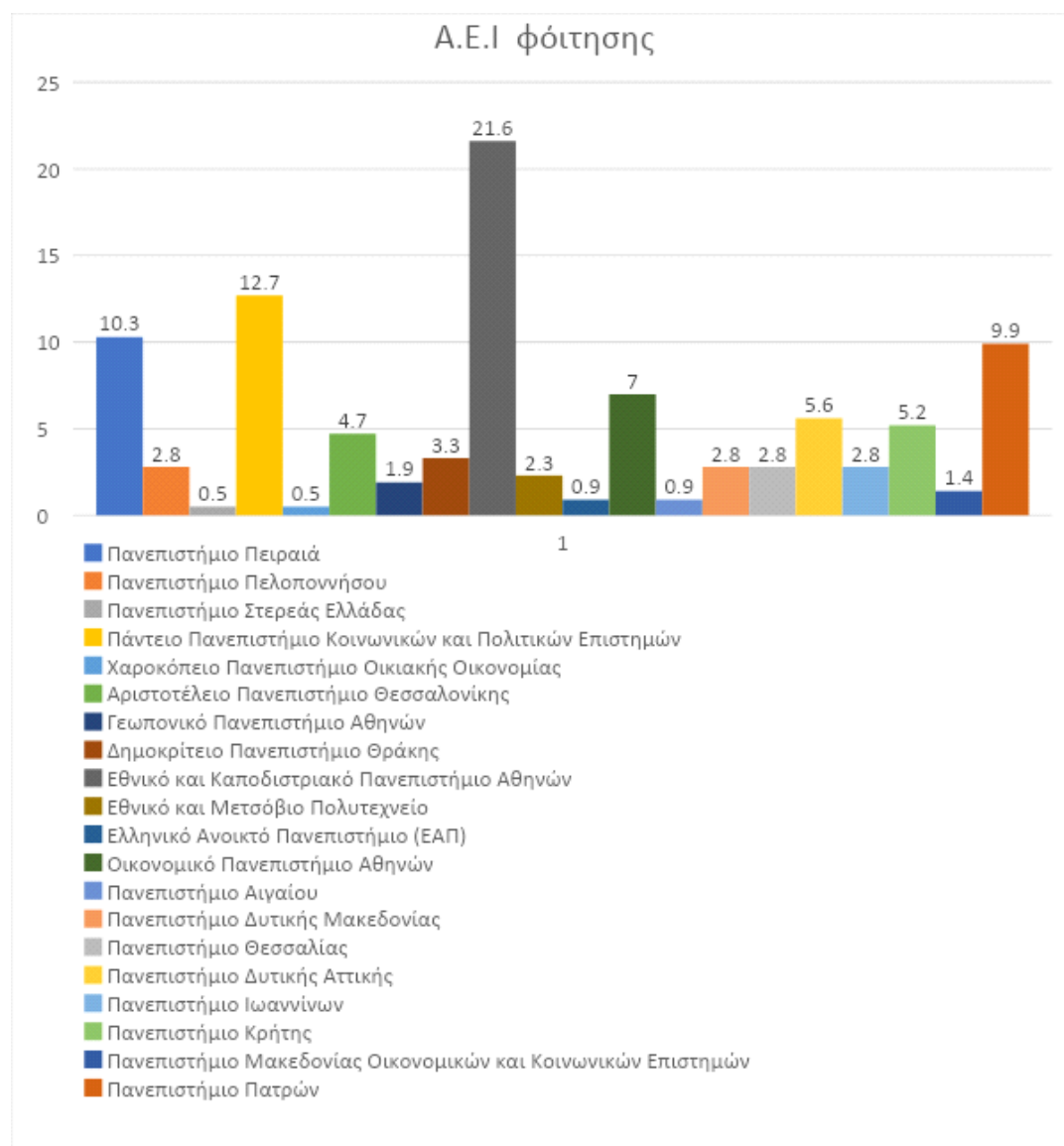
Από τις 213 συμμετέχουσες στην έρευνα το μεγαλύτερο ποσοστό της τάξεως του 83,6% άνηκε στην ηλικιακή κατηγορία 20-29 ετών. Το 9,4% ήταν μικρότερης ηλικίας από τα 20 έτη ενώ το 4,7% άνηκε στην ηλικιακή κατηγορία 30-40 ετών. Τέλος το 2,3% του συνολικού πληθυσμού ήταν μεγαλύτερο των 40 ετών.

**Γράφημα 2. Επίπεδο φοίτησης**



Το 66,7% του συνολικού πληθυσμού της έρευνας φοιτά σε προπτυχιακά προγράμματα σπουδών ενώ το 33,3% σε μεταπτυχιακά προγράμματα σπουδών.

**Γράφημα 3. Ανώτατο Εκπαιδευτικό Ίδρυμα φοίτησης**



Το Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών αποτελεί το ίδρυμα με τις περισσότερες συμμετέχουσες στην έρευνα σε ποσοστό 21,6%. Ακολουθεί το Πάντειο Πανεπιστήμιο Κοινωνικών και Πολιτικών επιστημών με 12,7%, το Πανεπιστήμιο Πειραιά με 10,3% και το Πανεπιστήμιο Πατρών με 9,9%.

**Πίνακας 1. Τμήμα Φοίτησης**

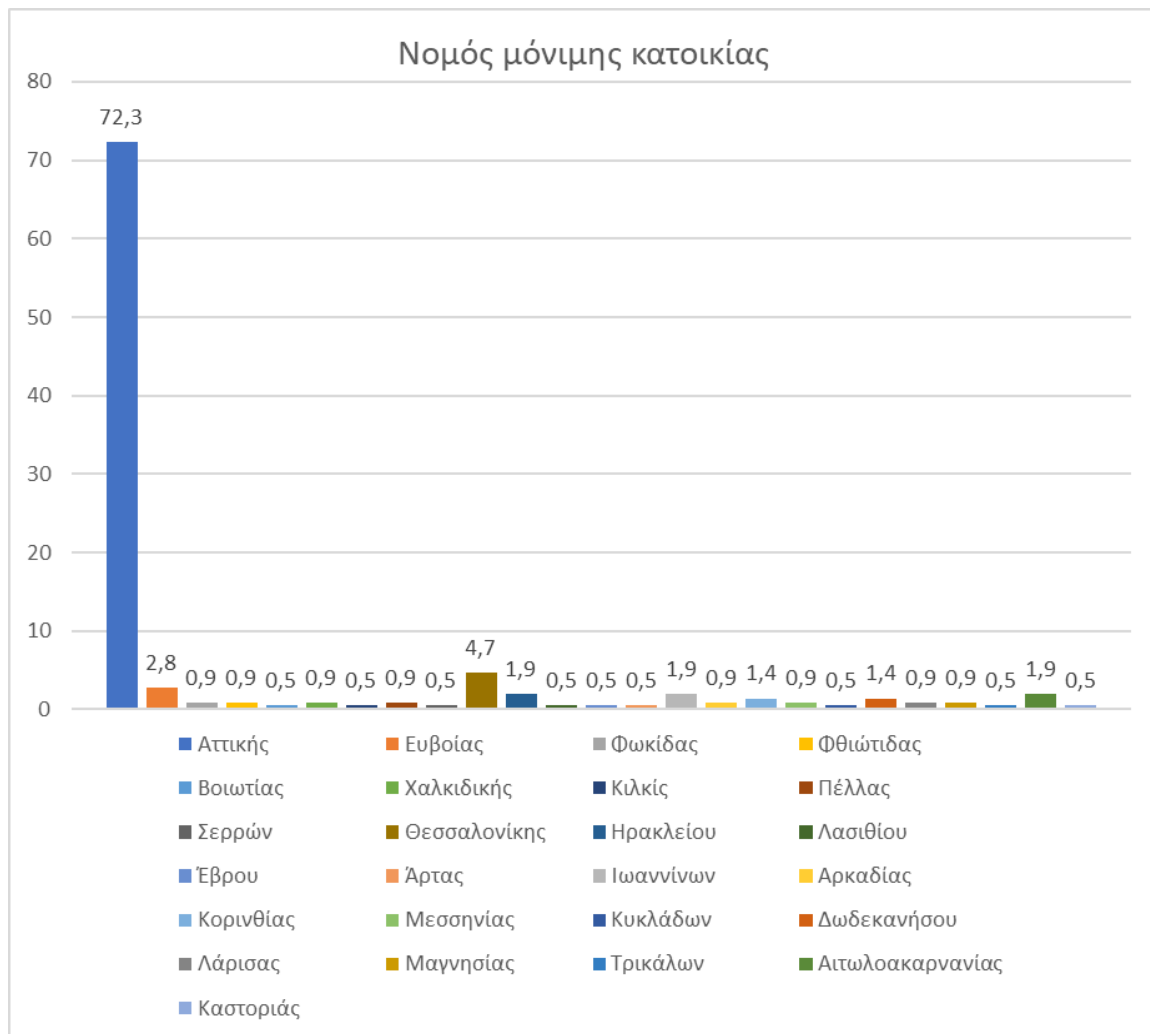
Τμήμα φοίτησης	N	%
Φαρμακευτική	6	3%
Ιατρική	11	5%
Βιολογίας	7	3%
Οικονομικής επιστήμης	19	9%
Κοινωνιολογίας	1	0,5%
Χημικό	8	4%
Οργάνωση και διοίκηση επιχειρήσεων	18	8%
Επικοινωνίας και μέσων πολιτισμού	3	1%
Μαθηματικό	4	2%
Ψυχολογίας	4	2%
Μηχανικών περιβάλλοντος	5	2%
Λογιστική και χρηματοοικονομική	8	4%
Δημόσιας Διοίκησης	6	3%
Μαιευτική	3	1%
Νομική	6	3%
Νοσηλευτική	3	1%
Επαγγελματιών υγείας	1	0,5%
Σχολή εφαρμοσμένων μαθηματικών και φυσικών επιστημών	2	1%
Φυσικό	3	1%
Κοινωνικής εκπαιδευτικής πολιτικής	3	1%
Διοίκηση τουριστικών επιχειρήσεων και επιχειρήσεων φιλοξενίας	4	2%
Πληροφορική με εφαρμογές στη βιοϊατρική	2	1%
Φωτογραφίας και οπτικοακουστικών μέσων	1	0,5%
Στατιστικής και ασφαλιστικής	3	1%
Παιδαγωγικό τμήμα προσχολικής εκπαίδευσης	8	4%
Φιλολογίας	5	2%
Διεθνών και ευρωπαϊκών σπουδών	3	1%
Φιλοσοφική	2	1%
Επικοινωνίας και μέσων μαζικής ενημέρωσης	2	1%
Βιομηχανική διοίκηση και τεχνολογία	1	0,5%

Παιδαγωγικό τμήμα δημοτικής εκπαίδευσης					18			8%
Γεωγραφίας					1			0,5%
Αισθητικής κοσμητολογίας					2			1%
Πολιτικής επιστήμης και διεθνών σχέσεων					1			0,5%
Ειδικής αγωγής και εκπαίδευσης					3			1%
Δημόσια και κοινοτική υγεία					1			0,5%
Σχολή δημόσιας υγείας					1			0,5%
Ιστορία και αρχαιολογία					3			1%
Γλωσσολογία για εκπαιδευτικούς					1			0,5%
Διοίκηση επιχειρήσεων αγροτικών προϊόντων και τροφίμων					2			1%
Οινολογίας					1			0,5%
Αγγλικής φιλολογίας					1			0,5%
Ναυτιλίας και επιχειρηματικών υπηρεσιών					1			0,5%
Κοινωνιολογίας					2			1%
Λογοθεραπείας					2			1%
Χημικών μηχανικών					1			0,5%
Τμήμα ξένων γλωσσών μετάφρασης και διερμηνείας					1			0,5%
Φυτικής παραγωγής					1			0,5%
Επιστήμη τροφίμων και διατροφή του ανθρώπου					1			0,5%
Οικονομικής και περιφερειακής ανάπτυξης					4			2%
Τοπογραφικό					1			0,5%
Χρηματοοικονομική ανάλυση και πολιτική					1			0,5%
Ισπανική φιλολογία					1			0,5%
Πολιτικών μηχανικών					2			1%
Αγροτικής οικονομίας και ανάπτυξης					1			0,5%
Τεχνολογία τροφίμων και διατροφής					1			0,5%
Ρωσικής φιλολογίας					1			0,5%
Κοινωνική ανθρωπολογία					1			0,5%
Βαλκανικών και ανατολικών σπουδών					1			0,5%
Διοίκηση της εκπαίδευσης					1			0,5%
Διοίκηση υπηρεσιών					1			0,5%



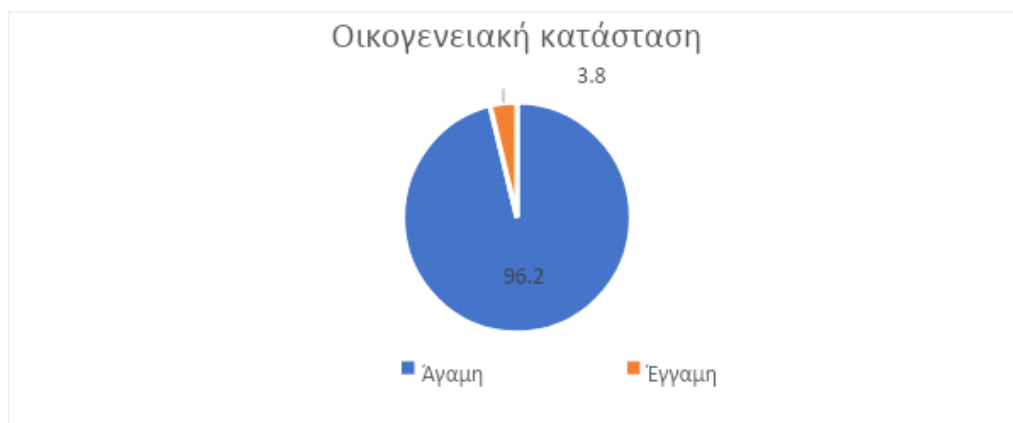
υγείας									
Ηλεκτρολόγων μηχανικών					1			0,5%	

**Γράφημα 4. Νομός μόνιμης κατοικίας**



Στα αποτελέσματα της έρευνας παρατηρούνται αρκετοί από τους νομούς της Ελληνικής επικράτειας από τον Έβρο έως και την Κρήτη. Ωστόσο η συντριπτική πλειοψηφία εντοπίζεται στην Αττική σε ποσοστό 72,3% ενώ ακολουθεί ο νομός Θεσσαλονίκης σε ποσοστό 4,7%.

### **Γράφημα 5. Οικογενειακή κατάσταση**



Η πλειοψηφία του δείγματος ανήκει στην κατηγορία των άγαμων γυναικών σε ποσοστό 96,2 ενώ μόλις το 3,8 είναι έγγαμες.

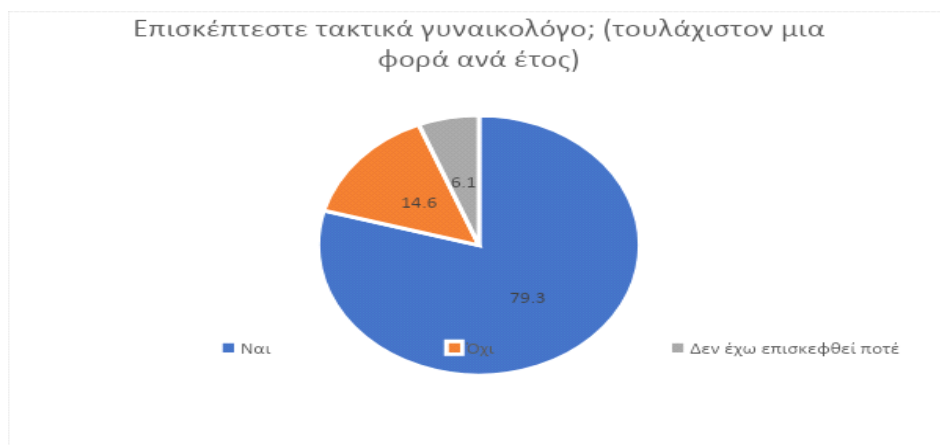
### **Πίνακας 2. Επάγγελμα**

Η ομαδοποίηση και κωδικοποίηση των απαντήσεων στην συγκεκριμένη ερώτηση έγινε βάση της Στατιστικής Ταξινόμησης των Επαγγελμάτων (ΣΤΕΠ-92) της Ελληνικής Στατιστικής Αρχής (Ε.Λ.Σ.Τ.Α.Τ.). Ακόμα δινόταν η επιλογή στις συμμετέχουσες να επιλέξουν τους όρους «οικιακά», «άνεργη», «φοιτήτρια», εφόσον δεν εργάζονταν και ανήκαν σε μία από τις παραπάνω κατηγορίες.

Το 45% των συμμετεχόντων συμπλήρωσε τον όρο φοιτήτρια ενώ το 8% δήλωσαν πως δεν εργάζονται. Όσον αφορά τα επαγγέλματα, το 8% δήλωσαν πως είναι εκπαιδευτικοί ενώ ακολουθούν οι σερβιτόρες στο 6%. Το 3% απάντησε με τον γενικό όρο «ιδιωτική υπάλληλος» που δεν καθιστά επάγγελμα σύμφωνα με την συγκεκριμένη κωδικοποίηση.

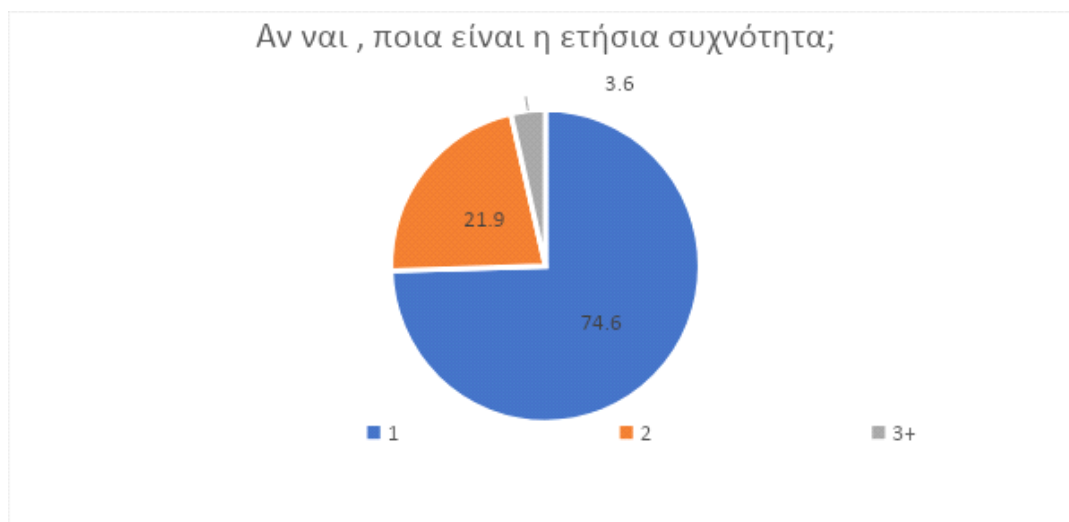
<b>ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Χημικοί	2	1 %
Πρόσωπα που αναπτύσσουν επαγγελματική δραστηριότητα στον τομέα της πληροφορικής	1	0,5 %
Ιατροί	1	0,5 %
Φαρμακοποιοί	4	2 %
Νοσηλεύτριες και μαίες	6	3 %
Εκπαιδευτικοί	17	8 %
Λογίστριες	6	3 %
Δικηγόροι και νομικοί σύμβουλοι	4	2 %
Οικονομολόγοι	2	1 %
Φοιτήτριες	95	45 %
Άνεργες	17	8 %
Οικιακά	1	0,5 %
Γραμματείς	5	2 %
Υπάλληλοι εξυπηρέτησης πελατών	4	2 %
Σερβιτόρες	12	6 %
Πωλήτριες σε καταστήματα	8	4 %
Κομμώτριες, κουρείς, αισθητικοί και ασκούντες συναφή επαγγέλματα	3	1 %
Γλωσσολόγοι, μεταφράστριες και διερμηνείς	1	0,5 %
Άλλοι επιστήμονες υγείας, εκτός νοσηλευτικής, μ.α.κ.	4	2 %
Χορογράφοι και χορεύτριες	3	1 %
Υπάλληλοι - ελεγκτές δημόσιων υπηρεσιών και οργανισμών μ.α.κ.	2	1 %
Ταμίες και υπάλληλοι έκδοσης εισιτηρίων	1	0,5 %
Αναλύτριες έρευνας αγοράς και στελέχη επιχειρήσεων μ.α.κ.	1	0,5 %
Ειδικευόμενες επί των πωλήσεων	1	0,5 %
Υπάλληλοι καταγραφής υλικών και υπηρεσιών μεταφορών	2	1 %
Υπάλληλοι υποδοχής και ενημέρωσης πελατών	2	1 %
Διευθύνοντες επιχειρηματίες και προϊστάμενες μικρών δημόσιων ή ιδιωτικών 13 επιχειρήσεων (με απασχόληση μέχρι 9 πρόσωπα)	1	0,5 %
Ιδιωτική υπάλληλος	6	3 %
Ερευνήτρια	1	0,5 %

### Γράφημα 6. Επίσκεψη στον γυναικολόγο



Το 79,3% των γυναικών που απάντησαν το ερωτηματολόγιο επισκέπτεται τακτικά τον γυναικολόγο, τουλάχιστον 1 φορά ανά έτος. Το 14,6% δεν το κάνει τακτικά ενώ ένα ποσοστό της τάξεως του 6,1% δεν έχει επισκεφθεί ποτέ!

### Γράφημα 7. Ετήσια συχνότητα επίσκεψης



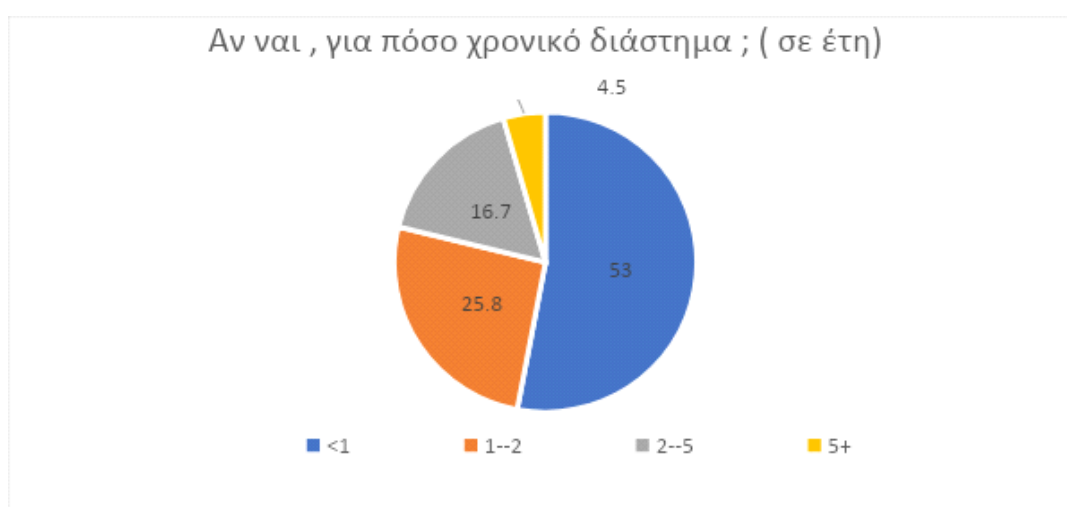
Από τις 169 γυναίκες που δήλωσαν πως επισκέπτονται τακτικά τον γυναικολόγο το 74,6% πραγματοποιεί μία ετήσια επίσκεψη. Το 21,9% δύο ενώ το 3,6% τρεις ή περισσότερες.

**Γράφημα 8. Χρήση αντισυλληπτικού χάπιού.**



Το 69% των ερωτηθεισών δεν έχει λάβει ποτέ αντισυλληπτικό χάπι ενώ το 31% έχει κάνει χρήση τουλάχιστον μία φορά.

**Γράφημα 9 . Χρονικό διάστημα λήψης αντισυλληπτικών χαπιών.**



Από τις 66 γυναίκες που δήλωσαν πως έχουν κάνει χρήση αντισυλληπτικών το 53% δήλωσε πως η χρήση τους διήρκεσε λιγότερο από ένα χρόνο. Το 25% για διάστημα 1-2 χρόνια, το 16,7 2-5 χρόνια ενώ το 4,5% έχει κάνει χρήση για περισσότερα από 5 χρόνια.

### Γράφημα 10. Αντισυλληπτικά και καρκίνος



Στην συγκεκριμένη ερώτηση το 53,5% δεν έδωσε απάντηση στον αν υπάρχει σχέση μεταξύ των συγκεκριμένων σκευασμάτων με την εμφάνιση του ΚΤΜ. Το 31,5% δήλωσε πως δεν πιστεύει ότι υπάρχει σύνδεση ενώ το 15% θεωρεί πως τα αντισυλληπτικά χάπια σχετίζονται με την ογκογένεση.

