

---

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ  
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

---

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

**ΗΡΝ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ:  
ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΣΘΕΝΕΙΑΣ**

**ΤΣΙΤΩΝΑ ΒΑΪΑ**

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

Πειραιάς, 2019



---

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ  
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

---

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

**ΗΡΝ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ:  
ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΣΘΕΝΕΙΑΣ**

**ΤΣΙΤΩΝΑ ΒΑΪΑ, Α.Μ.: ΟΔΥ/1749**

Επιβλέπων: Παντελής Παντελίδης / Καθηγητής/ Πανεπιστήμιο Πειραιώς

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

Πειραιάς, 2019



---

**UNIVERSITY of PIRAEUS**



**DEPARTMENT of  
ECONOMICS**

---

**M.Sc. in Health Management**

**HPV AND CERVICAL CANCER: ECONOMIC  
ASSESSMENT OF THE DISEASE**

**Tsitona Vaia**

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, 2019



# HPV ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ: ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΣΘΕΝΕΙΑΣ

**Σημαντικοί Όροι:** HPV, καρκίνος τραχήλου της μήτρας, προσυμπτωματικός έλεγχος, HPV εμβόλιο , ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας, ποιοτικά προσαρμοσμένα έτη ζωής, κόστος ασθένειας

## Περίληψη

Ο καρκίνος τραχήλου της μήτρας είναι ο τέταρτος πιο διαδεδομένος καρκίνος παγκοσμίως στις γυναίκες και ο δεύτερος πιο διαδεδομένος καρκίνος στις γυναίκες ηλικίας 15-44. Υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο περίπου 535.000 γυναίκες παγκοσμίως ,αναπτύσσουν το συγκεκριμένο είδος καρκίνου και από αυτές, περίπου 266.000 πεθαίνουν. Το 95% των περιπτώσεων αναπτύσσεται εξαιτίας του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) που είναι υπεύθυνος επίσης για τα γεννητικά κονδυλώματα και τις προκαρκινικές αλλοιώσεις στον τράχηλο της μήτρας.

Η παρούσα εργασία έχει ως αντικείμενο την ανάλυση της ασθένειας του καρκίνου τραχήλου της μήτρας που προκαλείται, όπως προαναφέρθηκε από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) και την οικονομική αξιολόγηση των βασικότερων μεθόδων πρόληψης. Σκοπός της εργασίας είναι η κατανόηση των εννοιών γύρω από τα οικονομικά της