### Γράφημα 11. Λήψη αντισυλληπτικού ύστερα από υπόδειξη του γυναικολόγου.



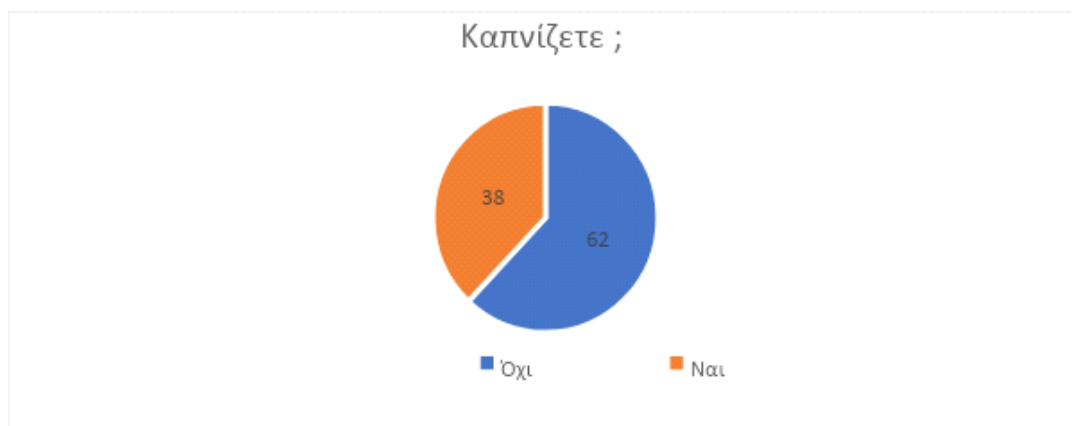
Το 80% των συμμετεχουσών έλαβαν το χάπι ύστερα από υπόδειξη του ιατρού τους ενώ το 19,7 με δική τους πρωτοβουλία.

**Γράφημα 12. Αριθμός τοκετών**



Το 96,2% δεν έχει τεκνοποιήσει, γεγονός που φαίνεται φυσιολογικό λόγω των ηλικιακών χαρακτηριστικών του πληθυσμού της έρευνας. Το 2,3% έχει προχωρήσει σε ένα τοκετό, το 0,9% σε δύο ενώ μόλις το 0,5% έχει γεννήσει περισσότερα από δύο παιδιά.

**Γράφημα 13. Κάπνισμα**



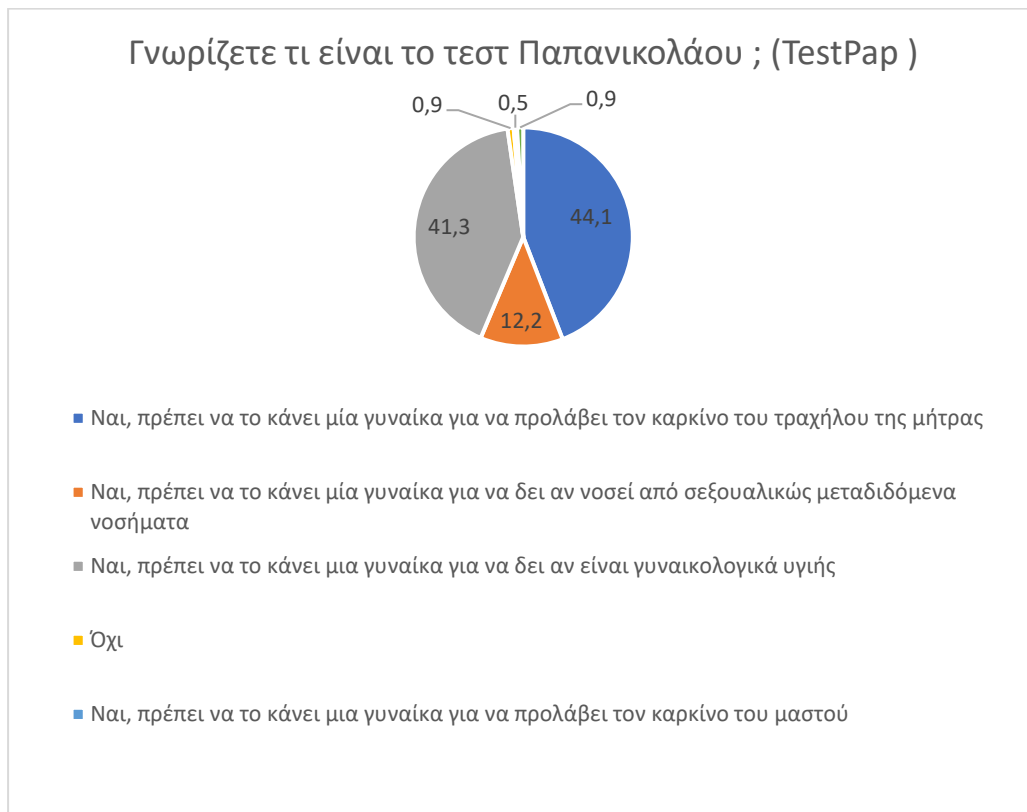
Η πλειοψηφία σε ποσοστό 62% δήλωσε πως δεν καπνίζει ενώ το 38% προχωράει στη συγκεκριμένη συνήθεια.

#### Γράφημα 14. Κάπνισμα και καρκίνος του τραχήλου της μήτρας



Σύμφωνα με το 42% το κάπνισμα αποτελεί ενοχοποιητικό παράγοντα σχετικά με την εμφάνιση της συγκεκριμένης μορφής καρκίνου. Το 33,3% δεν απάντησε ενώ ένα μεγάλο ποσοστό της τάξεως του 24% δεν θεωρεί πως υπάρχει σύνδεση ανάμεσα στη συνήθεια και την νόσο.

#### Γράφημα 15. Τεστ Παπανικολάου





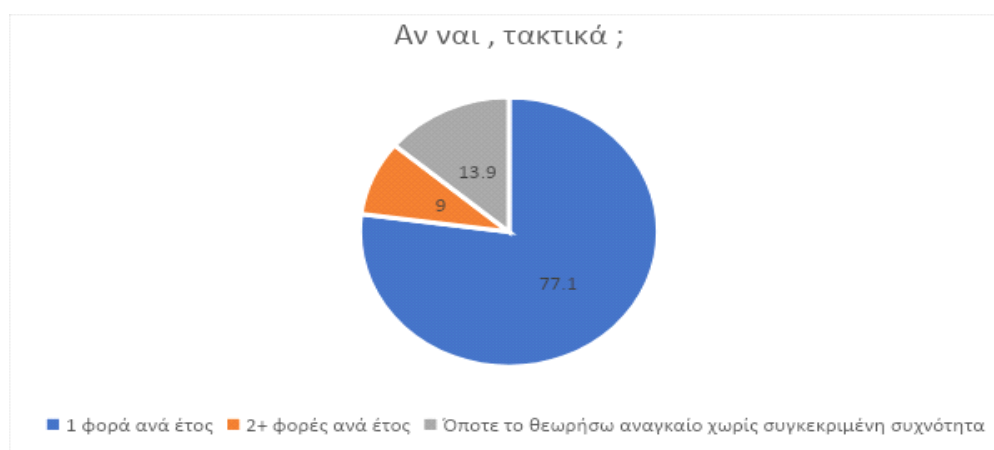
Η εξέταση Παπανικολάου σύμφωνα με το 44,1% πραγματοποιείται ώστε να προληφθεί ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας ενώ το 41,3% θεωρεί πως η εξέταση συμβάλλει στον έλεγχο ώστε να διαπιστωθεί αν μία γυναίκα είναι γυναικολογικά υγιής. Το 12,2 % υποστηρίζει πως η εξέταση γίνεται για τον εντοπισμό σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων ενώ μόλις το 0,5% δεν γνωρίζει το σκοπό της εξέτασης.

**Γράφημα 16. Πραγματοποίηση τεστ Παπανικολάου.**



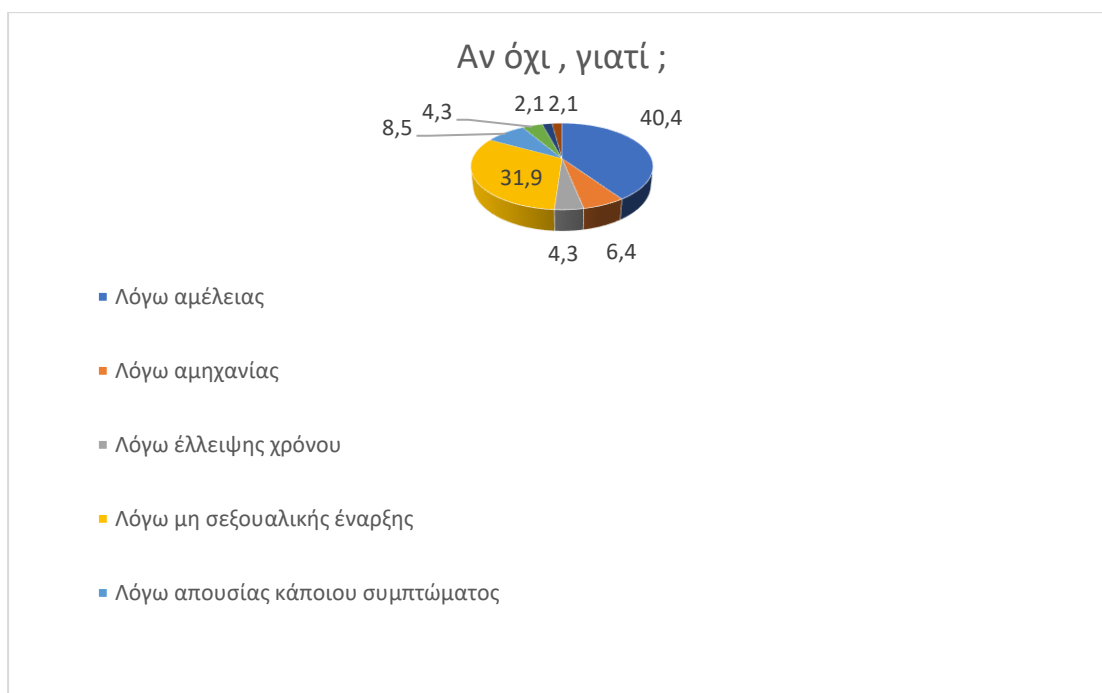
Το 77,9 % έχει πραγματοποιήσει τη συγκεκριμένη εξέταση ενώ το 22,1 % όχι.

**Γράφημα 17. Συχνότητα εξέτασης τεστ - Παπανικολάου.**



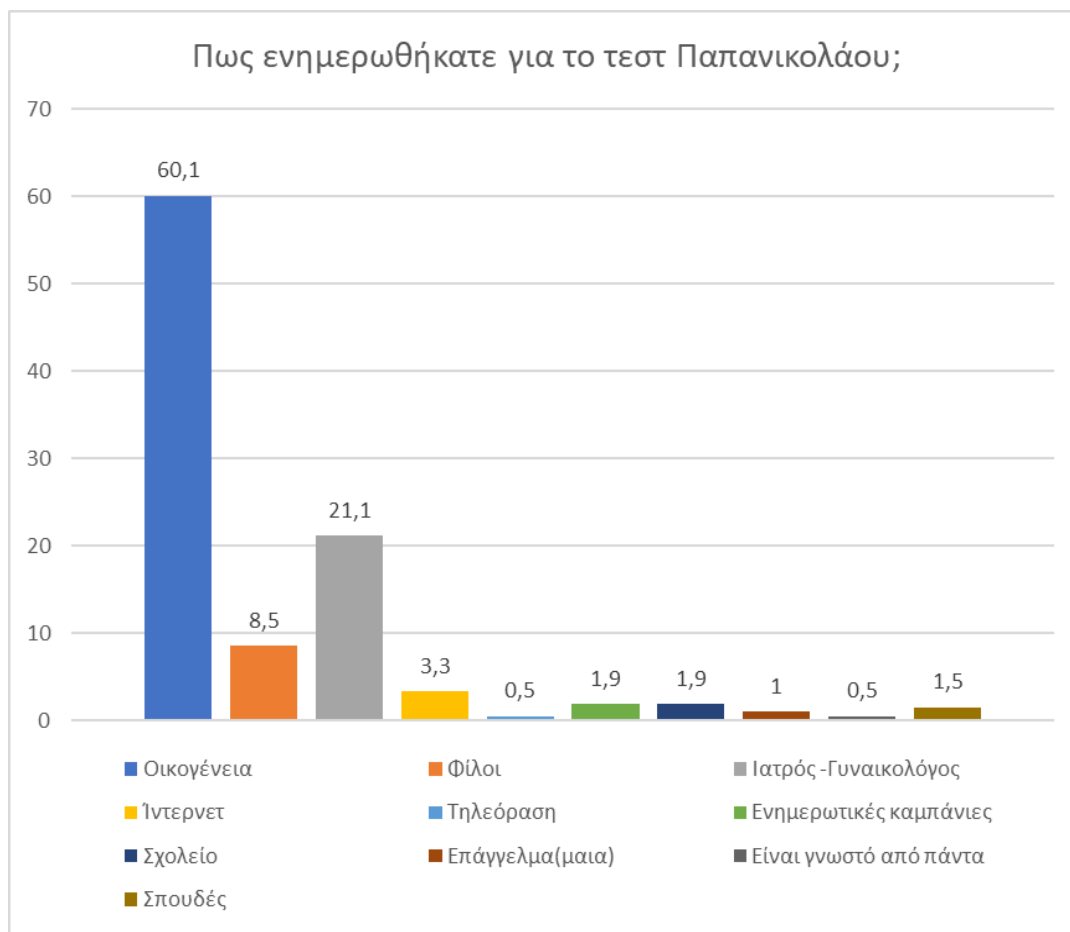
Το 77,1% των 166 γυναικών που έχουν πραγματοποιήσει την εξέταση προχωράει σε τακτικές επισκέψεις στον γυναικολόγο ενώ το 13,9% δεν έχει κάποιο συγκεκριμένο πρόγραμμα. Το 9% προχωράει σε συστηματικές επισκέψεις περισσότερες από δύο φορές τον χρόνο.

**Γράφημα 18. Λόγοι μη πραγματοποίησης τεστ Παπανικολάου.**



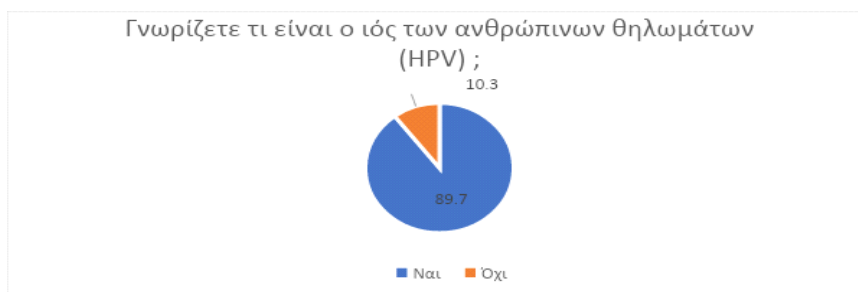
Από τις 47 γυναίκες που δεν έχουν πραγματοποιήσει την εξέταση το 40,4% επέλεξε την αμέλεια ως αιτία του συγκεκριμένου γεγονότος. Το 31,9% δεν έχει κάνει ποτέ μέχρι τώρα τεστ Παπανικολάου διότι δεν έχει ξεκινήσει την σεξουαλική του ζωή. Το 8,5% δεν έχει κάποιο σύμπτωμα και γι' αυτό δεν την έχει πραγματοποιήσει την εξέταση.

**Γράφημα 19. Ενημέρωση για το τεστ Παπανικολάου.**



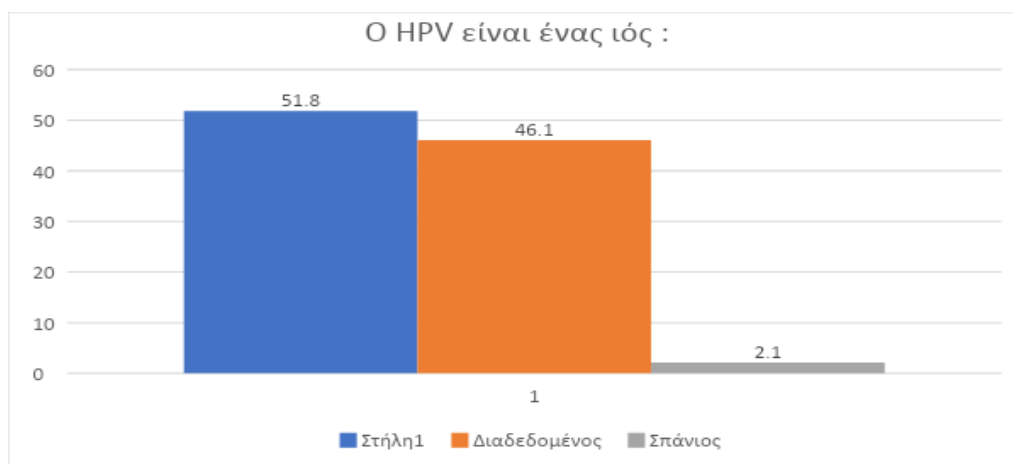
Η οικογένεια ,κατά την πλειοψηφία, αποτελεί την πιο συχνή πηγή ενημέρωσης για το τεστ Παπανικολάου. Το 21,1% ωστόσο ενημερώθηκε από τον ιατρό γυναικολόγο του και το 8,5% από το περιβάλλον των φίλων.

**Γράφημα 20. Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων**



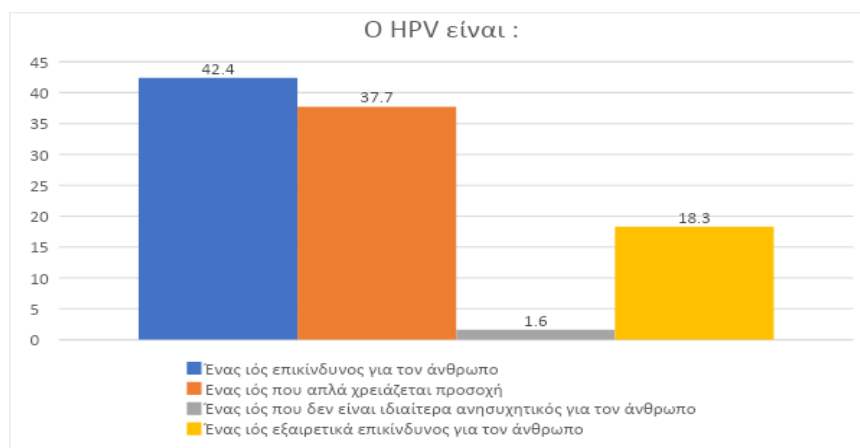
Το 89,7 % γνωρίζει τι είναι ο HPV ενώ το 10,3 % όχι.

### Γράφημα 21 . Διάδοση HPV



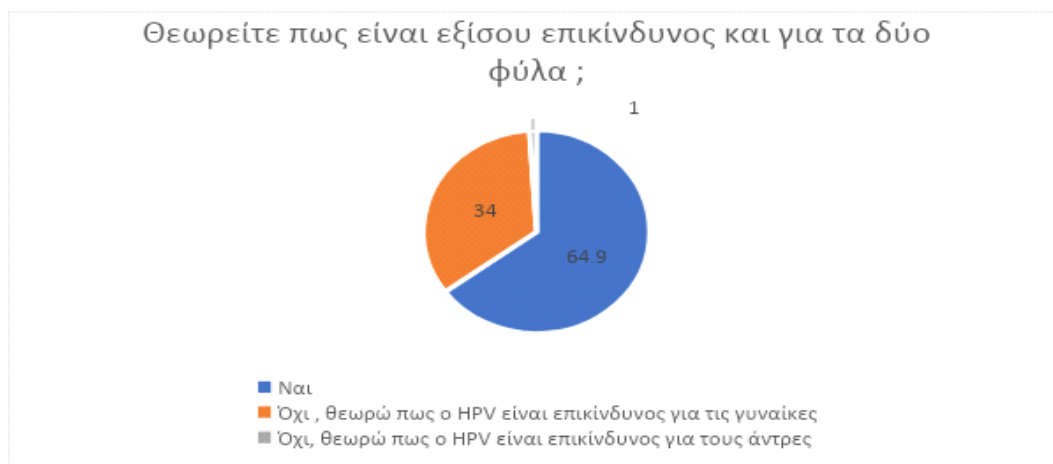
Η πλειοψηφία των γυναικών που γνωρίζουν την ύπαρξη του HPV θεωρούν πως ο ιός είναι εξαιρετικά διαδεδομένος. Το 46,1% τον θεωρεί απλώς διαδεδομένο και το 2,1% σπάνιο.

### Γράφημα 22. Επικινδυνότητα ιού



Το 42,4% θεωρεί τον ιό επικίνδυνο και το 18,3% εξαιρετικά επικίνδυνο. Ένα μεγάλο μέρος σε ποσοστό 37,7% θεωρεί πως ο ιός απλώς χρειάζεται προσοχή ενώ το 1,6% δεν θεωρεί πως είναι κάτι ανησυχητικό.

**Γράφημα 23. Επικινδυνότητα ανάλογα με το φύλο**



Η επικινδυνότητα του ιού κρίνεται ίση και για τα δύο φύλλα σύμφωνα με το 64,9%. Το 34% θεωρεί πως είναι επικίνδυνο για τις γυναίκες και το 1% για τους άνδρες.

**Γράφημα 24. Τρόπος μετάδοσης του ιού**



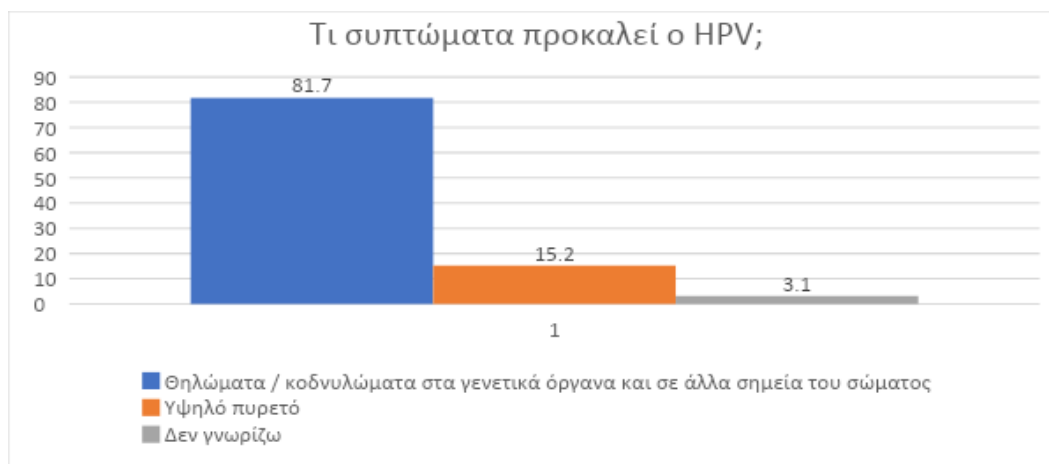
Η συντριπτική πλειοψηφία ενοχοποιεί την σεξουαλική επαφή ως καθοριστικό παράγοντα μετάδοσης του ιού. Το 6,8% δήλωσε πως δε γνωρίζει.

### Γράφημα 25. Παράγοντας κινδύνου μόλυνσης με HPV



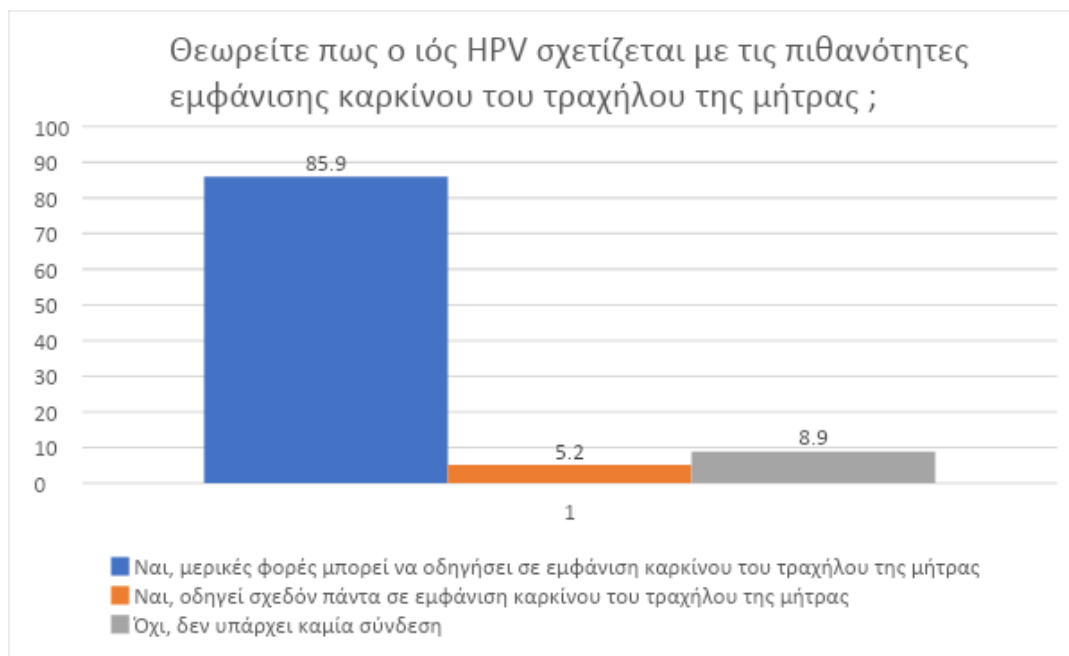
Η μη χρήση του προφυλακτικού κατά τη σεξουαλική επαφή θεωρείται σύμφωνα με το 91,1% ως ο μεγαλύτερος παράγοντας κινδύνου για την HPV μόλυνση. Ένα ποσοστό 5,8% θεωρεί πως παράγοντας κινδύνου είναι οι συνυπάρχουσες μολύνσεις.

### Γράφημα 26. Συμπτώματα HPV



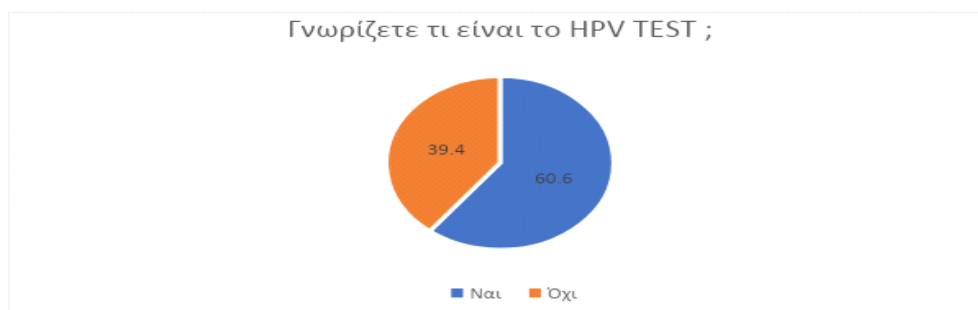
Σύμφωνα με το 81,7% των ερωτηθέντων τα πιο κοινά συμπτώματα της λοίμωξης είναι τα κονδυλώματα στα γενετικά όργανα και σε άλλα σημεία του σώματος. Το 15,2% υποστηρίζει πως ο πυρετός είναι σύμπτωμα ενώ το 3,1% δήλωσε πως δεν γνωρίζει.

**Γράφημα 27. HPV και πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας**



Το μεγαλύτερο μέρος των γυναικών (85,9%) που απάντησαν την συγκεκριμένη ερώτηση γνωρίζουν πως η λοίμωξη μπορεί ορισμένες φορές να οδηγήσει σε καρκινογένεση στον τράχηλο της μήτρας. Το 5,2% θεωρεί πως οδηγεί πάντα ενώ το 8,9 % υποστηρίζει πως δεν υπάρχει καμία σύνδεση.

**Γράφημα 28. HPV TEST**



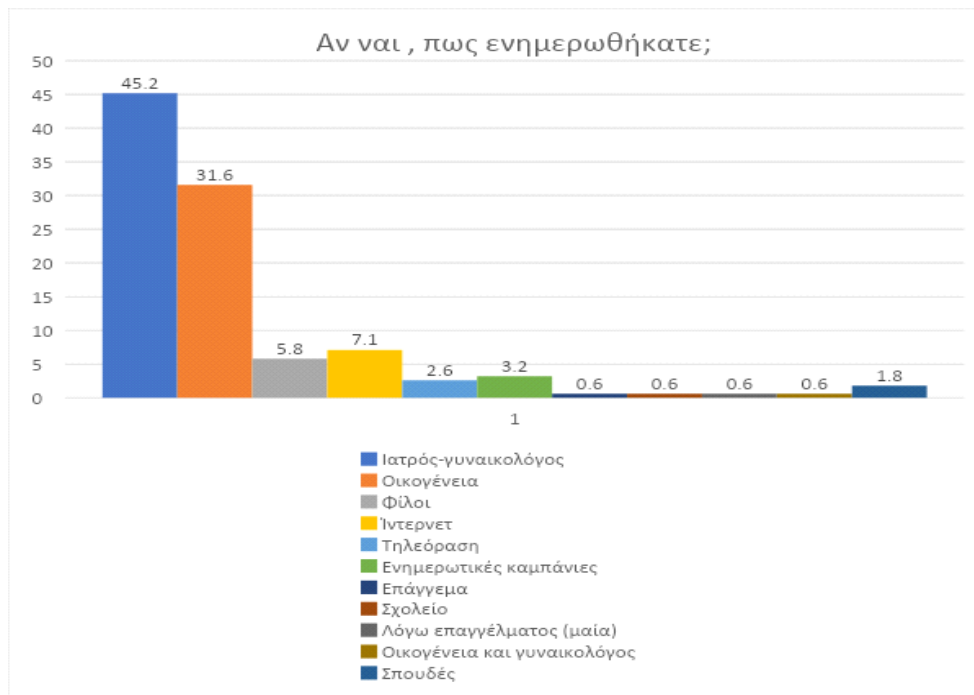
Το HPV-DNA test είναι μία εξέταση γνωστή από το 60,6% των ερωτηθεισών σε αντίθεση με το 39,4% που δε το γνωρίζει.

**Γράφημα 29. Εμβόλιο κατά του HPV**



Το προστατευτικό εμβόλιο κατά του HPV είναι γνωστό από την πλειοψηφία σε ποσοστό 72,8% ενώ ένα σημαντικό μέρος σε ποσοστό 27.2% δε γνωρίζει την ύπαρξη του.

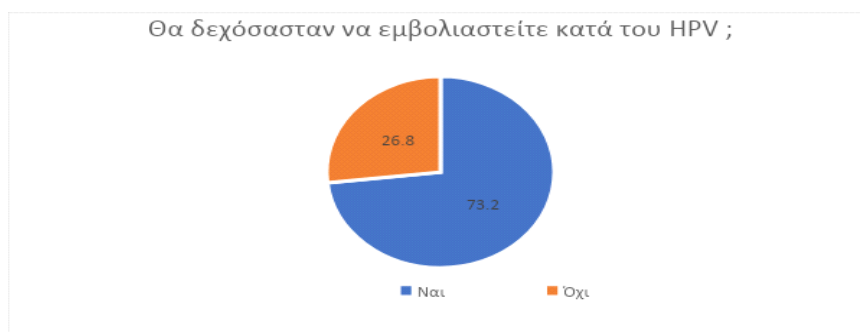
**Γράφημα 30. Ενημέρωση σχετικά με τον HPV**





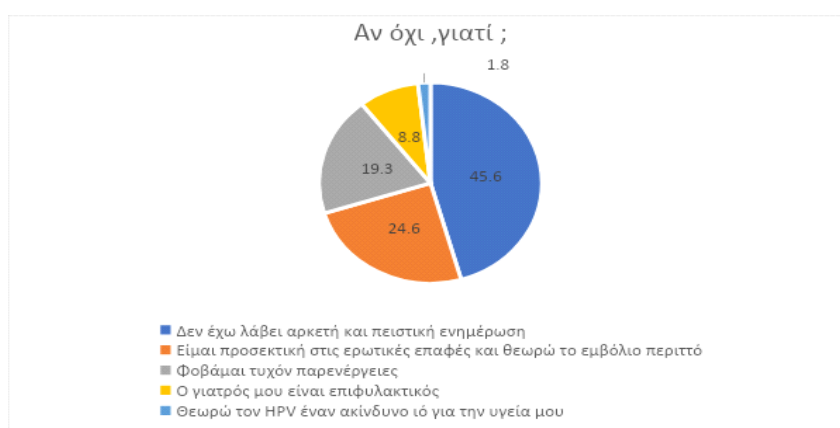
Ο ιατρός γυναικολόγος (45,2%) και η οικογένεια (31,6%) αποτέλεσαν τους δύο πιο κοινούς παράγοντες ενημέρωσης του εμβολιασμού για την πλειοψηφία των γυναικών που γνώριζαν την ύπαρξη του εμβολίου.

**Γράφημα 31. Αποδοχή εμβολιασμού κατά του HPV**



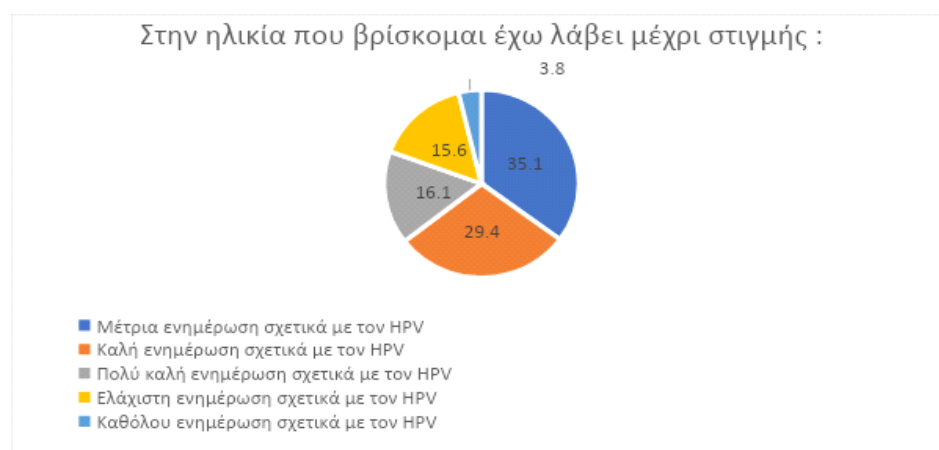
Ένα αρκετά μεγάλο μέρος των γυναικών που απάντησε το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο δήλωσε πως θα δεχόταν να εμβολιαστεί ώστε να προστατευτεί από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων σε ποσοστό 73,2%. Το 26,8% αντίθετα παρουσιάζεται επιφυλακτικό και δήλωσε πως δε θα δεχόταν να προχωρήσει στον συγκεκριμένο εμβολιασμό.

**Γράφημα 32. Λόγοι μη αποδοχής εμβολιασμού έναντι του HPV.**



Όπως παρουσιάστηκε στο προηγούμενο γράφημα το 26,8% δήλωσε πως δε θα αποδεχόταν τον συγκεκριμένο εμβολιασμό. Από το συγκεκριμένο ποσοστό η πλειοψηφία (45,6%) δήλωσε πως αιτία της συγκεκριμένης απόφασης είναι η έλλειψη αρκετής και πειστικής ενημέρωσης. Το 24,6% δηλώνει προσεκτικό στις ερωτικές επαφές θεωρώντας έτσι το εμβόλιο περιττό. Ο φόβος των παρενεργειών αποτελεί την τρίτη αιτία και ακολουθούν η επιφυλακτικότητα των γιατρών και αντίληψη περί ακίνδυνου ιού.

### **Γράφημα 33. Ενημέρωση σχετικά με τον HPV**



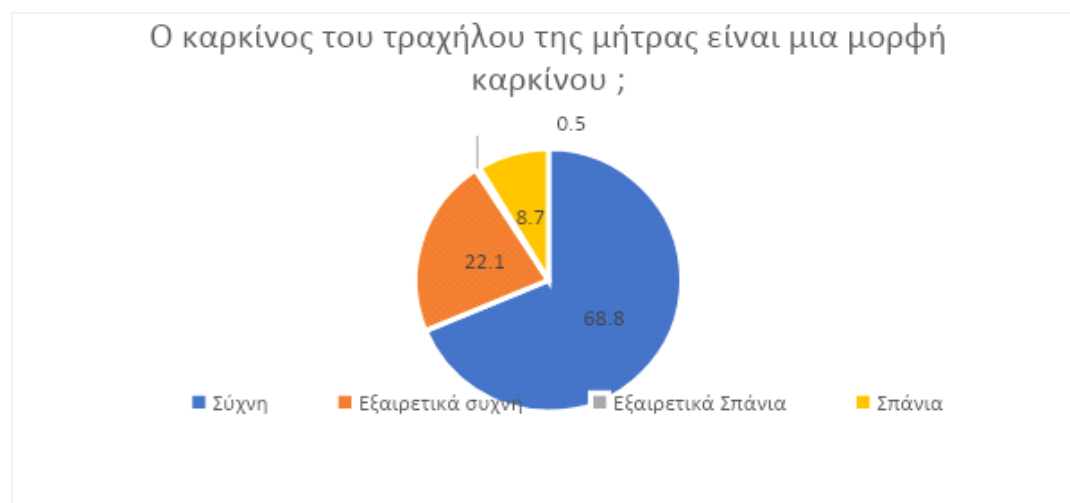
Το 35,1% δηλώνει πως έχει λάβει μέτρια ενημέρωση γύρω από το συγκεκριμένο ιό ενώ το 29,4% χαρακτηρίζει την ενημέρωση που έχει λάβει καλή με το 16,1% να την χαρακτηρίζει πολύ καλή. Το 3,8% υποστηρίζει πως δεν έχει λάβει καθόλου ενώ κακή ενημέρωση υποστηρίζει πως έχει λάβει το 15,6%.

### Γράφημα 34. Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας



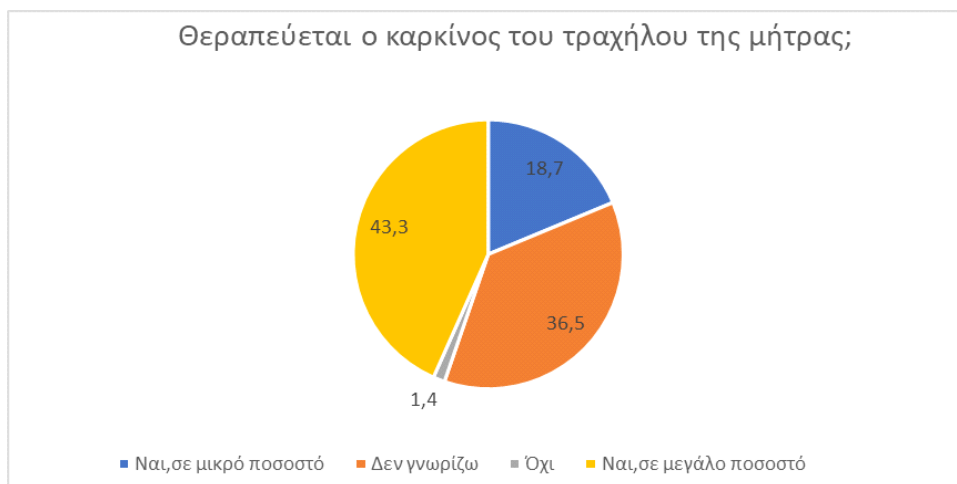
Στο σύνολο τους σχεδόν οι ερωτηθείσες δήλωσαν πως γνωρίζουν τι είναι η συγκεκριμένη μορφή γυναικολογικού καρκίνου.

### Γράφημα 35. Αντίληψη περί συχνότητας του ΚΤΜ



Το 68,8% θεωρεί την νόσο συχνή με το 22,1% να δηλώνει πως η συγκεκριμένη μορφή καρκίνου είναι εξαιρετικά συχνή. Το 8,7% τη θεωρεί σπάνια ενώ ένα πολύ μικρό κομμάτι του πληθυσμού θεωρεί πως πρόκειται για μία εξαιρετικά σπάνια πάθηση.

**Γράφημα 36. Αντίληψη σχετικά με την θεραπεία του ΚΤΜ**



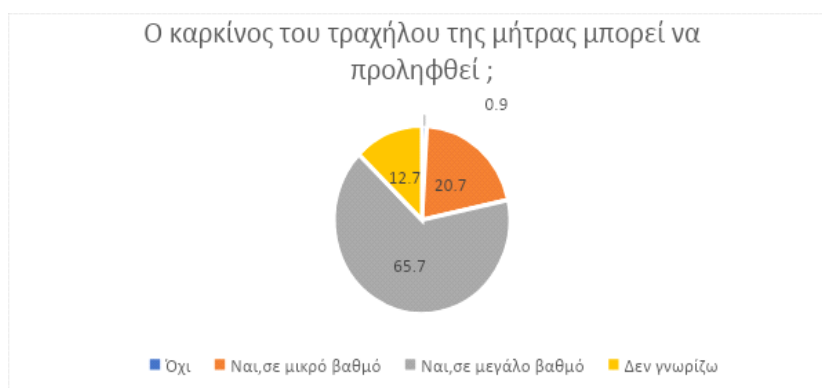
Η πλειοψηφία σε ποσοστό 43,3% θεωρεί πως ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας μπορεί να θεραπευτεί σε μεγάλο μάλιστα βαθμό. Το 18,7% θεωρεί πως ναι μεν μπορεί να ιαθεί αλλά σε μικρό βαθμό, με ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό της τάξεως του 36,5% να υποστηρίζει πως δεν γνωρίζει. Μόλις το 1,4% δηλώνει πως η συγκεκριμένη καρκινική νόσος δεν μπορεί να θεραπευτεί.

**Γράφημα 37. Αιτιολογικοί παράγοντες ΚΤΜ**



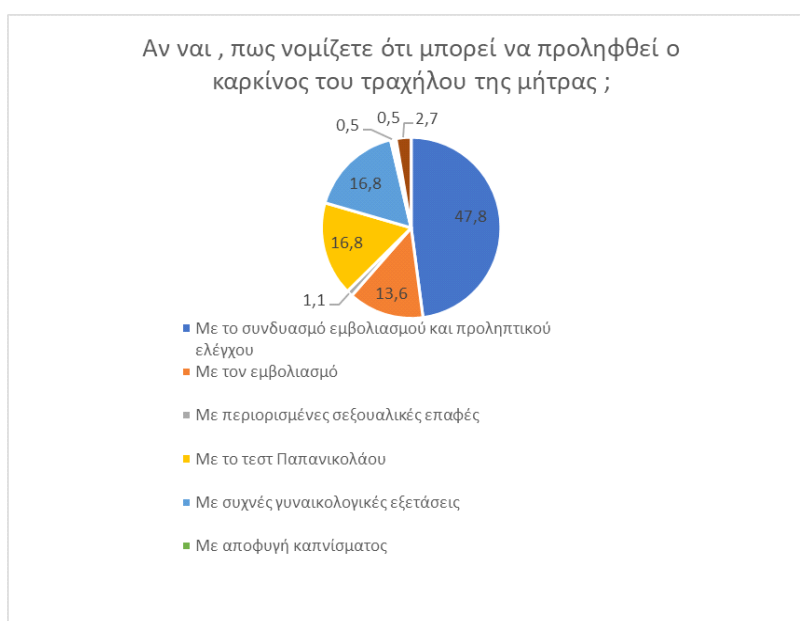
Όπως παρουσιάζεται και στο γράφημα, το 32,7% πιστεύει πως κύριος παράγοντας πρόκλησης της ογκογένεσης στον τραχήλο της μήτρας αποτελεί η μόλυνση από ιό ενώ το 27% δήλωσε πως δεν γνωρίζει. Η σεξουαλική δραστηριότητα αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα σύμφωνα με το 13,9% ενώ ενδιαφέρον εντοπίζεται στο γεγονός πως το 11,5% θεωρεί ένοχη την κληρονομικότητα.

**Γράφημα 38. Αντίληψη περί πρόληψης του ΚΤΜ.**



Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας σύμφωνα με τον 65,7% των ερωτηθεισών μπορεί σε μεγάλο βαθμό να προληφθεί με μόλις το 0,9% να δηλώνει πως η πρόληψη δεν είναι δυνατή. Το 20,7% θεωρεί πως η πρόληψη μπορεί να επιτευχθεί αλλά σε μικρό βαθμό με το 12,7% να δηλώνει πως δεν γνωρίζει.

**Γράφημα 39. Τρόπος πρόληψης ΚΤΜ**



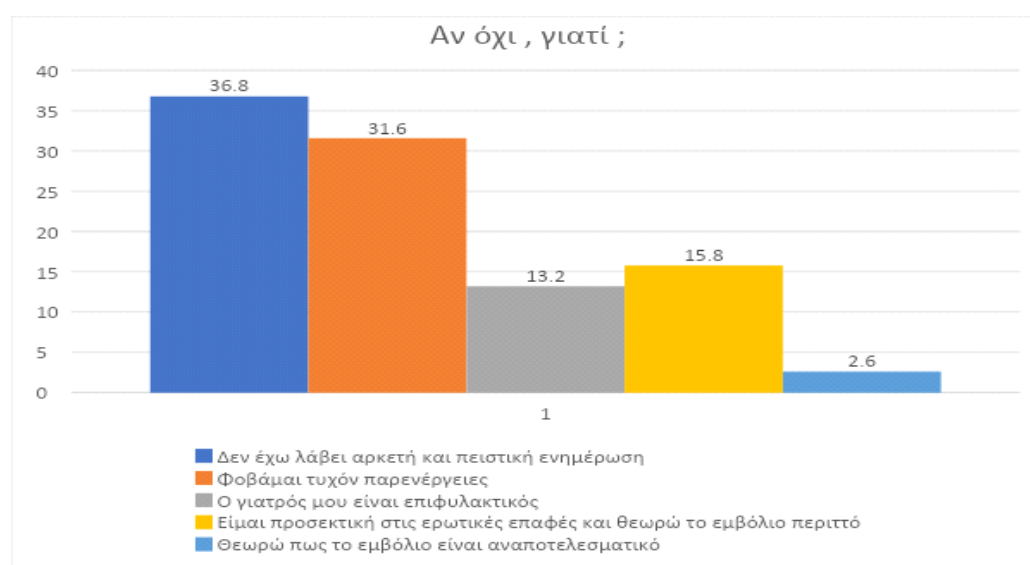
Πολλές και διαφορετικές απαντήσεις παρουσιάζονται στο παραπάνω γράφημα ωστόσο το μεγαλύτερο ποσοστό της τάξεως του 47,8% δήλωσε πως το αποτελεσματικότερο μέτρο πρόληψης είναι ο συνδυασμός εμβολιασμού και προληπτικού ελέγχου. Το 16,8% θεωρεί πως κατάλληλο μέτρο πρόληψης είναι οι συχνές γυναικολογικές εξετάσεις ενώ το 13,6% τον σκέτο εμβολιασμό.

**Γράφημα 40. Αποδοχή εμβολιασμού εναντίον του KTM.**



Σε πολύ μεγάλο ποσοστό της τάξεως του 82,1 % οι συμμετέχουσες απάντησαν πως θα δεχόντουσαν να εμβολιαστούν για να προστατευτούν από τη συγκεκριμένη μορφή καρκίνου. Αντίθετα το 17,9% παρουσιάστηκε αρνητικό.

**Γράφημα 41. Λόγοι μη αποδοχής εμβολιασμού εναντίον του KTM**



Όπως παρουσιάζεται και στο προηγούμενο γράφημα το 17,9% των γυναικών που απάντησαν το ερωτηματολόγιο παρουσιάστηκε αρνητικό αποδοχή του εμβολιασμού . Από τις 38 αυτές γυναίκες το 36,8% δήλωσε πως αυτό συμβαίνει λόγω της απουσίας αρκετής και πειστικής ενημέρωσης ενώ αμέσως μετά ο φόβος τυχόν παρενεργειών αποτελεί σε ποσοστό 31,6% τον δεύτερο ανασταλτικό παράγοντα. Σε πιο μικρά ποσοστά ακολουθούν και οι υπόλοιποι τρεις παράγοντες.

**Γράφημα 42. Γνώση σχετικά με τη δωρεάν χορήγηση του εμβολιασμού**



Το 71,8% δήλωσε πως γνωρίζει τα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά χορήγησης του εμβολιασμού σε αντίθεση με το 28,2%.

**Γράφημα 43. Πρόθεση ιδιωτικής κάλυψης εμβολιαστικής δαπάνης**



Όπως αποτυπώνεται και στο παραπάνω διάγραμμα το 77% δηλώνει πρόθυμο να εμβολιαστεί ακόμα και αν χρειαστεί να καλύψει με δικές του δαπάνες το κόστος του εμβολιασμού.

**Γράφημα 44. Άποψη σχετικά με την ενημέρωση των γονέων για την νόσο και το εμβόλιο**



Στο συγκεκριμένο διάγραμμα φαίνεται οι ερωτηθείσες να πιστεύουν πως οι γονείς τους είναι επαρκώς ενημερωμένοι σε μεγάλο (28,6%) και μικρότερο βαθμό (27,7%). Το 22,5 % φαίνεται να μην έχει σαφή εικόνα, το 15% πιστεύει πως μάλλον όχι ενώ το 6,1% είναι βέβαιο πως η ενημέρωση των γονιών του είναι ελλιπής.

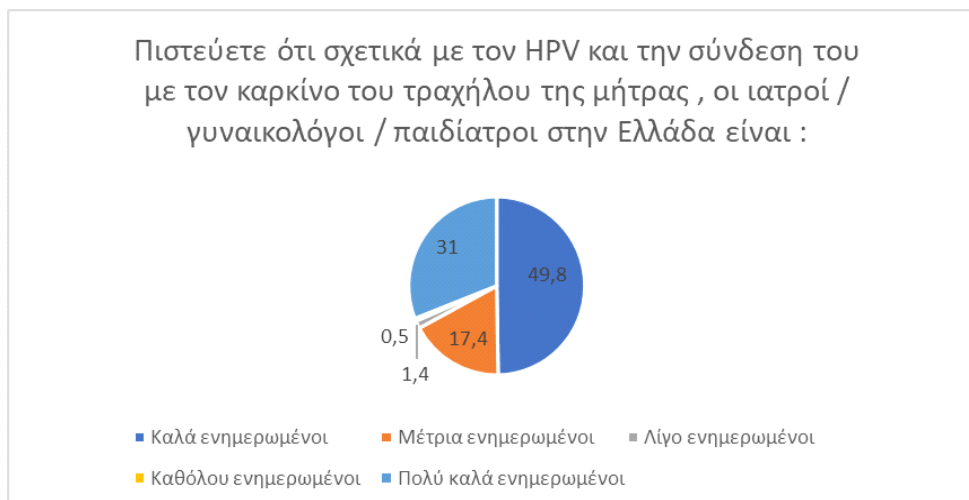
**Γράφημα 45. Προτροπή γονέων στον εμβολιασμό**



Το 63,8 % δήλωσε την γονική προτροπή για την πραγματοποίηση του εμβολίου σε αντίθεση με το 36,2%.



**Γράφημα 46. Άποψη σχετικά με την ενημέρωση των γιατρών**



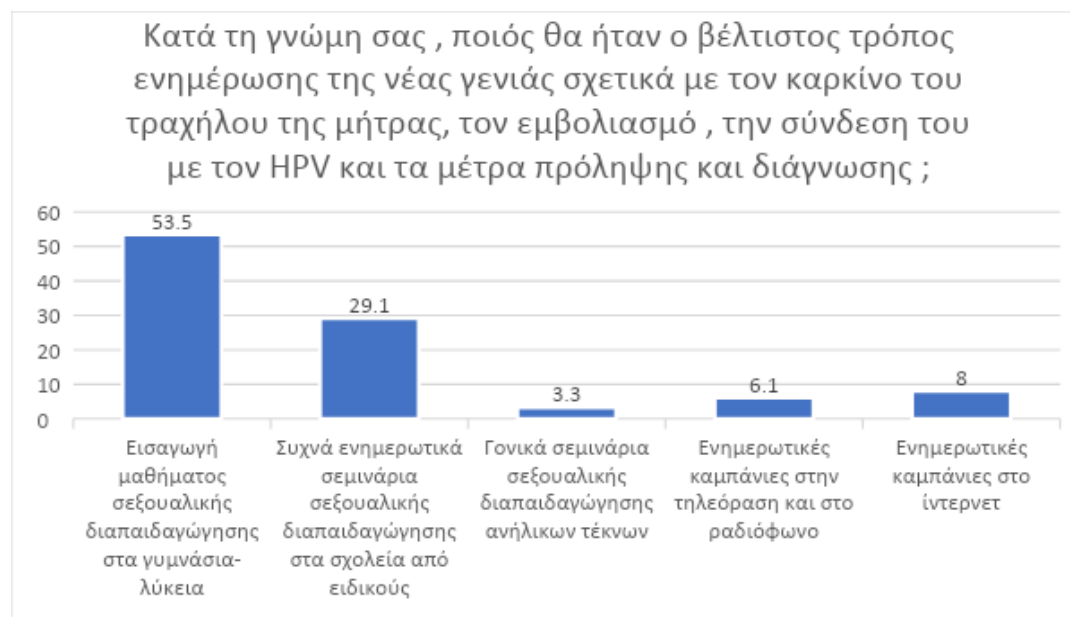
Σχεδόν οι μισές από τις ερωτηθείσες σε ποσοστό 49,8% πιστεύει πως οι ιατροί / γυναικολόγοι / παιδίατροι στην Ελλάδα είναι καλά ενημερωμένοι. Το 31% πιστεύει πως είναι πολύ καλά ενημερωμένοι ενώ το 17,4% υποστηρίζει πως χαρακτηρίζονται από μέτρια ενημέρωση. Το 1,4% θεωρεί πως υπάρχει χαμηλό επίπεδο ενημέρωσης ενώ το 0,5 % καθόλου.

**Γράφημα 47. Προτροπή ιατρών προς τον εμβολιασμό.**



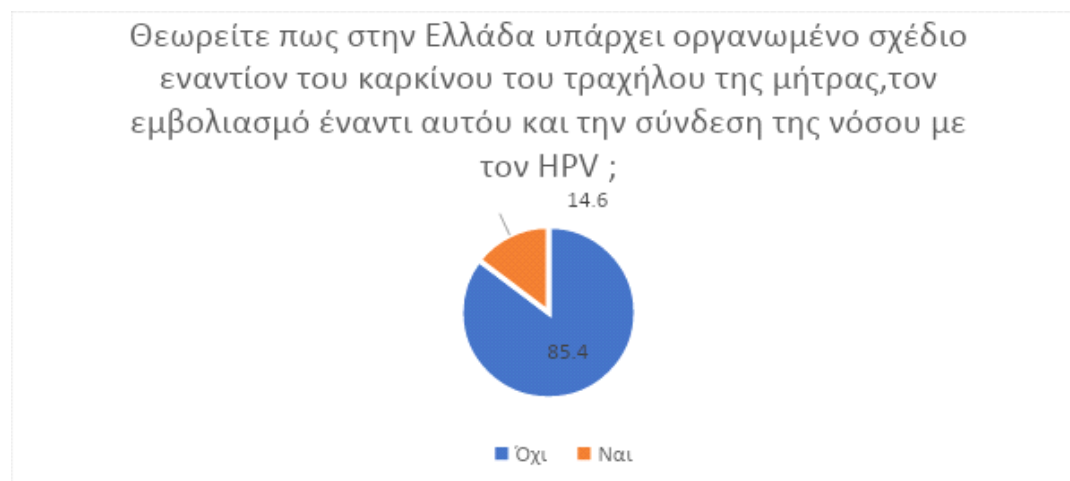
Το 69,5 % υποστήριξε παρακινήθηκαν από τον ιατρό-γυναικολόγο έτσι ώστε να εμβολιαστούν προφυλακτικά εναντίον του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

**Γράφημα 48. Άποψη σχετικά με τον βέλτιστο τρόπο ενημέρωσης**



Παραπάνω από τις μισές ερωτηθείσες συμφώνησαν πως ο βέλτιστος τρόπος ενημέρωσης είναι η εισαγωγή μαθήματος σεξουαλικής διαπαιδαγώγησης στα γυμνάσια - λύκεια σε ποσοστό 53,5%. Το 29,1% πιστεύει πως η βέλτιστη λύση είναι τα συχνά ενημερωτικά σεμινάρια στα σχολεία από ομάδες ειδικών.

**Γράφημα 49. Άποψη περί οργανωμένου σχεδίου εναντίον του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στην ελληνική επικράτεια**



Το 85,4% συνηγορεί πως στην Ελλάδα υπάρχει σαφής απουσία οργανωμένου σχεδίου ενάντια στη νόσο ,τις αιτίες που το δημιουργούν και το εμβόλιο.

## 2.3 Συζήτηση

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα που αν και σύμφωνα με την επιστημονική κοινότητα μπορεί να προληφθεί στο 100% αυτό δεν συμβαίνει, απόρροια των κοινωνικοοικονομικών συνθηκών από χώρα σε χώρα, των περιορισμένων πόρων της υγείας και της έλλειψης ενημέρωσης. Σύμφωνα με τα στοιχεία του Γενικού Αντικαρκινικού - Ογκολογικού Νοσοκομείου Αθηνών «Άγιος Σάββας» στην Ελλάδα το πρόβλημα φαίνεται να ακμάζει καθώς 1.000 γυναίκες κάθε χρόνο εμφανίζουν καρκινογένεση στον τράχηλο της μήτρας με τις περισσότερες από αυτές να μην έχουν κάνει ποτέ τους τεστ Παπανικολάου (<http://www.agsavvas-hosp.gr/>). Φαίνεται πως στη χώρα μας λοιπόν, υπάρχει σαφές πρόβλημα ενημέρωσης γύρω από το ζήτημα καθώς απουσιάζουν τα προγράμματα ενημέρωσης και πρόληψης που θα μπορούσαν να αποτελέσουν σημαντικό όπλο στην καταπολέμηση του γυναικολογικού καρκίνου.

Η παραπάνω έρευνα επιχείρησε μέσω ερωτηματολογίου την αποτύπωση των απόψεων και τον αντιλήψεων μίας ομάδας του πληθυσμού με αυξημένο μορφωτικό επίπεδο. Τα αποτελέσματα της έρευνας δείχνουν κάποια αισιόδοξα επίπεδα ενημέρωσης και γνώσης γύρω από την συγκεκριμένη μορφή γυναικολογικού καρκίνου, τον προφυλακτικό εμβολιασμό έναντι αυτού και την αιτιολογία. Ωστόσο υπάρχουν σημεία που παρατηρείται προβληματισμός και έλλειψη ενημέρωσης κυρίως όσον αφορά την αιτιολογία του καρκίνου, τον προφυλακτικό εμβολιασμό και κάποιες μεθόδους πρόληψης.

Ξεκινώντας από τις μεθόδους πρόληψης το 99,1% του δείγματος δηλώνει πως γνωρίζει τι είναι η εξέταση Παπανικολάου και πως έμαθε γι' αυτή κυρίως μέσω της οικογένειας. Ωστόσο παρατηρείται σημαντική έλλειψη ενημέρωσης στο λόγο της εξέτασης. Η συγκεκριμένη εξέταση πραγματοποιείται για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, απάντηση που ήταν η επικρατέστερη αλλά σε ποσοστό 44,1% κάτω δηλαδή από τις μισές συμμετέχουσες του δείγματος. Οι επόμενες απαντήσεις με τα μεγαλύτερα ποσοστά δεν μπορούν να θεωρηθούν λανθασμένες. Πράγματι η εξέταση ελέγχει την γενική γυναικολογική υγεία και εντοπίζει σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα ωστόσο ο πρωταρχικός της σκοπός είναι ο εντοπισμός των αλλοιωμένων κυττάρων που θα οδηγήσουν την γυναίκα στην κολποσκόπηση έτσι ώστε να φανεί αν υπάρχει κάποιου βαθμού ενδοεπιθηλιακή

τραχηλική νεοπλασία. Στην ερώτηση σχετικά με το αν έχει πραγματοποιηθεί τεστ Παπανικολάου 47 από τις 213 συμμετέχουσες απάντησαν αρνητικά. Το νούμερο είναι υψηλό καθώς αποτελούν σχεδόν το ¼ του δείγματος. 15 εξ' αυτών δήλωσαν πως δεν έχουν πραγματοποιήσει την εξέταση λόγω μη σεξουαλικής έναρξης. Υπάρχει μια διχογνωμία στο συγκεκριμένο ζήτημα καθώς αν μία γυναίκα δεν έχει ξεκινήσει τη σεξουαλική της ζωή είναι σχεδόν απίθανο να νοσεί από HPV. Ωστόσο υπάρχουν κι άλλοι παράγοντες που μπορεί να οδηγήσουν σε καρκινογένεση στο τράχηλο της μήτρας ακόμη κι αν κάτι τέτοιο θεωρείται εξαιρετικά σπάνιο. Φαίνεται ωστόσο πως όλες οι γυναίκες πρέπει να πραγματοποιούν τον έλεγχο ανεξάρτητα εκκίνησης ή μη της σεξουαλικής τους ζωής, γεγονός που επιβεβαιώνεται και από την Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρία που συνιστά σε όλες τις γυναίκες την διενέργεια της εξέτασης ανεξαρτήτως τέτοιου είδους προϋποθέσεων. Ο κυριότερος λόγος ωστόσο, όπως και σε άλλες αντίστοιχες διεθνείς έρευνες είναι η αμέλεια, γεγονός που υποδηλώνει μια σχετική άγνοια γύρω από την κρισιμότητα του θέματος και υποτίμηση της νόσου.

Ικανοποιητική μπορεί να χαρακτηριστεί η αντίληψη των γυναικών του δείγματος για τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων. Η συντριπτική πλειοψηφία γνωρίζει τι είναι ο HPV και έχει σαφέστατη γνώση σε ποσοστό 91,1% για τον τρόπο μετάδοσης του ιού μέσω της σεξουαλικής επαφής αλλά και των συμπτωμάτων που προκαλεί. Οι απαντήσεις συνηγορούν πως οι συμμετέχουσες θεωρούν τον ιό επικίνδυνο για τον άνθρωπο με την πλειοψηφία να τονίζει πως η επικινδυνότητα αντιστοιχεί και στα δύο φύλα. Σε αυτό το σημείο να τονιστεί πως ο ιός μπορεί να οδηγήσει σε καρκινογένεση στον πρωκτό, στο πέος και σε άλλα σημεία του αντρικού σώματος, είναι ωστόσο πολύ σπανιότερο από τη συχνότητα καρκινογένεσης στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα, καθιστώντας έτσι τον ιό επικίνδυνο κυρίως για τις γυναίκες. Παρόλα αυτά αν και το 85,9% θεωρεί πως γνωρίζει την αιτιολογική σύνδεση του ιού με τον συγκεκριμένο καρκίνο μεγάλο ποσοστό του δείγματος (39,4%) δεν γνωρίζει τι είναι το HPV-DNA test, εξέταση που ήδη σε ανεπτυγμένες χώρες τείνει να αντικαταστήσει το τεστ Παπανικολάου.

Το 97,7% του δείγματος θεωρεί πως γνωρίζει τι είναι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας χαρακτηρίζοντας μάλιστα την νόσο συχνή. Το μεγάλο αυτό ποσοστό ωστόσο ελέγχεται, καθώς μόλις το 32,7% (62 από τις 208 γυναίκες που δήλωσαν πως γνωρίζουν) θεωρεί πως ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας συνδέεται με την μόλυνση από ιό, με το ποσοστό αυτό να ανεβαίνει λίγο αν θεωρηθεί πως και το 13,9% που δήλωσε τη σεξουαλική δραστηριότητα έχει γνώση περί του θέματος. Αν

στην εξίσωση τοποθετηθεί και το γεγονός πως το 34,3% θεωρεί πως η νόσος δε μπορεί να προληφθεί φαίνεται πως δεν υπάρχει εμπειριστατωμένη γνώση γύρω από το θέμα. Σύμφωνα με ιατρούς και ερευνητές η σύνδεση του HPV με την ογκογένεση στον τράχηλο μπορεί να οδηγήσει έως και σε 100% πρόληψη της νόσου. Θετικό χαρακτηρίζεται πάντως το γεγονός πως οι γυναίκες που γνωρίζουν πως η πρόληψη είναι σε μεγάλο βαθμό δυνατή, γνωρίζουν ταυτόχρονα σε μεγάλο ποσοστό πως ο βέλτιστος τρόπος είναι ο συνδυασμός εμβολιασμού και προληπτικού ελέγχου. Πρέπει να υπογραμμιστεί πως ο εμβολιασμός είναι το σημαντικότερο όπλο στην καταπολέμηση της νόσου αλλά σε καμία περίπτωση δεν πρέπει να αντικαθιστά τον προληπτικό έλεγχο.

Οι γυναίκες που συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο φαίνεται να αντιμετωπίζουν με θετική ματιά το θέμα του προληπτικού εμβολιασμού. Ωστόσο γίνεται σαφές πως υπάρχει αρκετά μεγάλη σύγχυση γύρω από το θέμα, που οφείλεται κατά κύριο λόγο στην χρόνια απουσία οργανωμένου προγράμματος πρόληψης και αντιμετώπισης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Το σημείο αναφοράς του προβληματισμού είναι στο διαφορετικό ποσοστό που δήλωσε πως θα δεχόταν να εμβολιαστεί. Στην ερώτηση που αφορούσε τον εμβολιασμό έναντι του HPV πρόθεση δήλωσε το 73,2% ενώ στην ερώτηση που αφορούσε τον εμβολιασμό έναντι του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας πρόθεση δήλωσε το 82,1%. Αυτή ποσοστιαία διαφορά πιθανώς οφείλεται στο γεγονός πως ένα κομμάτι του δείγματος δεν γνωρίζει πως στην πραγματικότητα το εμβόλιο είναι ένα, αγνοώντας επί της ουσίας την σύνδεση του HPV με την καρκινογένεση στον τράχηλο της μήτρας. Το μεγαλύτερο ποσοστό συμμετοχής στην δεύτερη περίπτωση μπορεί επίσης να οφείλεται στον φόβο που προκαλεί μία καρκινική νόσος σε σχέση με ένα σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα, το οποίο στο μυαλό των ανθρώπων θεωρείται χαμηλότερης βαρύτητας πρόβλημα υγείας. Το εμβόλιο προστατεύει από συγκεκριμένους γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV που δύνανται να αποτελέσουν την βάση της ογκογένεσης. Οι παραπάνω διαπιστώσεις πιθανώς αντικατοπτρίζουν και την γενικότερη ελληνική πραγματικότητα της επί της ουσίας άγνοιας γύρω από την νόσο και την εξέλιξη της. Σημαντικό είναι επίσης να αναφερθούν και οι λόγοι άρνησης του εμβολιασμού. Και στις δύο περιπτώσεις η απουσία αρκετής και πειστικής ενημέρωσης έχει επιλεχθεί από την πλειοψηφία των συμμετεχουσών ,που σε συνδυασμό με επόμενη ερώτηση όπου μεγάλο ποσοστό (85,4%) δήλωσε την άποψη του περί απουσίας οργανωμένου προληπτικού προγράμματος στη χώρα μας, αναδεικνύει τις ρίζες του προβλήματος.

Τέλος φαίνεται οι γυναίκες του δείγματος να συμφωνούν πως οι ιατροί/γυναικολόγοι/παιδίατροι στην Ελλάδα είναι καλά ενημερωμένοι γύρω από το ζήτημα, παρόλα αυτά το 30,5% δήλωσε πως δεν παρακινήθηκε από τον ιατρό του να πραγματοποιήσει το εμβόλιο. Το ποσοστό αυτό ανεβαίνει στο 36,2% όσον αφορά την προτροπή από τους γονείς παρόλο που οι περισσότερες ερωτηθείσες φαίνεται να καταλήγουν πως οι γονείς τους είναι μάλλον έως σίγουρα καλά ενημερωμένοι σχετικά με τον εμβολιασμό.

Συνοψίζοντας, διαφαίνεται μία αρκετά καλή γνώση του δείγματος γύρω από τον HPV και των μέτρων πρόληψης και προφύλαξης. Ωστόσο παρόλη την πεποίθηση της πλειοψηφίας του δείγματος πως γνωρίζει για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και τον προφυλακτικό εμβολιασμό έναντι αυτού, παρατηρούνται σημεία όπου κυριαρχεί η έλλειψη πληροφόρησης και ορθής γνώσης γύρω από την νόσο, τον εμβολιασμό και την σύνδεση της με τον HPV απόρροια της λειψής και οργανωμένης πληροφόρησης γύρω από την νόσο.

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

## ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΟΥ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ . ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΜΕΛΕΤΩΝ ΚΟΣΤΟΥΣ - ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ.

### 3.1 Οικονομική αξιολόγηση υπηρεσιών υγείας

Ο κλάδος των οικονομικών της υγείας αποτελεί έναν ιδιαίτερο κλάδο της οικονομικής επιστήμης που διαφοροποιείται σε ορισμένα σημεία από τους γενικούς οικονομικούς κανόνες και καταστάσεις. Μείζον ζήτημα στο συγκεκριμένο οικονομικό κλάδο αποτελεί η δυσκολία διαχείρισης των σπάνιων και πολύτιμων πόρων και ο διαμοιρασμός τους στις επιμέρους τεχνολογίες υγείας που μπορούν να λύσουν σημαντικά υγειονομικά προβλήματα. Η βαριά οικονομική κρίση που έπληξε και επηρέασε την Ευρώπη και τον κόσμο από τα τέλη της πρώτης δεκαετίας του 21<sup>ου</sup> αιώνα όξυνε και ενέτεινε το πρόβλημα. Ακόμα ,φαινόμενα όπως η γήρανση του πληθυσμού και η αύξηση του προσδόκιμου ζωής λόγω της τεχνολογικής ιατρικής ανάπτυξης , οι ολοένα και περισσότερες απαιτήσεις από τα συστήματα υγείας, η εισαγωγή όλο και πιο ακριβών φαρμάκων στην αγορά, ο παρεμβατικός δημόσιος τομέας οδηγούν στην απόλυτη ανάγκη για έλεγχο και σωστή κατανομή του κόστους και των πόρων στις επιμέρους υπηρεσίες με σκοπό την μέγιστο αποτέλεσμα (Τσιάντου *et al.*, 2008). Οι υπεύθυνοι της λήψης αποφάσεων έπρεπε λοιπόν να βρουν έναν τρόπο ώστε να κατανέμονται δίκαια και ορθά οι πόροι στις επιμέρους παρεμβάσεις υγείας έτσι ώστε να τηρούνται δύο συγκεκριμένες συνθήκες: η οικονομική αποδοτικότητα και η κοινωνική δικαιοσύνη. Ο μηχανισμός και το πλέον κατάλληλο εργαλείο που μπορεί να δώσει τη λύση στο παραπάνω πρόβλημα είναι η **οικονομική αξιολόγηση**.

Οι Drummond *et al.* ήδη από το 1987 έδωσαν τον ορισμό του συγκεκριμένου εργαλείου. Οικονομική αξιολόγηση επομένως ορίζεται η «*συγκριτική ανάλυση εναλλακτικών στρατηγικών και παρεμβάσεων υγείας που κρίνονται ως προς το κόστος και το αποτέλεσμα τους*». Ο Robinson (1993) περιέγραψε με έναν πιο απλό τρόπο την

οικονομική αξιολόγηση: *«Είναι μία τεχνική που αναπτύχθηκε από τους οικονομολόγους ώστε να βοηθήσει στις επιλογές που πρέπει να γίνουν μεταξύ διαφορετικών μορφών δράσης. Στην ουσία κάθε επιλογή είναι μια ζυγαριά όπου από τη μία είναι τα πλεονεκτήματα-οφέλη και από την άλλη τα μειονεκτήματα-κόστη».*

Το συγκεκριμένο εργαλείο χρησιμοποιεί μεθόδους που εξετάζουν είτε μία είτε παραπάνω υγειονομικές παρεμβάσεις για να εκτιμηθεί το κόστος και το όφελος τους έτσι ώστε να διαπιστωθεί αν αυτές είναι οικονομικά αποδοτικές λειτουργώντας υπό το πρίσμα των βασικών της αρχών: της επάρκειας, της αποτελεσματικότητας, της αποδοτικότητας, της αποδοχής, της ισότητας και δικαιοσύνης. Κατά την διαδικασία της οικονομικής αξιολόγησης λαμβάνονται υπόψιν τα κριτήρια της οικονομικής αποδοτικότητας και της κοινωνικής διάστασης κάθε παρέμβασης υγείας. Η *οικονομική αποδοτικότητα* διακρίνεται σε τεχνική, όπου συγκρίνονται οι διαφορετικοί τρόποι παραγωγής ενός αποτελέσματος χωρίς να εξετάζεται κάποια άλλη χρήση των πόρων και της κατανομής αποδοτικότητας όπου αποσκοπεί στην σωστή κατανομή των πόρων ανάμεσα στις διαφορετικές παρεμβάσεις. Η *κοινωνική διάσταση* αφορά την ισότιμη κατανομή των βελτιώσεων που προκύπτουν από τις νέες παρεμβάσεις σε όλο το εύρος του πληθυσμού. Το κριτήριο αυτό προϋποθέτει την ισότητα στην δαπάνη, στην πρόσβαση, στην χρήση και το αποτέλεσμα.

Συνήθως τα εργαλεία οικονομικής αξιολόγησης είναι: ανάλυση κόστους-αποτελέσματος, ανάλυση κόστους-χρησιμότητας, ανάλυση κόστους-οφέλους, ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους.

### **3.1.1 Μέθοδοι οικονομικής αξιολόγησης υπηρεσιών υγείας.**

Όπως αναφέρθηκε, οι μέθοδοι οικονομικής αξιολόγησης αποτελούν τα εργαλεία και τις τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την πραγματοποίηση της ανάλυσης. Οι αναλύσεις αυτές συγκρίνουν τις εισροές με τα αποτελέσματα και διαφέρουν ως προς τον τρόπο την τεχνική που χρησιμοποιούν και τις εκροές, έχοντας η κάθε μία ξεχωριστά μειονεκτήματα και πλεονεκτήματα που πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν αναλόγως των απαιτήσεων της εκάστοτε ανάλυσης. Οι μέθοδοι διακρίνονται σε (Πολύζος, 2014):



- *Ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους (cost minimization analysis):*

Η συγκεκριμένη τεχνική χρησιμοποιείται όταν δύο διαφορετικές παρεμβάσεις εξετάζονται αποκλειστικά από άποψη κόστους, εφόσον δεν διαφοροποιούνται ως προς το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Το κόστος είναι ο αποφασιστικός παράγοντας καθώς σκοπός είναι να επιλεγθεί η παρέμβαση με το μικρότερο δυνατό. Είναι αναγκαίο να τονιστεί πως η συγκεκριμένη μέθοδος πρέπει να χρησιμοποιείται όταν οι συγκρινόμενες παρεμβάσεις έχουν ίδιο ή παρόμοιο αποτέλεσμα καθώς σε κάθε άλλη περίπτωση τα συμπεράσματα που θα προκύψουν θα είναι εσφαλμένα και παραπλανητικά.

- *Ανάλυση κόστους-αποτελέσματος (cost effectiveness analysis):*

Η συγκεκριμένη ανάλυση αποτελεί μία από τις πλέον συνηθισμένες τεχνικές οικονομικής αξιολόγησης. Η ιδιαιτερότητα της έγκειται στο γεγονός πως οι εισροές και οι εκροές μετρούνται σε διαφορετικού είδους μονάδες καθιστώντας την τεχνική ιδιαίτερη. Συγκεκριμένα οι εισροές υπολογίζονται με χρηματικές μονάδες ενώ το αποτέλεσμα σε κλινικούς ή φυσικούς όρους (π.χ. περιστατικά καρκίνου που αποφεύχθηκαν, ζωές που σώθηκαν, χρόνια ζωής που εξασφαλίσθηκαν κ.α). Η συγκεκριμένη ανάλυση αποσκοπεί στην εύρεση της εναλλακτικής θεραπευτικής παρέμβασης που προσδίδει περισσότερα έτη ζωής για κάθε χρηματική μονάδα σε σχέση με την υπάρχουσα ιατρική πράξη. Δεν αναζητείται λοιπόν η οικονομικότερη επιλογή αλλά εκείνη που δίνει το καλύτερο αποτέλεσμα χρησιμοποιώντας τους λιγότερο δυνατόν οικονομικούς πόρους.

- *Ανάλυση κόστους χρησιμότητας (cost utility analysis):*

Πρόκειται για έναν τρόπο ανάλυσης και μία τεχνική παρόμοια με την ανάλυση κόστους αποτελέσματος. Η διαφορά τους εντοπίζεται στο γεγονός πως η συγκεκριμένη μέθοδος οικονομικής αξιολόγησης μετρά τις εκροές

αναφορικά με την ποιότητα ή την χρησιμότητά τους. Οι εισροές μετρούνται σε χρήμα ενώ τα οφέλη σε ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής, τα Qaly's (quality adjusted life years). Το Qaly αποτελεί επί της ουσίας εργαλείο μέτρησης των καταστάσεων υγείας, μπορεί να λάβει τιμές από το 0 μέχρι το 1, που αποτελούν συχνά τα δύο άκρα (0=θάνατος, 1= άριστο επίπεδο υγείας). Το συνηθέστερο εργαλείο που χρησιμοποιείται στην συγκεκριμένη ανάλυση είναι το ερωτηματολόγιο EuroQol-5D.

By placing a tick in one box in each group below, please indicate which statements best describe your own health state today.

<b>Mobility</b>	
I have no problems in walking about	<input type="checkbox"/>
I have some problems in walking about	<input type="checkbox"/>
I am confined to bed	<input type="checkbox"/>
<b>Self-Care</b>	
I have no problems with self-care	<input type="checkbox"/>
I have some problems washing or dressing myself	<input type="checkbox"/>
I am unable to wash or dress myself	<input type="checkbox"/>
<b>Usual Activities (e.g. work, study, housework, family or leisure activities)</b>	
I have no problems with performing my usual activities	<input type="checkbox"/>
I have some problems with performing my usual activities	<input type="checkbox"/>
I am unable to perform my usual activities	<input type="checkbox"/>
<b>Pain/Discomfort</b>	
I have no pain or discomfort	<input type="checkbox"/>
I have moderate pain or discomfort	<input type="checkbox"/>
I have extreme pain or discomfort	<input type="checkbox"/>
<b>Anxiety/Depression</b>	
I am not anxious or depressed	<input type="checkbox"/>
I am moderately anxious or depressed	<input type="checkbox"/>
I am extremely anxious or depressed	<input type="checkbox"/>

Πηγή: [https://www.injuryjournal.com/article/S0020-1383\(08\)00165-4/fulltext](https://www.injuryjournal.com/article/S0020-1383(08)00165-4/fulltext)

### Εικόνα 3.1: Παράδειγμα ερωτηματολογίου EuroQol-5D

- *Ανάλυση κόστους-οφέλους (cost benefit analysis):*

Στην προκειμένη περίπτωση τόσο οι εισροές όσο και οι εκροές υπολογίζονται σε χρηματικές μονάδες μέσω ενός δείκτη κόστους-οφέλους που υπολογίζει ένα οικονομικό κέρδος ή μια οικονομική απώλεια. Η παρέμβαση ελέγχεται με σκοπό να διαπιστωθεί αν αξίζει τον κόπο από οικονομική άποψη.

- *Ανάλυση του κόστους ασθένειας (cost of illness):*

Η συγκεκριμένη μέθοδος υπολογίζει της οικονομικές επιπτώσεις της εξεταζόμενης νόσου.

### 3.1.2 Σημαντικοί όροι οικονομικής αξιολόγησης

Κατά την μελέτη των μεθόδων οικονομικής αξιολόγησης παρατηρούνται διάφοροι ορισμοί. Ορισμένοι από αυτούς είναι:

- Η έννοια του κόστους :  
Κατά τη διάρκεια πραγματοποίησης των μελετών της οικονομικής αξιολόγησης είναι αναγκαίος ο καθορισμός του κόστους. Η συγκεκριμένη έννοια διακρίνεται σε τέσσερις κύριες κατηγορίες: το άμεσο ιατρικό κόστος, το έμμεσο μη ιατρικό κόστος το έμμεσο και το αόρατο κόστος όπως παρουσιάζεται και στον πίνακα 3.1 (Van Damme *et al.*, 1996).
  - Το *άμεσο ιατρικό κόστος* περιλαμβάνει τις δαπάνες εκείνες που σχετίζονται με την ασθένεια όπως οι θεραπευτικές αγωγές, οι εξετάσεις και οι ιατρικές υπηρεσίες που λαμβάνει ο ασθενής.
  - Το *άμεσο μη ιατρικό κόστος* περιλαμβάνει τις δαπάνες που σχετίζονται με το κόστος που αφορά τον ασθενή και τους οικείους του όπως τα έξοδα μεταφοράς από και προς το νοσοκομείο.
  - Το *έμμεσο κόστος* σχετίζεται με τον χρόνο της ανάρρωσης του ασθενούς, την απώλεια παραγωγικότητας και αναφέρεται ουσιαστικά στην αξία αγαθών και υπηρεσιών που δεν θα είναι σε θέση να παράγει ο ασθενής εξαιτίας της ασθένειάς του. Ακόμα συγκαταλέγεται και η απώλεια παραγωγικότητας των οικείων του κατά το χρονικό διάστημα φροντίδας του αρρώστου.
  - Το *αόρατο κόστος* αφορά το ψυχολογικό κυρίως κόστος και σχετίζεται με την ποιότητα ζωής. Πρόκειται ουσιαστικά για τα κοινωνικοοικονομικά προβλήματα που θα αντιμετωπίσει ο ασθενής και την γενικότερη υποβάθμιση της ποιότητας ζωής του.

Direct Costs		Indirect Costs	Intangible Costs
Άμεσο ιατρικό κόστος	Άμεσο μη ιατρικό κόστος	Έμμεσο κόστος	Αόρατο κόστος
Αρχικό φάρμακο, συν-χορηγούμενα φάρμακα και αναλώσιμα	Μετακίνηση του ασθενούς από και προς νοσοκομεία, κλινικές και ιατρεία	Απώλεια ή μείωση εισοδήματος οφειλόμενη σε πρόσκαιρη, μερική ή μόνιμη ανικανότητα προς εργασία	Υποβάθμιση ποιότητας ζωής
Εργαστηριακές και διαγνωστικές εξετάσεις	Μετακίνηση και διαμονή μελών της οικογένειας	Απώλεια εισοδήματος και μείωση παραγωγικότητας μελών της οικογένειας για τη φροντίδα κατ' οίκον του ασθενούς	Κοινωνικά και επαγγελματικά προβλήματα
Διαχείριση επιπλοκών θεραπειάς	Οικιακή βοήθεια και νοσηλευτική φροντίδα	Απώλεια και μείωση της παραγωγικότητας εργαζομένων και της παραγωγής των εργοδοτών και της κοινωνίας	Δυσχερείς ψυχοκοινωνικές συνθήκες
Χρόνος ιατρικού προσωπικού και άλλων επαγγελματιών υγείας	Ίδιες πληρωμές από τον ασθενή για συσκευές		Διαταραχή οικογενειακής συνοχής
Διαμονή και εξυπηρέτηση			

Πηγή: Εθνική σχολή δημόσιας υγείας. <https://slideplayer.gr/slide/2008292/>

### Πίνακας 3.1: Η κατηγοριοποίηση τους κόστους στην οικονομική αξιολόγηση

- Η προοπτική της ανάλυσης:

Ο συγκεκριμένος όρος αφορά την οπτική από την οποία γίνεται η οικονομική αξιολόγηση. Είναι πολύ σημαντικό στις μελέτες οικονομικής αξιολόγησης να καθορίζεται εξ αρχής αν πραγματοποιούνται από την οπτική του νοσοκομείου ή του ασφαλιστικού φορέα, του κράτους, του κοινωνικού συνόλου έτσι ώστε να επιλεγθούν τα κόστη που θα συμπεριληφθούν στην μελέτη (Robinson *et al.*, 1993). Η προοπτική της ανάλυσης συνήθως εξαρτάται από την σκοπιμότητα της εκάστοτε έρευνας (Τσιάντου *et al.*, 2008). Όπως μπορεί να γίνει κατανοητό διαφέρει από οπτική σε οπτική καθώς μία παρέμβαση που μπορεί να χαρακτηριστεί οικονομικά αποδοτική για την κοινωνία, να μην χαρακτηρίζεται το ίδιο και για το κράτος ή τον πάροχο των υπηρεσιών.

#### 3.1.3 Η μέθοδος κόστους-αποτελέσματος (cost effectiveness analysis CEA):

Η μέθοδος κόστους αποτελεσματικότητας αποτελεί μία τεχνική οικονομικής αξιολόγησης που χρησιμοποιείται στα οικονομικά της υγείας για να εξετάσει κατά πόσο το υγειονομικό όφελος μίας νέα παρέμβασης υγείας αξίζει το οικονομικό κόστος (Diez *et al.*, 2020). Αποσκοπεί στις παρεμβάσεις εκείνες που παρουσιάζουν συγκριτικά θετικό νομισματικό όφελος. Η επιλογή της συγκεκριμένης μεθόδου προκρίνεται όταν τα αποτελέσματα μεταξύ δύο συγκρινόμενων θεραπειών δεν είναι ίσα και πραγματοποιείται έλεγχος του κόστους. Οι εισροές μετρούνται σε χρηματικές μονάδες ενώ οι εκροές σε φυσικές μονάδες όπως είναι τα κερδισμένα έτη ζωής . Το πλέον κατάλληλο εργαλείο στη συγκεκριμένη ανάλυση για τον υπολογισμό του συγκριτικού οφέλους είναι *αυξητικός λόγος κόστους αποτελεσματικότητας (I.C.E.R Incremental cost-effectiveness ratio)*.

- *Αυξητικός λόγος κόστους αποτελεσματικότητας*

Ο ICER χρησιμοποιείται στην ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας και είναι ένα εργαλείο που υπολογίζει την αποτελεσματικότητα μιας νέας παρέμβασης. Ορίζεται ως το πηλίκο της διαφοράς του κόστους μεταξύ δύο εναλλακτικών παρεμβάσεων με τη διαφορά στην αποτελεσματικότητα τους. Αντικατοπτρίζει το μέσο αυξητικό κόστος ανά μονάδα αποτελέσματος (€/QALY).

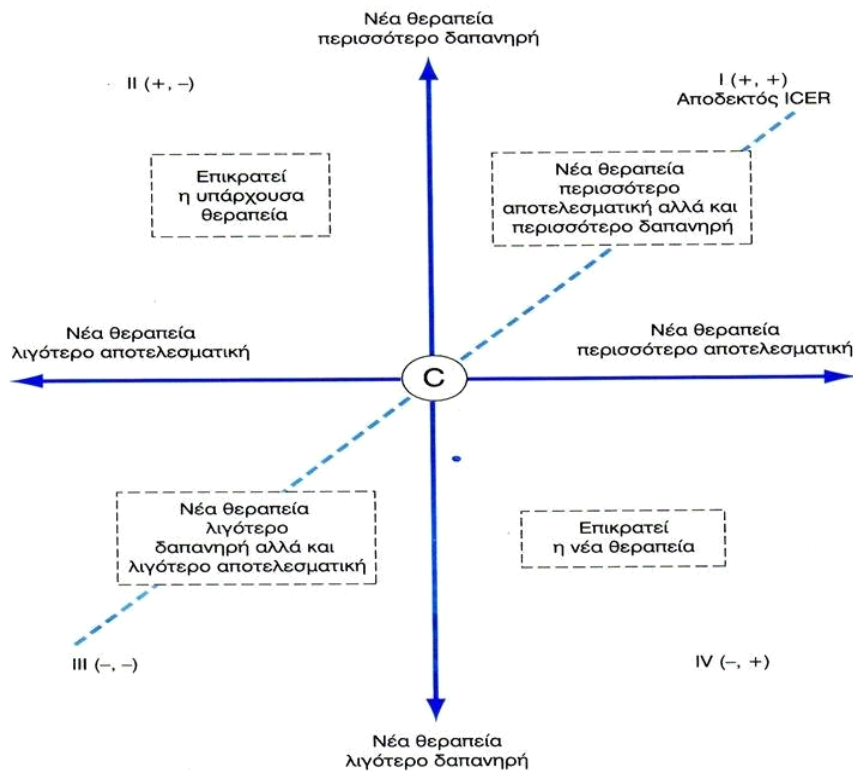
$$ICER = (C1 - C0) / (E1 - E0)$$

Όπου C1 και E1 είναι το κόστος και το όφελος της νέας εξεταζόμενης παρέμβασης ενώ C0 και E0 είναι το κόστος της υπάρχουσας ιατρικής πρακτικής.

Ο λόγος της διαφοράς λοιπόν αποτελεί το κριτήριο αποδοχής ή απόρριψης μιας εναλλακτικής παρέμβασης.

- *Αποδοχή η απόρριψη εναλλακτικής παρέμβασης*

Η αποδοχή ή όχι της νέας παρέμβασης εξαρτάται από τις τέσσερις εναλλακτικές συνθήκες που παρουσιάζονται και στην εικόνα 3.1



Πηγή: <https://slideplayer.gr/slide/11196918/>

**Διάγραμμα 3.1: Διάγραμμα κόστους -αποτελεσματικότητας**

Στο διάγραμμα 3.1 ο κάθετος άξονας απεικονίζει τη διαφορά του κόστους ενώ οριζόντιος άξονας την διαφορά της αποτελεσματικότητας ανάμεσα στις δύο παρεμβάσεις.

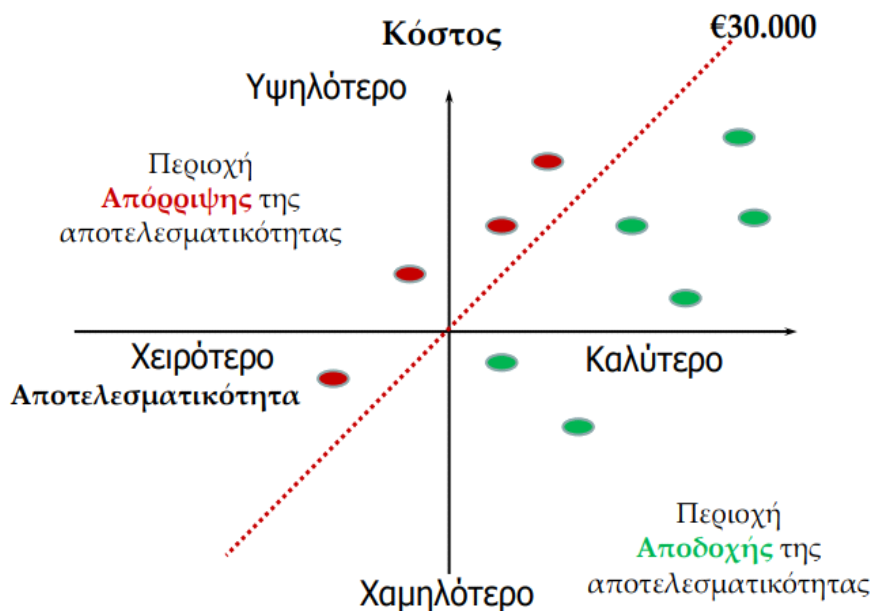
Στο τεταρτημόριο II επικρατεί η υπάρχουσα θεραπεία καθώς η νέα είναι λιγότερο αποτελεσματική και πιο δαπανηρή.

Στο τεταρτημόριο III η νέα θεραπεία είναι μεν λιγότερο δαπανηρή αλλά και λιγότερο αποτελεσματική.

Στο τεταρτημόριο I η νέα θεραπεία παρουσιάζεται ως περισσότερο αποτελεσματική αλλά το κόστος της είναι αυξημένο σε σχέση με την υπάρχουσα πρακτική.

Η νέα παρέμβαση γίνεται αποδεκτή στο τεταρτημόριο IV όπου η αποτελεσματικότητά της είναι μεγαλύτερη από την υπάρχουσα θεραπεία ενώ το κόστος της ταυτόχρονα μικρότερο από αυτό της εφαρμοζόμενης τακτικής.

Σύμφωνα με το διάγραμμα 3.2 η νέα παρέμβαση γίνεται αποδεκτή όταν το πηλίκιο δεν ξεπερνάει ένα συγκεκριμένο προκαθορισμένο ποσό ανά μονάδα αποτελέσματος, 30.000€ στη συγκεκριμένη περίπτωση.



Πηγή: <http://www.epemy.gr/assets/files/synedria/4o-Presentations/A.Reumatologia/1.Paraskevis/C.Frontistiria/A/M.Papoutsaki.pdf>

**Διάγραμμα 3.2: Σχηματική απεικόνιση του οριακού λόγου κόστους αποτελεσματικότητας.**

Η προθυμία πληρωμής για ένα επιπλέον έτος ζωής (Willingness To Pay W.T.P. όπως αναφέρεται στα οικονομικά της υγείας) αποτελεί το μέτρο αποδοχής του ICER. Οποιαδήποτε τιμή του ICER μεγαλύτερη από το WTP ενός συστήματος υγείας απορρίπτεται ενώ οποιαδήποτε μικρότερο θεωρείται οικονομικά αποδοτική και γίνεται αποδεκτή. Η Επιτροπή Μακροοικονομικών Και Υγείας του Π.Ο.Υ πρότεινε η τιμή αυτή να χαρακτηρίζεται καλή όταν είναι μικρότερη από το τριπλάσιο του κατά κεφαλήν ΑΕΠ ενώ όταν είναι μικρότερη από το κατά κεφαλήν ΑΕΠ να θεωρείται ιδιαίτερα καλή (Καϊτελίδου *et al.*, 2008). Ενδεικτικά αναφέρεται πως στο Ηνωμένο Βασίλειο η τιμή αυτή κυμαίνεται από 20.000-30.000£ δηλαδή 23.000-35.000€ ενώ στις Η.Π.Α από 50.000-100.000\$ δηλαδή από 41.000-83.000€ (Shiroiwa *et al.*, 2010). Όπως γίνεται κατανοητό οποιαδήποτε τιμή του ICER χαμηλότερη από

αυτά τα ποσά είναι ιδιαίτερα σημαντική και πρέπει να ληφθεί υπόψιν από την πολιτική υγείας κάθε χώρας, ενώ τιμές μεγαλύτερες πρέπει να ελέγχονται κατά πόσο είναι οικονομικά αποδοτικές.

- Μονάδες αποτελέσματος

Ο δείκτης ICER υπολογίζει το μέσο αυξητικό κόστος ανά μονάδα αποτελέσματος. Ως μονάδες αποτελέσματος χαρακτηρίζονται οι φυσικές μονάδες που χρησιμοποιούνται στις αναλύσεις και θεωρούνται οι καταλληλότερες για την εκάστοτε έρευνα. Στις περιπτώσεις των μελετών κόστους-αποτελέσματος επιλέγονται κατά κύριο λόγο τα Qaly's (quality-adjusted life years), τα Daly's (disabled adjusted life years) ή τα Lys gained (life years gained).

- Quality-adjusted life years (Qaly's)

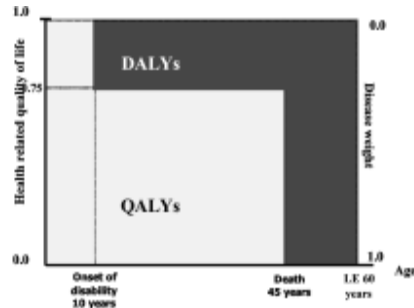
Τα ποιοτικώς προσαρμοσμένα έτη ζωής αποτελούν μία φυσική μονάδα μέτρησης του αποτελέσματος στις αναλύσεις οικονομικής αξιολόγησης. Τα Qaly's υπολογίζουν το αποτέλεσμα μιας ιατρικής πράξης σχετικά με το όφελος επιβίωσης και την διαφοροποίηση στη ποιότητα ζωής πριν και μετά την ιατρική παρέμβαση. Η συγκεκριμένη μονάδα αποτελέσματος συνδυάζει ποσοτικές και ποιοτικές παραμέτρους των αποτελεσμάτων καθώς υπολογίζεται τόσο η ποιότητα ζωής τους ασθενούς αλλά και η χρονική της επέκταση. Αυτό αποτελεί και το ξεχωριστό πλεονέκτημα των Qaly's καθώς έχουν την δυνατότητα σύνοψης των δύο αυτών στοιχείων σε μία μονάδα μέτρησης. Όπως αναφέραμε και προηγουμένως το εργαλείο για την μέτρηση των QALYs είναι ερωτηματολόγια όπως το EuroQol-5D.

- Disability-adjusted life years (Daly's)

Τα έτη ζωής προσαρμοσμένα σε αναπηρία αποτελούν μια διαφορετική μονάδα μέτρησης του αποτελέσματος. Υπολογίζουν τα χρόνια ζωής που χάθηκαν λόγω θανάτου και των ετών ζωής που βίωσε ο ασθενής στην νόσο ή την αναπηρία. Η κλίμακα που χρησιμοποιείται στη συγκεκριμένη μονάδα αποτελέσματος μπορεί να λάβει τιμές από το 0-1 όπου 0 είναι η τέλεια υγεία και 1 είναι ο θάνατος. Όπως φαίνεται και



στο διάγραμμα 3.3 τα Daly's μπορούν επί της ουσίας να θεωρηθούν ως τα αντίστροφα Qaly's με τα πρώτα να λογίζονται ως τα αποτελέσματα που πρέπει να αποφευχθούν (Robberstad, 2005).



Πηγή: Norsk Epidemiologi 2005; 15 (2): 183-191

### Διάγραμμα 3.3: Η διαγραμματική σχέση QALYs και DALYs

- Life years gained (LYs gained)

Τα κερδισμένα έτη ζωής αποτελούν έναν ιδιαίτερο τρόπο μέτρησης της θνησιμότητας που χρησιμοποιείται στις μελέτες κόστους αποτελεσματικότητας. Συνηθίζεται κυρίως σε μελέτες που αφορούν νόσους και περιστατικά μικρότερων ηλικιακών ομάδων υπολογίζοντας το προσδόκιμο ζωής από κάθε θάνατο που αποφεύχθηκε (Robberstad, 2005). Το πλεονέκτημα των LYs είναι πως πρόκειται για έναν απλό τρόπο μελέτης των αποτελεσμάτων μιας παρέμβασης καθώς εξετάζεται απλώς και μόνο ο χρόνος επιβίωσης του ασθενούς σε σχέση με την παρέμβαση υγείας. Ωστόσο, η κριτική στη συγκεκριμένη μέθοδο πηγάζει από το γεγονός πως με τον όρο υγεία δε μπορούμε να θεωρούμε μόνο την επιμήκυνση του προσδόκιμου ζωής. Η μέθοδος αγνοεί ουσιαστικά την ποιότητα της ζωής κατά τα έτη που κερδήθηκαν, την απουσία χρόνιου πόνου, την ικανότητα μετακίνησης κ.λ.π. Έτσι η μέθοδος δεν μπορεί επί της ουσίας να χρησιμοποιηθεί σε χρόνιες νόσους που μπορεί να έχουν μεγάλα ποσοστά επιβίωσης αλλά χαρακτηρίζονται από ταλαιπωρία του ασθενούς (Robberstad, 2005).

Η επιλογή λοιπόν της εκάστοτε μονάδας αποτελέσματος εξαρτάται από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε μελέτης, το διαφορετικό ζητούμενο και τον τρόπο πραγματοποίησής της.

### **3.2. Ανασκόπηση μελετών κόστους αποτελέσματος προφυλακτικού εμβολιασμού κατά του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.**

Η είσοδος του προφυλακτικού εμβολιασμού κατά του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας αποτέλεσε τομή στην προσπάθεια περιορισμού της επίπτωσης του συγκεκριμένου γυναικολογικού καρκίνου. Τα διάφορα συστήματα υγείας έπρεπε να αποφασίσουν αν και με ποιες προϋποθέσεις θα συμπεριλάμβαναν τη νέα παρέμβαση στα εθνικά προγράμματα εμβολιασμού. Μια σειρά μελετών πραγματοποιήθηκαν διαχρονικά από διάφορους ερευνητές, φορείς και ιδρύματα με σκοπό να εξετάσουν κατά πόσο το τετραδύναμο και διδύναμο αρχικά, αλλά και το εννιαδύναμο στην πορεία εμβόλιο, πέρα από την διαφανόμενη αποτελεσματικότητα τους μπορούν να χαρακτηριστούν και οικονομικά αποδοτικά και αποτελεσματικά. Η οικονομική αξιολόγηση αποτέλεσε το εργαλείο στις συγκεκριμένες έρευνες, μέσω και μελετών κόστους αποτελέσματος, που θέλησαν να εξετάσουν κατά πόσο ο συνδυασμός εμβολιασμού και προληπτικού ελέγχου υπερέχει και μπορεί να είναι πιο αποδοτικός από τον απλό προληπτικό έλεγχο. Τα δεδομένα και τα αποτελέσματα πηγάζουν κυρίως από διεθνής μελέτες καθώς το ζήτημα εξετάστηκε σε μεγάλο βαθμό στα διεθνή συστήματα υγείας. Ορισμένες τέτοιες μελέτες θα παρουσιαστούν παρακάτω.

- Στην Ελλάδα δεν έχουν εκπονηθεί πολλές τέτοιες έρευνες καθώς υπάρχει απουσία επίσημων καταχωρημένων δεδομένων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Οι Ροβίθης *et al.*, 2010 επιχείρησαν μία από τις πρώτες και λίγες αναλύσεις κόστους αποτελεσματικότητας του προφυλακτικού εμβολιασμού στο ελληνικό πεδίο, από την οπτική του φορέα που πληρώνει για τις υπηρεσίες. Στο πλαίσιο της ερευνητικής εργασίας που δημοσιεύτηκε στα Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής διερεύνησαν τον καθορισμό της σχέσης κόστους αποτελεσματικότητας προληπτικού ελέγχου και προφυλακτικού εμβολιασμού έναντι του απλού προληπτικού ελέγχου σε γυναίκες 12 ετών. Χρησιμοποιώντας ένα στατιστικό μοντέλο Markov, έτσι ώστε να μπορέσουν να υπολογιστούν μακροπρόθεσμα το κόστος και τα αποτελέσματα του εμβολίου, ο δείκτης ICER έλαβε την τιμή 19.012€/QALY που σύμφωνα με τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν σε προηγούμενη ενότητα είναι ένα ποσό ικανοποιητικό πολύ κάτω από το ευρωπαϊκό WTP 50.000€/Qaly. Οι αναλύσεις ευαισθησίας που πραγματοποιήθηκαν δεν ξεπέρασαν στην συντριπτική πλειοψηφία το

τελευταίο ευρωπαϊκό όριο, γεγονός που κατέστησε την μελέτη ιδιαίτερα σημαντική για τους αρμόδιους της λήψης των αποφάσεων. Αξιοσημείωτο είναι να αναφερθεί πως η ανάλυση σε ιατρικό επίπεδο έδειξε πως ο εμβολιασμός των Ελληνίδων 12 ετών μπορεί να προλάβει 412 περιστατικά καρκίνου και να αποτρέψει 95 θανάτους. Το συμπέρασμα λοιπόν της έρευνας είναι πως ο συνδυασμός εμβολιασμού και προληπτικού ελέγχου χαρακτηρίζεται οικονομικά αποδοτικός καθώς όχι μόνο θα μειώσει την επίπτωση της νόσου αλλά και θα αποτρέψει περιστατικά που στο μέλλον η αντιμετώπιση τους θα ήταν ιδιαίτερα κοστοβόρα.

- Στην ανασκόπηση τους για περιοδικό «Πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας», οι Καϊτελίδου *et al.*, 2008 παρουσίασαν έναν συγκριτικό πίνακα (Πίνακας 3.2) με τέσσερις δημοσιευμένες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στις Η.Π.Α, όπου βάση κάποιων συγκεκριμένων σεναρίων (έτος εμβολιασμού τα 12 έτη, screening κάθε 2 έτη, κόστος εμβολιασμού 200-377\$, αποτελεσματικότητα που κυμαινόταν σε υψηλά επίπεδα από 75-90%) υπολογίστηκε πως το κόστος ανά QALY κυμαίνεται στα 14,500\$-44,900 \$. Και οι τέσσερις αυτές αναλύσεις έδειξαν μία πολύ καλή σχέση κόστους αποτελεσματικότητας εμβολιασμού και προληπτικού ελέγχου σε σύγκριση με τον απλό προληπτικό έλεγχο.

	Kulasingam (2003)	Sanders (2003)	Goldie 2004	Taira 2004
Ηλικία εμβολιασμού	12	12	12	12
Ιδανική αποτελεσματικότητα του εμβολίου (efficacy)	90	75	90	90
Κόστος εμβολίου	\$200	\$300 (+\$ 100 booster)	\$377	\$300 (+\$ 100 booster)
Συχνότητα Screening & Ηλικία έναρξης	2 έτη, 24 ετών	2 έτη, 20	68% ετήσιο 28% >2 έτη 5% OXI	2 έτη (71%), 24
Κόστος/QALY*	\$ 44,889	\$ 22,755	\$ 24,300	\$ 14,583

\*Κόστος/κεροδισμένο έτος ζωής. – Κατά κεφαλήν ΑΕΠ (ΗΠΑ): \$ 39,772 (2004)

Πηγή: Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας, Τόμος 20, Τεύχος 1, 19-25, 2008

**Πίνακας 3.2: Μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας προφυλακτικού εμβολιασμού κατά του HPV στις Η.Π.Α.**

Στην ανασκόπηση της Καϊτελίδου *et al.*, 2008 συμπεριελήφθησαν επίσης και οι αναλύσεις ευαισθησίας. Συγκεκριμένα για την πρώτη μελέτη του Kulasingam *et al.*, 2003 τέθηκαν υπό εξέταση σενάρια που αφορούσαν την

διαφοροποίηση στο κόστος και την περίοδο δράσης του εμβολίου. Αυτές λοιπόν οι αναλύσεις έδειξαν πως όσο αυξάνεται η τιμή του σκευάσματος τόσο ελαττώνεται η περίοδος αποτελεσματικότητας του και αυξάνεται συνεπώς ο λόγος κόστους αποτελεσματικότητας. Επικράτησε έτσι το συμπέρασμα πως μία ικανοποιητική τιμή για την παραπάνω σχέση είναι τα 400\$ όπου παρέχουν δέκα χρόνια εμβολιαστικής δράσης.

Στη δημοσίευση η Καϊτελίδου *et al.*, 2008 αναφέρει τα αποτελέσματα μελέτης που πραγματοποιήθηκε στο Stanford School of Medicine το 2004 όπου με τη χρήση ενός δυναμικού μοντέλου ανάλυσης υπολογίστηκε ένα κόστος 14.500€/QALY. Το ενδιαφέρον της συγκεκριμένης μελέτης εντοπίζεται στο γεγονός πως αν το εμβολιαστικό πρόγραμμα επεκταθεί και στον αντρικό πληθυσμό το κόστος εκτοξεύεται στα 440.000€/QALY καθιστώντας την παρέμβαση μη αποδοτική σε δεδομένα κόστους αποτελεσματικότητας. Ωστόσο τα επόμενα χρόνια το θέμα μονοπώλησε το ενδιαφέρον μελετητών όπου χρησιμοποιώντας διαφορετικά σενάρια βάσης εντόπισαν μία καλή σχέση κόστους αποτελεσματικότητας, οδηγώντας εξελιγμένα συστήματα υγείας όπως της Αυστραλίας να ακολουθήσουν πολιτικές μαζικού εμβολιασμού αγοριών και κοριτσιών στα σχολεία μέχρι την ηλικία των 13 ετών.

- Σε ερευνητικό άρθρο τους, ο MO *et al.*, 2017 παρουσίασαν στην Κίνα μία μελέτη κόστους αποτελεσματικότητας για τα τρία διαφορετικά εμβόλια που κυκλοφορούν στην χώρα, συγκρινόμενα με τρεις διαφορετικές μεθόδους screening, τον συνδυασμό κυτταρολογίας υγρής φάσης με HPV-DNA test, τον συνδυασμό τεστ Παπανικολάου και HPV-DNA test και τον οπτικό έλεγχο με την χρήση οξικού οξέος. Για την πραγματοποίηση της ανάλυσης χρησιμοποιήθηκε ένα στατιστικό μοντέλο Markov, από την οπτική του κοινωνικού συνόλου, σε πληθυσμό 100.000 κοριτσιών από την ηλικία των 12 ετών, που δεν είχαν ξεκινήσει την σεξουαλική τους ζωή και επομένως δε νοσούσαν από HPV, με σκοπό να υπολογιστεί με τη μεγαλύτερη δυνατή ακρίβεια η φυσική εξέλιξη της νόσου. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν διαφορετικά νούμερα ανάμεσα στο διδύναμο εμβόλιο με το τετραδύναμο και το εννιαδύναμο. Συγκεκριμένα οι στρατηγικές που χρησιμοποιούσαν το διδύναμο εμβόλιο παρουσίασαν αποτελέσματα μη οικονομικά

αποτελεσματικά είτε αυτό αφορούσε την μεμονωμένη εμβολιαστική πράξη είτε το εμβόλιο εντασσόταν σε ένα γενικότερο πρόγραμμα screening. Σε όλα τα σενάρια που παρουσιάστηκαν το εμβόλιο Cervarix παρουσίαζε αποτελέσματα αυξημένου κόστους και μειωμένης αποτελεσματικότητας. Αντίθετα οι στρατηγικές που περιλάμβαναν το Gardasil και το Gardasil9 παρουσίαζαν δείκτες ICER μικρότερους από το κατά κεφαλήν Α.Ε.Π της χώρας, δηλαδή 7.960\$ και κρίνονταν ικανοποιητικές και οικονομικά αποτελεσματικές, δείχνοντας πως μπορούν να επιφέρουν πολύ σημαντικά αποτελέσματα από τις απλές μεθόδους πληθυσμιακού ελέγχου. Συγκεκριμένα ο δείκτης για το τετραδύναμο εμβόλιο έλαβε την τιμή 5400 \$/QALY και 5434 \$/QALY για το εννιαδύναμο. Ιδιαίτερα, η στρατηγική που περιλάμβανε το νεότερο εμβόλιο Gardasil9 σε συνδυασμό με την κυτταρολογία υγρής φάσης και το HPV-DNA test έδειξε πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα και κρίθηκε ως πλέον κατάλληλη, παρουσιάζοντας στοιχεία που δείχνουν πως μπορεί να μειώσει την επίπτωση του συγκεκριμένου καρκίνου έως και 34,9% και των θανάτων εξαιτίας αυτού σε ποσοστό 35.95%. Ο συνδυασμός εμβολιασμού και προληπτικού ελέγχου σύμφωνα με το συμπέρασμα της έρευνας αποδεικνύεται ότι είναι το κλειδί και ο βέλτιστος τρόπος μείωσης της νόσου.

- Στην Ιαπωνία μελέτη των Konno *et al.*, 2018, υπολόγισε έναν δείκτη ICER ¥1.8 million/QALY για τον συνδυασμό εμβολιασμού και προληπτικού ελέγχου σε κορίτσια από 12 ετών συγκριτικά με τον απλό προληπτικό έλεγχο. Ο δείκτης κόστους αποτελεσματικότητας παρέμεινε κάτω από το επιθυμητό όριο και υπολογίστηκε ¥2.8 million//QALY ,ακόμα και όταν μελετήθηκε πιθανώς εμβολιασμός όλων των γυναικών 10-45 ετών, δείχνοντας πως αυτή συνδυαστική στρατηγική είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική και αποδοτική. Η μελέτη χρησιμοποίησε ένα μαρκοβιανό μοντέλο, από την οπτική του φορέα παροχής των υπηρεσιών, ενώ στην ανάλυση ευαισθησίας ελέγχθηκαν κυρίως οι αλλαγές που θα προέκυπταν από την διαφορετική ηλικία του εμβολιασμού, το ποσοστό της πληθυσμιακής κάλυψης κ.α. Το συμπέρασμα συνοψίστηκε στο γεγονός πως ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας μπορεί σε μεγάλο ποσοστό να

περιοριστεί με τη χρήση των εμβολίων, με έναν τρόπο ιδιαίτερα οικονομικά αποτελεσματικό.

- Ακόμα μια Ασιατική μελέτη έρχεται από την Ινδία αυτήν την φορά από τον Chauhan *et al.*, το 2020. Η μελέτη επιχείρησε να υπολογίσει τον δείκτη κόστους αποτελεσματικότητας της εμβολιαστικής παρέμβασης μέσω ενός μοντέλου Markov. Βασίστηκε στην οπτική του κοινωνικού συνόλου για να υπολογίσει τα κόστη και τις συνέπειες των προγραμμάτων πληθυσμιακού ελέγχου μακροπρόθεσμα σε μια κοόρτη γυναικών ηλικίας 30-65 ετών σε σύγκριση με τον εμβολιασμό των νεαρής ηλικίας κοριτσιών 11 ετών. Βρέθηκε πως ο απλός πληθυσμιακός έλεγχος των γυναικών 30-65 ετών θα μπορούσε να μειώσει τις καρκινικές περιπτώσεις που οφείλονται στους δύο πλέον ογκογόνους γονότυπους (16,18) από 20%-61% και τους αντίστοιχους θανάτους από 28% έως 70%. Σε μία από τις πλέον πολυπληθέστερες χώρες του κόσμου τα προγράμματα screening είναι εξαιρετικά δύσκολο να εφαρμοστούν και αναζητάται η ανεύρεση της κατάλληλης τεχνικής. Η είσοδος του εμβολίου στα προγράμματα screening οδηγεί σε μείωση κατά 60% τις καρκινικές περιπτώσεις και τον θάνατο. Εντυπωσιακό είναι το γεγονός πως αν η εμβολιαστική στρατηγική των έφηβων κοριτσιών συμπεριλάβει αργότερα και μεθόδους προληπτικού ελέγχου όπως το τεστ Παπανικολάου, το ποσοστό των περιπτώσεων εμφάνισης καρκίνου θα μειωθεί κατά 69%-76% ενώ το ποσοστό των θανάτων κατά 71%-81%. Η εμβολιαστική παρέμβαση είτε μόνη της είτε με την χρήση μεθόδων πρόληψης για ορισμένη χρονική διάρκεια συγκρινόμενη με την γενική απουσία μεθόδων εμβολιασμού και προληπτικού ελέγχου, χαρακτηρίστηκε οικονομικά αποτελεσματική μέσα στο όριο της διάθεσης πληρωμής του συστήματος υγείας της Ινδίας, με τους δείκτες να λαμβάνουν τιμές 86\$ και 476\$ αντίστοιχα ή 5,693 και 31,511 ρούπια Ινδίας. Η μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα πως η Ινδία πρέπει να ακολουθήσει το παράδειγμα άλλων χωρών και να υιοθετήσει μία τακτική συνδυασμού εμβολιασμού και προληπτικού ελέγχου. Ωστόσο λόγω της έλλειψης ανθρωπίνου δυναμικού και πόρων αυτό δεν είναι κάτι εύκολο. Προτείνεται λοιπόν προσωρινή λύση η κατάρτιση προγραμμάτων πληθυσμιακού ελέγχου με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά για τις ηλικίες 30-65 τακτική που χαρακτηρίζεται ως

αποτελεσματική καθώς ο δείκτης παραμένει στα 476\$/QALY. Η εισαγωγή του εμβολιασμού στα νεαρά κορίτσια παρουσιάζεται ως εξαιρετικά οικονομικά αποτελεσματική, ωστόσο προτείνεται η απόφαση για την υιοθέτηση μια τέτοιας τακτικής να ληφθεί σε 15 χρόνια από τώρα όταν θα παρουσιάζονται τα πρώτα αποτελέσματα των τότε 30χρονων κοριτσιών, σε μια περίοδο όπου η τεχνολογία, οι πόροι και τα κόστη θα έχουν σχεδόν σίγουρα μεταβληθεί.

- Στην Ευρώπη τώρα, μελέτη του Obradovic *et al.*, 2010 που δημοσιεύθηκε στο European Journal of Public Health επιχείρησε να ορίσει την σχέση κόστους αποτελεσματικότητας του συνδυασμού προφυλακτικού εμβολιασμού και κυτταρολογικού ελέγχου συγκρινόμενου με τον απλό πληθυσμιακό έλεγχο, στην Σλοβενία. Για την πραγματοποίηση της έρευνας που πραγματοποιήθηκε από την οπτική του συστήματος υγείας κατασκευάστηκε ένα στατιστικό Μαρκοβιανό μοντέλο που βασίστηκε σε μία κοόρτη όπου ξεκινούσε από τα 12 έτη ζωής κοριτσιών που δεν νοσούσαν από τον ιό καθώς δεν είχαν προχωρήσει σε σεξουαλική έναρξη και κατέληγε στην ηλικία των 85 χρόνων. Στην κοόρτη υπολογίστηκε ότι μέσω της χρήσης προγραμμάτων screening τα αποτελέσματα θα έδειχναν 125 καρκινικές περιπτώσεις, 40 θανάτους, και 2363, 1679, 604 περιστατικά προκαρκινικών τραχηλικών αλλοιώσεων 1, 2 και 3 σταδίου αντίστοιχα. Ωστόσο, τονίζεται πως με τον εμβολιασμό του 80% του συγκεκριμένου πληθυσμού θα μπορούσαν να αποφευχθούν 65 καρκίνοι, 18 θάνατοι, 663 περιπτώσεις CIN 1, 279 περιπτώσεις CIN 2 και 249 περιπτώσεις CIN 3. Ο δείκτης ICER υπολογίστηκε 54536€/LYG και 23178€/QALY κάτω από το όριο των 30.000€/QALY (που έχει ορίσει το σύστημα υγείας της Σλοβενίας) καθιστώντας την παρέμβαση οικονομικά αποτελεσματική. Αυτό που είναι αξιοσημείωτο και καταλήγει η δημοσίευση είναι πως η πιθανολογική ανάλυση ευαισθησίας έδειξε 75% πιθανότητα ο εμβολιασμός να ήταν οικονομικά αποτελεσματικός, εφόσον δεν χρειαζόταν ενισχυτική δόση, αλλά μηδενική πιθανότητα θετικής σχέσης κόστους αποτελεσματικότητας με τη χρήση ενισχυτικής δόσης στο συγκεκριμένο όριο €/QALY.

- Μια πολύ ενδιαφέρουσα μελέτη του Zechmeister *et al.*, 2009 που πραγματοποιήθηκε στη Αυστρία ήταν από τις πρώτες που επιχείρησαν να προσθέσουν στην εξίσωση και το θέμα του εμβολιασμού των νεαρών αγοριών. Με τη χρήση ενός δυναμικού μοντέλου η μελέτη επιχείρησε να συγκρίνει τρεις διαφορετικές παρεμβάσεις: 1) την χρήση μεθόδων screening 2) την χρήση μεθόδων screening σε συνδυασμό με τον προφυλακτικό εμβολιασμό νεαρών κοριτσιών 12 ετών 3) την χρήση μεθόδων screening σε συνδυασμό με τον προφυλακτικό εμβολιασμό νεαρών κοριτσιών και αγοριών 12 ετών, έτσι ώστε να υπολογιστεί ο δείκτης ICER σε κερδισμένα έτη ζωής από την οπτική του συστήματος υγείας και την οπτική του κοινωνικού συνόλου. Η δεύτερη μέθοδος υπολόγισε ένα πολύ καλό δείκτη 64.000€/LYG από την οπτική του παρόχου και 50.000€/LYG από την οπτική του κοινωνικού συνόλου. Αντίθετα, από την ίδια οπτική, υπολογίστηκε ένας εξαιρετικά υψηλός δείκτης της τάξεως του 311.000 €/LYG όταν η μελέτη προχώρησε και στα νεαρά αγόρια. Από την κοινωνική οπτική ωστόσο τα αποτελέσματα είναι διαφορετικά καθώς το τρίτο σενάριο σε σχέση με το δεύτερο, παρουσιάζει έναν ικανοποιητικό δείκτη της τάξεως των 25.000€/LYG, αλλά μη ικανοποιητικό σε σχέση με το σενάριο του απλού πληθυσμιακού ελέγχου (299,000€/LYG). Όσον αφορά την δεύτερη περίπτωση συγκρινόμενη με την πληθυσμιακό έλεγχο ο δείκτης υπολογίστηκε στα 50,000€/LYG. Οι αναλύσεις ευαισθησίας παρατηρήθηκε πως επηρεάζονταν κυρίως από αλλαγές στην τιμή και στο χρονικό πλαίσιο της μελέτης. Το συνολικό αποτόπωμα της συγκεκριμένης μελέτης κόστους αποτελεσματικότητας συνοψίζεται στα εξής συμπεράσματα: 1) στο σενάριο που πραγματοποιείται από την κοινωνική οπτική σε βάθος χρόνου και αφορούν τον εμβολιασμό νεαρών κοριτσιών σε συνδυασμό με τον προληπτικό έλεγχο, η παρέμβαση κρίνεται οικονομικά αποτελεσματική, χρειάζεται όμως αρκετές επεμβάσεις για να χαρακτηριστεί το ίδιο και από την πλευρά του συστήματος υγείας. Τα αποτελέσματα που αφορούν τον εμβολιασμό των νεαρών αγοριών δεν μπορούν να θεωρηθούν αποτελεσματικά και αξιολογήσιμα.
- Την οικονομική αξιολόγηση του εμβολιασμού έναντι του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας μέσω της μεθόδου κόστους αποτελεσματικότητας,



επιχείρησαν στην Ουγγαρία ο Voko et al., 2010. Η μελέτη, από την οπτική του συστήματος υγείας, επιχείρησε να καθορίσει την σχέση κόστους αποτελέσματος της εισαγωγής του εμβολίου στα προγράμματα screening, έναντι των έως τώρα προγραμμάτων screening. Με την βοήθεια ενός στατιστικού μαρκοβιανού μοντέλου υπολογίστηκε η εξέλιξη της νόσου. Πραγματοποιήθηκαν πολλά και διαφορετικά σενάρια, με το κυριότερο να ακολουθεί την γενική κατεύθυνση και άλλων παρόμοιων ερευνών. Συγκεκριμένα, η χρήση μιας εμβολιαστικής παρέμβασης διδύναμης δράσης, στα 12 έτη με πληθυσμιακή κάλυψη στο 80% και αποτελεσματικότητα της τάξεως του 95% για περισσότερο από μια εικοσαετία. Τα 49,587€/QALY ήταν ο ICER που υπολογίστηκε. Το πόσο αυτό παραμένει κάτω από το τρεις φορές κατά κεφαλήν ουγγρικό εισόδημα (49,986€) και έτσι η παρέμβαση θεωρήθηκε οικονομικά αποτελεσματική σε μία χώρα όπου οι δείκτες νοσηρότητας και θανάτου ήταν υψηλοί παρόλο το αρκετά οργανωμένο σχέδιο πληθυσμιακού ελέγχου, από το οποίο όμως απουσίαζε ο εμβολιασμός.

- Στην γειτονική Ιταλία επιχειρήθηκε μία παρόμοια μελέτη από τον La Torre et al., 2010. Οι ερευνητές προσπάθησαν να καθορίσουν την σχέση κόστους αποτελεσματικότητας, από την οπτική του ιταλικού συστήματος υγείας, του προφυλακτικού εμβολιασμού (με το διδύναμο εμβόλιο) σε συνδυασμό με τον προληπτικό έλεγχο έναντι του απλού προληπτικού ελέγχου. Η έρευνα καταρτίστηκε με την βοήθεια ενός μοντέλου Markov για να προβλεφθεί η εξέλιξη της νόσου και η επιρροή του εμβολίου και του προληπτικού ελέγχου σε γυναίκες 25 ετών, ηλικία όπου στην Ιταλία ξεκινούσε την περίοδο εκείνη το πρόγραμμα screening. Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου κυμαίνεται στο 90% ενώ στη συγκεκριμένη έρευνα συμπεριλήφθηκε και η παράλληλη προστασία ανάμεσα σε άλλους τύπους του ιού όπως οι γονότυποι 31/33/35 κ.α. Τα ευρήματα ήταν ιδιαίτερα σημαντικά. Αρχικά, υπολογίστηκε πως σε μία κοόρτη 330.000 γυναικών ηλικίας 25 ετών, η μελετώμενη παρέμβαση θα μπορούσε να αποτρέψει 696 καρκινικές περιπτώσεις και 316 θανάτους. Από τα συγκεκριμένα περιστατικά τα 131 και 59 αντίστοιχα, εκτιμήθηκε πως οφείλονται στην παράλληλη προστασία από άλλους γονότυπους. Ο ICER παρέμεινε κάτω από το όριο που έχει θεσπίσει ο Π.Ο.Υ., σχετικά με το τρεις

φορές κατά κεφαλήν εισόδημα, στο πολύ ικανοποιητικό ποσό των 33,918€/QALY. Το συμπέρασμα της μελέτης καταλήγει πως η παρέμβαση είναι οικονομικά αποτελεσματική συγκριτικά με την απλή μέθοδο πληθυσμιακού ελέγχου και μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μείωση της επίπτωσης της νόσου.

- Παρουσιάζεται επίσης ισπανική μελέτη του García-Jurado et al., 2011. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε από την οπτική του ισπανικού συστήματος υγείας και αφορούσε τον υπολογισμό του δείκτη κόστους αποτελεσματικότητας του προφυλακτικού εμβολιασμού με την χρήση του διδύναμου εμβολίου και τον προληπτικό έλεγχο έναντι απλώς του προληπτικού ελέγχου, με την χρήση ενός μαρκοβιανού μοντέλου. Το κυριότερο σενάριο που μελετήθηκε ήταν ο εμβολιασμός 206.788 νεαρών κοριτσιών 11 ετών με τη δυνατότητα προληπτικού ελέγχου κάθε 3 χρόνια από τα 25 έως τα 65 και εμβολιαστική κάλυψη της τάξεως του 80%. Η αποτελεσματικότητα της παρέμβασης απέναντι στους πλέον καρκινογόνους γονότυπους 16,18 ήταν 95% ενώ η παράλληλη προστασία απέναντι σε άλλους πιο ακίνδυνους τύπους άγγιζε το 68%. Η παρέμβαση χαρακτηρίστηκε οικονομικά αποτελεσματική καθώς βάση του παραπάνω σεναρίου υπολογίστηκε ένας δείκτης ICER στα 29.295 €/QALY κάτω από το ευρωπαϊκό όριο WTP. Υπολογίστηκε πως αυτή η στρατηγική είναι ικανή να αποτρέψει 817 περιπτώσεις καρκίνου και 188 περιστατικά θανάτου. Η εισαγωγή λοιπόν της συγκεκριμένης παρέμβασης κρίθηκε οικονομικά αποτελεσματική, ωστόσο η μελέτη κατέληξε πως μεγαλύτερα πλεονεκτήματα θα μπορούσαν να προκύψουν με τον εμβολιασμό και των 18 χρόνων κοριτσιών έτσι ώστε να μεγαλώσει το ποσοστό της εμβολιαστικής κάλυψης.
- Στις Η.Π.Α πρόσφατη μελέτη του Laprise et al., 2020, αναζήτησε την σχέση κόστους αποτελεσματικότητας μιας διαφοροποιημένης από την ισχύουσα παρέμβαση. Συγκεκριμένα, οι Η.Π.Α αποτελούν μία από τις χώρες με το καλύτερα οργανωμένο σχέδιο προληπτικού ελέγχου εναντίον του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, στο οποίο δε συγκαταλέγονται μόνο τα νεαρά κορίτσια αλλά το σύστημα υγείας έχει συμπεριλάβει και τα νεαρά αγόρια,

παρόμοια με το σύστημα της Αυστραλίας. Έτσι το 2020 οι συγκεκριμένοι μελετητές επιχείρησαν να αξιολογήσουν μια πιθανή εμβολιαστική στρατηγική, με το εννιαδύναμο Gardasil9, γυναικών 27 έως 45 ετών και ανδρών 22 έως 45 ετών. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε από την οπτική του συστήματος υγείας, με τη χρήση ενός δυναμικού μοντέλου σε βάθος 100 χρόνων. Τα αποτελέσματα αυτής της μεγάλης μελέτης έδειξαν πως η ισχύουσα στρατηγική σε βάθος 100 χρόνων δύναται να προλάβει 32.000.000 (82%) περιπτώσεις κονδυλωμάτων, αλλά κυρίως να περιορίσει τις περιπτώσεις των υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακών τραχηλικών νεοπλασιών (CIN2,3) κατά 13.000.000 (80%) περιπτώσεις. 653.000 (59%) καρκινικές εμφανίσεις θα προληφθούν αλλά σημαντικό είναι επίσης το γεγονός πως η στρατηγική αυτή θα προλάβει 769.000 (39%) άλλων τύπων γυναικολογικών και μη καρκίνων. Η επέκταση του εμβολιασμού στις ηλικιακές κατηγορίες δεν φαίνεται να προσθέτει σημαντικό επιπλέον υγειονομικό όφελος καθώς υπολογίζεται ότι θα προσθέσει 0,4, 0,4, 0,2, 0,2 μονάδες αντίστοιχα στα παραπάνω συμβάντα. Η ισχύουσα στρατηγική εμβολιασμού έχει υπολογίσει έναν δείκτη κόστους αποτελεσματικότητας 44.000\$/QALY και επομένως χαρακτηρίζεται ιδιαίτερα αποδοτική βρισκόμενη κάτω από το όριο διάθεσης πληρωμής του αμερικανικού συστήματος υγείας. Η νέα στρατηγική ωστόσο δεν παρουσιάζει ικανοποιητικά αποτελεσματικά δεδομένα. Ο δείκτης ICER αναφορικά για το δεύτερο σενάριο υπολογίστηκε 830.000\$ για την ηλικία των 30, 1.843.000\$ για την ηλικία των 40 και 1.471.000\$ για την ηλικία των 45. Τα συγκεκριμένα νούμερα υπερβαίνουν κατά πολύ το WTP της αμερικανικού συστήματος υγείας και μια τέτοια στρατηγική δε μπορεί να υιοθετηθεί. Οι αναλύσεις ευαισθησίας έδειξαν να επηρεάζονται κυρίως από τα δεδομένα ανοσίας έπειτα από τη μόλυνση, το ποσοστό της εμβολιαστικής κάλυψης και την αποδοτικότητα των εμβολίων. Συμπερασματικά η μελέτη προτείνει την διατήρηση της ισχύουσας στρατηγικής καθώς είναι οικονομικά αποτελεσματική και ικανή να μειώσει την επίπτωση της νόσου στις Ηνωμένες πολιτείες σε αντίθεση με την εξεταζόμενη παρέμβαση που παρόλη τη δεδομένη αποτελεσματικότητα της, οικονομικά φαίνεται ιδιαίτερα κοστοβόρα και μη αποδοτική.

<i>Όνομα μελέτης</i>	Cost effectiveness of prophylactic cervical cancer vaccination in Greece	Μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας προφυλακτικού εμβολιασμού κατά του HPV στις Η.Π.Α.	Cost-effectiveness analysis of different types of human papillomavirus vaccination combined with a cervical cancer screening program in mainland China	Cost-Effectiveness Analysis of Prophylactic Cervical Cancer Vaccination in Japanese Women	Cost effectiveness of strategies for cervical cancer prevention in India
<b>Συγγραφέας</b>	Rovithis et al.	Καϊτελίδου et al.	Mo et al.	Konno et al.	Chauhan et al.
<b>Έτος</b>	2010	2008	2017	2018	2020
<b>Χώρα</b>	Ελλάδα	Η. Π. Α	Κίνα	Ιαπωνία	Ινδία
<b>Ηλικία εμβολιασμού δείγματος</b>	12 έτη	12 έτη	12 έτη	12 έτη	11 έτη
<b>Οπτική της ανάλυσης</b>	Φορέας που πληρώνει για τις υπηρεσίες	Φορέας που πληρώνει για τις υπηρεσίες	Κοινωνικό σύνολο	Φορέας που πληρώνει για τις υπηρεσίες	Κοινωνικό σύνολο
<b>Μοντέλο ανάλυσης</b>	Μοντέλο Markov	Μοντέλο Markov	Μοντέλο Markov	Μοντέλο Markov	Μοντέλο Markov
<b>Δείκτης ICER</b>	19.012€ /QALY	14.500\$ – 44.900 \$ ./QALY	5.400\$, 5.434\$/QALY	¥1.8 million /QALY	86\$, 476\$/QALY

**Πίνακας 3.3: Συνοπτικός πίνακας ανασκόπησης μελετών κόστους-αποτελεσματικότητας**

<i>Όνομα μελέτης</i>	<i>Cost-effectiveness analysis of HPV vaccination alongside cervical cancer screening programme in Slovenia.</i>	<i>Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination programs to prevent cervical cancer in Austria.</i>	<i>Cost effectiveness of adding vaccination with AS04-adjuvanted human papillomavirus 16/18 vaccine to cervical cancer screening in Hungary.</i>	<i>Cost-effectiveness analysis of HPV vaccination against cervical cancer in young adult women in Italy</i>	<i>Cost - Effectiveness Analysis of Cervical Cancer Vaccination Strategies in Spain.</i>	<i>Effectiveness and Cost-Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Through Age 45 Years in the United States</i>
<i>Συγγραφείς</i>	Obradovic et al.	Zechmeister et al.	Vokko et al.	La torre et al.	García – Jurado et al.	Laprise et al.
<i>Έτος</i>	2010	2009	2012	2010	2011	2020
<i>Χώρα</i>	Σλοβενία	Αυστρία	Ουγγαρία	Ιταλία	Ισπανία	Η.Π.Α
<i>Ηλικία εμβολιασμού δείγματος</i>	12 έτη	12 έτη	12 έτη	12 έτη	11 έτη	27-45 έτη
<i>Οπτική της ανάλυσης</i>	Σύστημα υγείας	Κοινωνικό Σύνολο/Σύστημα υγείας	Σύστημα Υγείας	Σύστημα Υγείας	Σύστημα υγείας	Σύστημα υγείας
<i>Μοντέλο ανάλυσης</i>	Μοντέλο Markov	Δυναμικό μοντέλο	Μοντέλο Markov	Μοντέλο Markov	Μοντέλο Markov	Δυναμικό μοντέλο
<i>Δείκτης ICER</i>	23.178€ /QALY	$\frac{50.000€}{LYG}$ $\frac{64.000€}{LYG}$	49,587€/QALY	33,918€ /QALY	29.295 €/QALY	44.000\$/QALY

**Πίνακας 3.4: Συνοπτικός πίνακας ανασκόπησης μελετών κόστους-αποτελεσματικότητας**

### 3.3 Συμπεράσματα

Η οικονομική αξιολόγηση αποτελεί ένα εργαλείο καθοριστικό για την εξέλιξη και αξιολόγηση των ιατρικών πρακτικών και παρεμβάσεων και της ιατρικής καινοτομίας. Οι εκάστοτε μέθοδοι προσεγγίζουν κατάλληλα τις εξεταζόμενες παρεμβάσεις με σκοπό να διακρίνουν αυτές που ξεχωρίζουν όχι μόνο από την αποτελεσματικότητα τους αλλά και από το οικονομικό τους αντίκτυπο. Σε μία εποχή όπου είναι αναγκαιότερη από ποτέ η εξοικονόμηση των πόρων που σπανίζουν όλο και περισσότερο στα συστήματα υγείας, οι μέθοδοι της οικονομικής αξιολόγησης επιχειρούν να βρουν την χρυσή τομή, τον χρυσό συνδυασμό για την καταπολέμηση μιας νόσου με τον πλέον αποτελεσματικό τρόπο, ταυτόχρονα με το μικρότερο δυνατό κόστος. Οι συγκεκριμένες τακτικές έχουν βοηθήσει στον περιορισμό ασθενειών και καταστάσεων που ταλάνιζαν για χρόνια τον πληθυσμό και τα συστήματα υγείας. Μία από τις καταστάσεις αυτές είναι και η νόσος του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Η οικονομική αξιολόγηση ασχολήθηκε διαχρονικά με την νόσο από την στιγμή κυκλοφορίας του πρώτου εμβολίου έναντι αυτής. Κυρίως μέσω μεθόδων κόστους αποτελεσματικότητας, αποτυπώθηκαν στο σύνολο σχεδόν τέτοιων μελετών, ικανοποιητικοί δείκτες που υποδηλώνουν πολύ καλή σύνδεση ανάμεσα στην ποιότητα, την αποτελεσματικότητα και το κόστος. Τα παραπάνω θετικά αποτελέσματα, όπως μαρτυρούν και οι παραπάνω παρουσιαζόμενες μελέτες, αφορούν κυρίως την σχέση κόστους αποτελεσματικότητας του συνδυασμού προφυλακτικού εμβολιασμού και προληπτικού ελέγχου συγκρινόμενο με τον απλό προληπτικό έλεγχο. Οι μελέτες αυτές που ξεκίνησαν κατά κύριο λόγο παγκοσμίως από το 2008 και έπειτα, επιχειρήσαν να καθορίσουν αυτήν την σχέση έτσι ώστε να ληφθούν υπόψη από τους αρμόδιους των εκάστοτε συστημάτων υγείας με σκοπό τον περιορισμό της νόσου και την εξοικονόμηση πόρων. Πλέον στο 2021, η πλειοψηφία των χωρών του ανεπτυγμένου κόσμου έχει υιοθετήσει την τακτική του εμβολιασμού νεαρών κοριτσιών από την ηλικία των 11 ετών και τον μετέπειτα τακτικό προληπτικό έλεγχο οδηγώντας σε αργή αλλά σταθερή εξασθένιση της επίπτωσης της νόσου. Το ενδιαφέρον πλέον των μελετητών στρέφεται στον εμβολιασμό και των νεαρών αγοριών όπως συμβαίνει στο αυστραλιανό σύστημα υγείας. Επιχειρούν να υπολογίσουν τον κατάλληλο δείκτη μέσω της ανάλογης τακτικής, που θα παρουσιάσει μία καλή σχέση κόστους αποτελεσματικότητας και θα μπορέσουν να προχωρήσουν οργανωμένα σχέδια μαζικών εμβολιασμών νεαρών αγοριών έναντι

των επικίνδυνων HPV γονότυπων, γεγονός που θα αποτελέσει καθοριστική παρέμβαση στην προσπάθεια καταπολέμησης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Ωστόσο τα νούμερα ακόμα δεν είναι ικανοποιητικά, όχι όμως και αποτρεπτικά. Οι επιστήμονες υγείας μελετούν και αξιολογούν συνεχώς τα δεδομένα ώστε να βρεθεί η χρυσή τομή. Όπως χαρακτηριστικά αναφέρουν καταξιωμένοι ιατροί και ερευνητές σκοπός της ιατρικής κοινότητας είναι *«στο άμεσο μέλλον ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας να αποτελεί μία νόσο εντοπιζόμενη μόνο μέσα σε συγγράμματα και ιατρικές δημοσιεύσεις»*.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Ερωτηματολόγιο: Διερεύνηση των στάσεων και των αντιλήψεων φοιτητριών Ελληνικών πανεπιστημίων σχετικά με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και τον προφυλακτικό εμβολιασμό έναντι αυτού.

### Ερώτηση 1

Ηλικία \*

<20

20-29

30-40

>40

### Ερώτηση 2

Επίπεδο φοίτησης \*

Προπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών

Μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών

### Ερώτηση 3

A.E.I. φοίτησης \*

1. Ανωτάτη Σχολή Καλών Τεχνών
2. Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
3. Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών
4. Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
5. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
6. Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο
7. Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο (ΕΑΠ)
8. Οικονομικό Πανεπιστήμιο Αθηνών
9. Πανεπιστήμιο Αιγαίου
10. Πανεπιστήμιο Δυτικής Μακεδονίας
11. Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
12. Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
13. Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
14. Πανεπιστήμιο Κρήτης
15. Πανεπιστήμιο Κύπρου
16. Πανεπιστήμιο Μακεδονίας Οικονομικών και Κοινωνικών Επιστημών
17. Πανεπιστήμιο Πατρών
18. Πανεπιστήμιο Πειραιά
19. Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου
20. Πανεπιστήμιο Στερεάς Ελλάδας
21. Πάντειο Πανεπιστήμιο Κοινωνικών και Πολιτικών Επιστημών



22. Πολυτεχνείο Κρήτης
23. Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Οικιακής Οικονομίας
24. Στρατιωτική Σχολή Αξιωματικών Σωμάτων
25. Στρατιωτική Σχολή Ευελπίδων

## Ερώτηση 4

Τμήμα φοίτησης: \*

Κείμενο σύντομης απάντησης

---

## Ερώτηση 5

Νομός μόνιμης κατοικίας \*

1. Αττικής
2. Ευβοίας
3. Ευρυτανίας
4. Φωκίδας
5. Φθιώτιδας
6. Βοιωτίας
7. Χαλκιδίκης
8. Ημαθίας
9. Κιλκίς
10. Πέλλας
11. Πιερίας
12. Σερρών
13. Θεσσαλονίκης
14. Χανίων
15. Ηρακλείου
16. Λασιθίου
17. Ρεθύμνης
18. Δράμας
19. Εβρου
20. Καβάλας
21. Ροδόπης
22. Ξάνθης
23. Άρτας
24. Ιωαννίνων
25. Πρέβεζας
26. Θεσπρωτίας
27. Κέρκυρας
28. Κεφαλληνίας
29. Λευκάδας
30. Ζακύνθου
31. Χίου
32. Λέσβου

33. Σάμου
34. Αρκαδίας
35. Αργολίδας
36. Κορινθίας
37. Λακωνίας
38. Μεσσηνίας
39. Κυκλάδων
40. Δωδεκανήσου
41. Καρδίτσας
42. Λάρισας
43. Μαγνησίας
44. Τρικάλων
45. Αχαΐας
46. Αιτωλοακαρνανίας
47. Ηλείας
48. Φλώρινας
49. Φρεβενών
50. Καστοριάς
51. Κοζάνης

## Ερώτηση 6

Οικογενειακή κατάσταση \*

- ...
- Άγαμη
  - Εγγαμη
  - Χήρα
  - Διαζευγμένη
  - Με σύμφωνο συμβίωσης
  - Σε διάσταση
  - Χήρα από σύμφωνο συμβίωσης
  - Διαζευγμένη από σύμφωνο συμβίωσης

## Ερώτηση 7

Επάγγελμα: \*

Σημείωση: παρακαλείσθε να αποφύγετε όρους όπως "ιδιωτικός υπάλληλος" και να σημειώσετε συγκεκριμένα το είδος του επαγγέλματος σας, είτε να σημειώσετε έναν εκ των όρων "άνεργη" "φοιτήτρια" "οικιακά" εφόσον δεν εργάζεστε και ανήκετε σε μία από τις παραπάνω κατηγορίες.

Κείμενο σύντομης απάντησης

## Ερώτηση 8

Επισκέπτεστε τακτικά γυναικολόγο : (τουλάχιστον μία φορά ανά έτος) \*

- Ναι
- Όχι
- Δεν έχω επισκεφθεί ποτέ

## Ερώτηση 9

Αν ναι , ποια είναι η ετήσια συχνότητα;

- 1
- 2
- 3+

## Ερώτηση 10

Εχετε πάρει ποτέ αντισυλληπτικό χάπι ; \*

- Ναι
- Όχι

## Ερώτηση 11

Αν ναι , για πόσο χρονικό διάστημα ; ( σε έτη) ...

- <1
- 1-2
- 2-5
- 5+

## Ερώτηση 12

Λάβατε το αντισυλληπτικό χάπι ύστερα από υπόδειξη του ιατρού /γυναικολόγου σας ;

- Ναι
- Όχι, με δική μου πρωτοβουλία

## Ερώτηση 13

Θεωρείτε πως τα αντισυλληπτικά χάπια σχετίζονται με την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ; \*

- Ναι
- Όχι
- Δεν γνωρίζω / δεν απαντώ

## Ερώτηση 14

Αριθμός τοκετών \*

- 0
- 1
- 2
- 3+

## Ερώτηση 15

Καπνίζετε ; \*

- Ναι
- Όχι

## Ερώτηση 16

Θεωρείτε πως το κάπνισμα σχετίζεται με την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας :

- Ναι
- Όχι
- Δεν γνωρίζω / δεν απαντώ

## Ερώτηση 17

Γνωρίζετε τι είναι το τεστ Παπανικολάου : (TestPap) \*

- Όχι
- Ναι , πρέπει να το κάνει μια γυναίκα για να δει αν είναι υγιής
- Ναι , πρέπει να το κάνει μια γυναίκα για να δει αν νοσεί από σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα
- Ναι , πρέπει να το κάνει μια γυναίκα για να προλάβει τον καρκίνο του μαστού
- Ναι , πρέπει να το κάνει μια γυναίκα για να προλάβει τον καρκίνο στις σάλπιγγες
- Ναι , πρέπει να το κάνει μια γυναίκα για να προλάβει τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας
- Ναι , πρέπει να το κάνει μια γυναίκα για να προλάβει τον καρκίνο των ωοθηκών

## Ερώτηση 18

Εχετε κάνει τεστ Παπανικολάου ; \*

- Ναι
- Όχι

## Ερώτηση 19

Αν ναι , τακτικά :

- 1 φορά ανά έτος
- 2 + φορές ανά έτος
- Οποτε το θεωρήσω αναγκαίο , χωρίς συγκεκριμένη συχνότητα

## Ερώτηση 20

Αν όχι , γιατί :

- Λόγω αμέλειας
- Λόγω αμηχανίας
- Λόγω έλλειψης ενημέρωσης
- Λόγω φόβου των αποτελεσμάτων
- Λόγω φόβου της εξέτασης
- Λόγω έλλειψης χρόνου
- Λόγω μη σεξουαλικής έναρξης
- Λόγω απουσίας κάποιου συμπτώματος
- Άλλο...

## Ερώτηση 21

Πως ενημερωθήκατε για το τεστ Παπανικολάου ; \*

- Οικογένεια
- Φίλοι
- Ιατρός - γυναικολόγος
- Ίντερνετ
- Τηλεόραση
- Ενημερωτικές καμπάνιες
- Άλλο...

## Ερώτηση 22

Γνωρίζετε τι είναι ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) ; \*

- Ναι
- Όχι

## Ερώτηση 23

Ο HPV είναι ένας ιός :

- εξαιρετικά διαδεδομένος
- διαδεδομένος
- σπάνιος
- εξαιρετικά σπάνιος

## Ερώτηση 24

Ο HPV είναι :

- ένας ιός εξαιρετικά επικίνδυνος για τον άνθρωπο
- ένας ιός επικίνδυνος για τον άνθρωπο
- ένας ιός που απλά χρειάζεται προσοχή
- ένας ιός που δεν είναι ιδιαίτερα ανησυχητικός για τον άνθρωπο
- ένας ιός ακίνδυνος για τον άνθρωπο

## Ερώτηση 25

Θεωρείτε πως είναι εξίσου επικίνδυνος και για τα δύο φύλα :

- Ναι
- Όχι , θεωρώ πως ο HPV είναι επικίνδυνος για τις γυναίκες
- Όχι ,θεωρώ πως ο HPV είναι επικίνδυνος για τους άντρες

## Ερώτηση 26

Με ποιον τρόπο μεταδίδεται ο ιός ;

- Με τον αέρα
- Τροφή
- Κληρονομικότητα
- Σεξουαλική επαφή
- Επαφή με μολυσμένο αντικείμενο
- Επαφή με μολυσμένο ζώο
- Δεν γνωρίζω
- Άλλο...

## Ερώτηση 27

Ο μεγαλύτερος παράγοντας κινδύνου που σχετίζεται με την μόλυνση από HPV είναι :

- το κάπνισμα
- η ηλικία
- η κακή διατροφή
- η μη χρήση προφυλακτικού κατά τις σεξουαλικές επαφές
- η μακροχρόνια χρήση αντισυλληπτικών χαπιών
- η κληρονομικότητα
- οι συνυπάρχουσες λοιμώξεις όπως π.χ. HSV (έρπης γεννητικών οργάνων).

## Ερώτηση 28

Τι συμπτώματα προκαλεί ο HPV ;

- Υψηλό πυρετό
- Βήχα
- Θηλώματα / κονδυλώματα στα γενετικά όργανα και σε άλλα σημεία του σώματος
- Ρινικές και στοματικές εκκρίσεις
- Δυσκολία στην αναπνοή
- Δεν γνωρίζω
- Άλλο...

## Ερώτηση 29

Θεωρείτε πως ο ιός του HPV σχετίζεται με τις πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ;

- Όχι , δεν υπάρχει καμία σύνδεση
- Ναι , μερικές φορές μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας
- Ναι , οδηγεί σχεδόν πάντα σε εμφάνιση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας

## Ερώτηση 30

Γνωρίζετε τι είναι το HPV TEST : \*

- Ναι
- Όχι

## Ερώτηση 31

Γνωρίζετε την ύπαρξη εμβολίου κατά του HPV ; \*

- Ναι
- Όχι

## Ερώτηση 32

Αν ναι , πώς ενημερωθήκατε ;

- Οικογένεια
- Φίλοι
- Ιατρός/γυναικολόγος
- Τηλεόραση
- Ιντερνετ
- Ενημερωτικές καμπάνιες
- Άλλο

## Ερώτηση 33

Θα θεκόσασταν να εμβολιαστείτε κατά του HPV ; \*

- Ναι
- Όχι

## Ερώτηση 34

Αν όχι , γιατί ;

- Δεν έχω λάβει αρκετή και πειστική ενημέρωση
- Φοβάμαι τυχόν παρενέργειες
- Ο γιατρός μου είναι επιφυλακτικός
- Είμαι προσεκτική στις ερωτικές επαφές και θεωρώ το εμβόλιο περιττό
- Θεωρώ τον HPV έναν ακίνδυνο ιό για την υγεία μου
- Θεωρώ πως το εμβόλιο είναι αναποτελεσματικό
- Άλλο...

## Ερώτηση 35

Στην ηλικία που βρίσκομαι έχω λάβει μέχρι στιγμής : \*

- πολύ καλή ενημέρωση σχετικά με τον ιό HPV
- καλή ενημέρωση σχετικά με τον ιό HPV
- μέτρια ενημέρωση σχετικά με τον ιό HPV
- ελάχιστη ενημέρωση σχετικά με τον ιό HPV
- καθόλου ενημέρωση σχετικά με τον ιό HPV

## Ερώτηση 36

Γνωρίζετε τι είναι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας ; \*

- Ναι
- Όχι

## Ερώτηση 37

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι μια μορφή καρκίνου :

- Εξαιρετικά συχνή
- Συχνή
- Σπάνια
- Εξαιρετικά σπάνια

## Ερώτηση 38

Θεραπεύεται ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας :

- Όχι
- Ναι , σε μεγάλο ποσοστό
- Ναι , σε μικρό ποσοστό
- Δεν γνωρίζω

## Ερώτηση 39

Με τι συνδέεται κυρίως ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας :

- Με την ηλικία
- Με την ποιότητα ζωής
- Με την κληρονομικότητα
- Με μόλυνση από ιό
- Με μόλυνση από βακτήριο
- Με τους ατμοσφαιρικούς ρύπους
- Με κάποιο αυτοάνοσο νόσημα
- Με την σεξουαλική δραστηριότητα
- Δεν γνωρίζω

## Ερώτηση 40

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας μπορεί να προληφθεί :

- Όχι
- Ναι , σε μικρό βαθμό
- Ναι , σε μεγάλο βαθμό
- Δεν γνωρίζω

## Ερώτηση 41

Αν ναι , πώς νομίζετε ότι μπορεί να προληφθεί ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας :

- Με υγιεινή διατροφή
- Με αποφυγή καπνίσματος
- Με συχνές γυναικολογικές εξετάσεις
- Με το τεστ Παπανικολάου
- Με περιορισμένες σεξουαλικές επαφές
- Με τον εμβολιασμό
- Με τον συνδυασμό εμβολιασμού και προληπτικού ελέγχου
- Δεν γνωρίζω



## Ερώτηση 42

Θα δεχόσασταν να εμβολιαστείτε για να προστατευτείτε από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας ;

- Ναι
- Όχι

## Ερώτηση 43

Αν όχι , γιατί :

- Δεν έχω λάβει αρκετή και πειστική ενημέρωση
- Φοβάμαι τυχόν παρενέργειες
- Ο γιατρός μου είναι επιφυλακτικός
- Είμαι προσεκτική στις ερωτικές επαφές και θεωρώ το εμβόλιο περιττό
- Θεωρώ πως το εμβόλιο είναι αναποτελεσματικό
- Θεωρώ πως δεν υπάρχει σύνδεση του HPV με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας
- Άλλο...

## Ερώτηση 44

Γνωρίζετε πως στην Ελλάδα το εμβόλιο χορηγείται δωρεάν μέχρι την ηλικία των 18 ετών και μέχρι την ηλικία των 26 ετών για κάποιες συγκεκριμένες ομάδες :

- Ναι
- Όχι

## Ερώτηση 45

Αν δεν πληρούσατε τα κριτήρια του δωρεάν εμβολιασμού , Θα πληρώνατε ιδιωτικά για να σας χορηγηθεί το εμβόλιο :

- Ναι
- Όχι

## Ερώτηση 46

Θεωρείτε πως οι γονείς σας είναι κατάλληλα ενημερωμένοι σχετικά με τον εμβολιασμό κατά του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας :

- Σίγουρα όχι
- Μάλλον όχι
- Ούτε ναι , ούτε όχι
- Μάλλον ναι
- Σίγουρα ναι

## Ερώτηση 47

Σας προέτρεψαν οι γονείς σας να κάνετε το εμβόλιο κατά του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας :

- Ναι
- Όχι

## Ερώτηση 48

Πιστεύετε ότι σχετικά με τον HPV και την σύνδεση του με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας , οι ιατροί / γυναικολόγοι / παιδίατροι στην Ελλάδα είναι :

- Πολύ καλά ενημερωμένοι
- Καλά ενημερωμένοι
- Μέτρια ενημερωμένοι
- Λίγο ενημερωμένοι
- Καθόλου ενημερωμένοι

## Ερώτηση 49

Σας προέτρεψε ο ιατρός / γυναικολόγος σας να κάνετε το εμβόλιο κατά του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας :

- Ναι
- Όχι

## Ερώτηση 50

Κατά την γνώμη σας , ποιος θα ήταν ο βέλτιστος τρόπος ενημέρωσης της νέας γενιάς σχετικά με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας ,τον εμβολιασμό, την σύνδεση του με τον HPV και τα μέτρα πρόληψης και διάγνωσης :

- Ενημερωτικές καμπάνιες στην τηλεόραση και στο ραδιόφωνο
- Ενημερωτικές καμπάνιες στο ίντερνετ
- Εισαγωγή μαθήματος σεξουαλικής διαπαιδαγώγησης στα γυμνάσια - λύκεια
- Συχνά ενημερωτικά σεμινάρια σεξουαλικής διαπαιδαγώγησης στα σχολεία από ειδικούς
- Γονικά σεμινάρια σεξουαλικής διαπαιδαγώγησης ανήλικων τέκνων

## Ερώτηση 51

Θεωρείτε πως στην Ελλάδα υπάρχει οργανωμένο σχέδιο ενημέρωσης σχετικά με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας , τον εμβολιασμό έναντι αυτού και την σύνδεση της νόσου με τον ιό του HPV :

- Ναι
- Όχι

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

### Ελληνική

- Αγοραστός, Θ. και Βαβίλης, Δ. και Μπόντης, Ι. (2006), Σύγχρονες εξελίξεις στην πρόληψη του γυναικολογικού καρκίνου, εκδόσεις University studio press, Θεσσαλονίκη.
- Αγοραστός, Θ. και Μπόντης, Ι. (2001), Σύγχρονες εξελίξεις στην πρόληψη του γυναικολογικού καρκίνου, Εκδόσεις University studio press, Θεσσαλονίκη.
- Ανστακλής, Α. (2011), Μαιευτική και γυναικολογία, Εκδόσεις Παρισιανού, Αθήνα.
- Αργύρη, Ε. (2015), HPV λοίμωξη και καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, Διδακτορική διατριβή.
- Διακομανώλης, Ε. (2010), Κολποσκόπηση και παθολογία του κατώτερου γεννητικού συστήματος της γυναίκας, Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα.
- Ε.Μ.Γ.Ε ( Ελληνική Μαιευτική Γυναικολογική Εταιρία) (2014), Πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη έναντι του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.
- Θανασάς, Ι. and Λαβρανός, Γ. and Παρασκευής, Δ. (2020). Epidemiology of the HPV in Greece and other countries of the world. *Scientific Chronicles*, **25(1)**, 132-147.
- Καϊτελίδου, Δ. και Σίσκου, Ο. και Λιαρόπουλος, Λ. (2008). Η σχέση κόστους αποτελεσματικότητας του HPV-εμβολίου και οι οικονομικές διαστάσεις του εμβολιασμού στην Ελλάδα. *Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας*, **20(1)**, 19-25.

Kanellopoulos, D. (2017). Cervical Cancer. Latest Data. To Vima tou Asklipiou, **16**, 248-257.

Κατσάμπα, Α. και Αντωνίου, Χ. (2015). Δερματολογία και Αφροδισιολογία. Εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα.

Λουτράδης, Δ. και Δεληγεώρογλου, Ε. και Παππά, Κ. (2017). Μαιευτική και γυναικολογία, εκδόσεις Broken Hill Publishers LTD, Αθήνα.

Παπαθανασίου, Κ. και Soutter, P. (1998), Πρακτικός οδηγός για την κολποσκόπηση, Εκδόσεις University studio press, Θεσσαλονίκη.

Πολύζος, Ν. (2014), Διοίκηση και οργάνωση υπηρεσιών υγείας, Εκδόσεις Κριτική ΑΕ., Αθήνα.

Πρόγραμμα Λυσιστράτη – Πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, (2005-2010).

Rodolakis, A. (2009). ESGO Fertility Preservation Task Force.

Rovithis, D. and Kaitelidou, D. and Liaropoulos, L. (2010). Cost effectiveness of prophylactic cervical cancer vaccination in Greece. Archives of Hellenic Medicine, **27(1)**, 88-94.

Τσιάντου, Β και Καραόκης, Α. και Πάβη, Ε. και Κυρκόπουλος, Γ. (2008). Οικονομική αξιολόγηση εμβολίων: Μεθοδολογικά προβλήματα και κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση τους. Πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας, **20(1)**, 12-18.

## Ξενογλώσσα

- Baker, P. and Kelly, D. and Medeiros, R. and Morrissey, M. and Price, R. (2021). Eliminating HPV-caused cancers in Europe: Achieving the possible. *Journal of cancer Policy*, **28**, 1-11.
- Beachler, D.C. and Abraham, A.G., and Silverberg, M.J. and Jing, Yuezhou and Fakhry, C. and Gill, J.M. and Dubrow, R. and Kitahata, M.M. and Klein, M.B. and Burchell, A.N. and Korthuis, P.T. and Moore, R.D. and D'Souza, G. (2014). Incidence and risk factors of HPV-related and HPV – unrelated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in HIV-infected individuals. *Oral oncology*, **50**, 1169-1176.
- Chauhan, A.S. and Prinja, S. and Sirivasan, R. and Rai, B. and Malliga, J.S. and Jyani, G. and Gupta, N. and Ghoshal, S. (2020). Cost effectiveness of strategies for cervical cancer prevention in India. *PloS one*, **15(9)**, 1-19.
- Chung, J.Y. and Lee, S.J. and Shin, B.S., and Kang H.G. (2018). Myasthenia gravis following human papillomavirus vaccination: a case report. *BMC neurology*, **18(1)**, 1-4
- Diez, F.J. and Luque, M. and Arias, M. and Perez-Martin, J. (2021). Cost - effectiveness analysis with unordered decisions. *Artificial Intelligence in Medicine Volume*, 117
- Dochez, C. and Bogers, J.J. and Verhelst, R. and Rees, H. (2014). HPV vaccines to prevent cervical cancer and genital warts: An update. *Vaccine*, **32(14)**, 1595-1601.
- Ferreira, T.M. and Goncalves, G.M. and Lopez, M.V.R. and Sichero, L. (2021). Genetic variants of HPV-16 and their geographical and anatomical distribution in men: A systematic review with meta-analysis. *Virology*, **558**, 133-144.

- Ferris, D.G. and Brown, D.R. and Giuliano, A.R. and Myers, E. and Joura, E.A. and Garland, S.M. and Kjaer, S.K. and Perez, G. and Saah, A. and Luxembourg, A. and Velicer, C. (2020). Prevalence, incidence, and natural history of HPV infection in adult women ages 24 to 45 participating in a vaccine trial. *Papillomavirus Research*, **10**
- Fu, TC and Fu, Xi L. and Hulbert, A. and Hughes, JP. and Feng, Q. and Schwartz, SM. and Hawes, S. and Koutsky, LA and Winer, RL. (2015). Short term natural history of high-risk human papillomavirus infection in mid-adult women sampled monthly. *International Journal of Cancer*, **137(10)**, 2432-42.
- Garcia-Jurado, L. and Malvar, A. and Morano, R. and Torne, A. and Bayas, J.M. and Casado, M.A. (2011). Cost - Effectiveness Analysis of Cervical Cancer Vaccination Strategies in Spain. *Value in Health*, **14(7)**, A447.
- Giannella, L. and Rossi, P.G. and Carpini, D.G. and Giuseppe, B.G. and Gardella, B. and Monti, E. and Liverani, C.A. and Ghelardi, A. and Insinga, S. and Raspagliesi, F. and Spinillo, A. and Vercellini, P. and Roncella, E. and Bogani, G. and Ciavatinni, A. (2021). Age-related distribution of uncommon HPV genotypes in cervical intraepithelial neoplasia grade 3. *Gynecological Oncology*, **161(3)**, 741-747.
- Gulliano, A.R. and Sedjo, R.L. and Roe, D.J. and Harri, R. and Baldwi, S. and Papenfuss, M.R. and Abrahamsen, M. and Inserra, P. (2002). Clearance of oncogenic human papillomavirus (HPV) infection: effect of smoking (U.S.A), *Cancer Causes Con-trol*, **13(9)**: 839-846
- Johnson, C.A. and James, D. and Marzan, A. and Armaos, A. (2019). An Overview of Pathophysiology and Management. *Semin Oncol Nurs*. **35(2)**, 166-174.
- Jongen, V.W. and van Santen, D.K. and Alberts, C.J. and Schim van der Loeft, M. (2019). Estimating incidence rates of grouped HPV types: A systematic review and comparison of the impact of different epidemiological assumptions. *Papillomavirus Research*, **8**.

- Kallia, M. (2008). Brain development: anatomy, connectivity, adaptive, plasticity, and toxicity. *Metabolism*, **57(2)**, 2-5.
- Knoth, J. and Potter, R. and Jurgenliemk-Schulz, I.M. and Haie-Meder, C. and Fokdal, L. and Sturdza, A. and Hoskin, P. and Mahantshetty, U. and Segedin, B. and Bruheim, K. and Wiebe, E. and Rai, B. and Cooper, R. and Van der Steen- Banasik, E. and Limbergen, E.van and Pieters, B.R. and Sundset, M and Tan, L.T. and Nout, R.A and Tanderup, K. and Kirisits, C. and Nesvacil, N. and Lindegaard, J.C. and Schmid, M.P.(2020) Clinical and imaging findings in cervical cancer and their impact on FIGO and TMT staging – An analysis from the EMBRACE study. *Gynecologic Oncology*, **159(1)**, 136-141.
- Konno, R. and Sasagawa, T. and Fukuda, T. and Van Krieking, G. and Demarteau, N. (2010). Cost-Effectiveness Analysis of Prophylactic Cervical Cancer Vaccination in Japanese Women. *International Journal of Gynecologic Cancer*, **20**, 385-392.
- La Torre, G. and Gabutti, G. and Cristoforini, P. and Bonanni, P. and Amunni, G. and Costa, S. and Capri, S. (2010). Cost-effectiveness analysis of HPV vaccination against cervical cancer in young adult women in Italy. *Value in Health*,**13(7)**, A435.
- Laprise, J.F. and Chesson, H.W. and Markowitz, L.E. and Drolet, M. and Martin, D. and Benard, E. and Brisson, M. (2020). Effectiveness and Cost-Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Through Age 45 Years in the United States. *Annals of internal medicine*, **172 (1)**, 22-29.
- Laurent, J.ST. and Lockett, R and Feldman, S. (2018). HPV vaccination and the effects on rates of HPV-related cancers. *Current Problems in cancer*,**42(5)**, 493-506.
- Murtagh, J. (2011), *Γενική Ιατρική, Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα.*

- Mo, X. and Tobe, R.G. and Wang, L. and Liu, X. and Wu, B. and Luo, H. and Nagata, C. and Mori, R. and Nakayama, T. (2017). Cost-effectiveness analysis of different types of human papillomavirus vaccination combined with a cervical cancer screening program in mainland China. *BMC Infectious Diseases*, **17**, 1-12
- Obradovic, M and MrHar, A. and Kos, M. (2010). Cost-effectiveness analysis of HPV vaccination alongside cervical cancer screening programme in Slovenia. *European Journal of Public Health*, **20(4)**, 415-421.
- Oliveira, C.R. and Niccolai, L.M. (2020). Monitoring HPV vaccine impact on cervical disease: Status and future directions for the era of cervical cancer elimination. *Preventive Medicine*, **144**
- Pereira, M.P. and Flores, P. and Neto, A.S. (2019). Flores, A.S. Neto, Neck and supraclavicular lymphadenopathy secondary to 9-valent human papillomavirus vaccination. *BMJ case reports*, **12(11)**.
- Petersen, L.M and Fenton, J.M. and Kennedy, L.S. and La Rochelle E.P and Bejarano, S and Tsongalis, G.J. (2020). HPV, vaccines, and cervical cancer in a low- and middle-income country. *Current Problems in Cancer*, **44(6)**.
- Philp, Lauren and Jembere, Nathaniel and Wang, L. and Gao, J. and Maguire, B and Kupets, R. (2018). Pap tests in the diagnosis of cervical cancer: Help or hinder? *Gynecologic Oncology*, **150**, 61-66.
- Prue, G. and Shapiro, G. and Maybin, R. and Santin, O. and Lawler, M. (2016). Knowledge and acceptance of human papillomavirus (HPV) and HPV vaccination in adolescent boys worldwide: A systematic review. *Journal of Cancer Policy*, **10**, 1-15.
- Ribeiro, A.A. and Costa, M.C and Alves, R.R.F. and Villa L.L. and Saddi, V.A. and Carneiro, M.A. and Zaferino, L.C. and Rabelo-Santos, S.H. (2015). HPV



infection and cervical neoplasia: associated risk factors. *Infectious Agents and cancer*, **10(16)**.

Robinson, R. (1993). Economic evaluation and health care. What does it mean? *British Medical Journal*, **307**, 670-673.

Runge, M. and Greganti, A. (2015), *Παθολογία Βασικές Αρχές*, Εκδόσεις Broken Hill.

Robberstad, B. (2005). QALYs vs DALYs vs LYs gained: What are the differences, and what difference do they make for health care priority setting. *Norsk Epidemiologi*, **15(2)**, 183-191.

Scavone, C. and Di Mauro, C. and Brusco, S. and Bertini, M. and Di Mauro, G. and Rafaniello, C. and Sportiello, L. and Rossi, F. and Capuano, A. (2019). Surveillance of adverse events following im- immunization related to human papillomavirus vaccines: 12 years of vaccinovigilance in Southern Italy. *Expert opinion on drug safety*, **18(5)**, 427-433.

Shiroiwa, T. and Sung, Y.T. and Fukuda, T, and Lang, H.C. and Bae, S.C. and Tsutani, K. (2010). International survey on willingness-to-pay (WTP) for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness. *Health Economics*, **19(4)**, 422-437.

Small, W. and Bacon, M.A. and Bajaj, A. and Chuang, L.T., and Fisher, B.J. and Harkenrider, M. and Jhingran, A. and Kitchener, H.C. and Mileskin, L.R. and Viswanathan A.N. and Gaffney, D.K. (2017). Cervical cancer: a global health crisis. *Cancer*, **123(13)**, 2404-2412.

Sohrabi, A. and Hajia, M. and Jamali, F. and Kharazi, F. (2017). Is incidence of multiple HPV genotypes rising in genital infections; *Journal of Infection and Public Health*, **10**, 730-733.

- Tatar, O. and Thompson, E. and Naz, A. and Perez, S., and Shapiro, G.K. and Wade, K. and Zimet, G. and Gilca, V. and Janda, M. and Kahn, J. and Daley, E. and Rosberger, Z. (2018). Factors associated with human papillomavirus (HPV) test acceptability in primary screening for cervical cancer: A mixed methods research synthesis. *Preventive Medicine*, **116**, 40-50.
- Thompson, E. and Galvin, A. and Daley, E. and Tatar, O. and Zimet, G. and Zeev, R.D. (2020). Recent changes in cervical cancer screening guidelines: U.S. women's willingness for HPV testing instead of Pap testing". *Preventive Medicine*, **130**.
- Tsu, V.D. and LaMontagne, D.S. and Atuhebwe, P. and Bloem, N. (2020) National implementation of HPV vaccination programs in low-resource countries: Lessons, challenges, and future prospects. *Preventive medicine*, **144**.
- Van Damme, P. and Beutels, P. (1996). Economic evaluation of Vaccination. *Pharmacoeconomics*, **9(3)**, 8-15.
- Vesco, K.K. and Whitlock, E.P. and Eder, M. and Burda, B.U. and Senger, C.A. and Lutz K. (2011). Risk factors and other epidemiologic considerations for cervical cancer screening: a narrative review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, **155**, 698-705.
- Vokko, Z. and Nagyjanosi, L. and Kalo, Z. (2012). Cost effectiveness of adding vaccination with AS04- adjuvanted human papillomavirus 16/18 vaccine to cervical cancer screening in Hungary. *Value in Health*, **13(7)**, A270-A271.
- Vu, M. and Yu, J. and Awolude, O.A. and Chuang, L. (2018). Cervical cancer worldwide. *Current Problems in Cancer*, **42(5)**, 457-465.
- Wang, R. and Pan, W. and Jin, L. and Huang, W. and Li, Y. and WU, D. and Gao, C. and Ma, D. and Liao, S. (2020). Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: Opportunity and challenge. *Cancer Letters*, **471**, 88-102.

Wilson, M.J. and Junger, G. (1968). Principles and practice of screening for screening disease. World health organization, **34**, Geneva.

Wise, L.D and Wolf, J.J and Plitnick, L.M. (2018). Evaluation of a 9-valent HPV vaccine in Sprague-Dawley rats: nonclinical studies assessing general, reproductive, and developmental toxicity. *Vaccine*, **36(43)**, 6401-6407.

Zechmeister, I. and Freiesleben De Blasio, B. and Garnett, G., and Neilson, A.R. and Siebert, U. (2009). Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus-vaccination programs to prevent cervical cancer in Austria. *Vaccine*, **27(37)**, 5133-5141.

Zimet, G.D. and Weiss, T.W. and Rosenthal, S.L. and Good, M.B. and Vichin, M.D. (2010). Reasons for non-vaccination against HPV and future vaccination intentions among 19–26-year-old women. *BMC Women’s Health*, **10(27)**.

### Διαδικτυακές Πηγές

<http://www.agsavvas-hosp.gr/>

National cancer institute “Human papillomavirus virus (HPV) vaccines) , webpage (2015): <http://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-vaccine-fact-sheet>

<http://www.epemy.gr/assets/files/synedria/4o-Presentations/A.Reumatologia/1.Paraskevis/C.Frontistiria/A.M.Papoutsaki.pdf>

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2019.00355/full>

<http://www.gaiamaternity.gr/MD/sites/default/files/pdf/Protocols/karkinos%20traxilu%20mitras.pdf>

[https://www.injuryjournal.com/article/S0020-1383\(08\)00165-4/fulltext](https://www.injuryjournal.com/article/S0020-1383(08)00165-4/fulltext)

[https://hpvcentre.net/statistics/reports/GRC\\_FS.pdf?t=1586602338630](https://hpvcentre.net/statistics/reports/GRC_FS.pdf?t=1586602338630)

<https://maternacare.gr/klinikes-plhrofories/gynaikologia/loimwksi-hpv/>

<https://maternacare.gr/klinikes-plhrofories/gynaikologikh-ygieinh/thin-prep/>

<https://obstetric.gr/index.php/gynekologia/surgery/leep-lletz>

<https://pzarganis.com/ca/grammesparakolouthisis.html>

[https://www.researchgate.net/figure/Phylogenetic-and-Epidemiologic-Classification-of-HPV-Types\\_tbl4\\_229087772](https://www.researchgate.net/figure/Phylogenetic-and-Epidemiologic-Classification-of-HPV-Types_tbl4_229087772)

<https://terzakis-obgyn.gr/γυναικολογική>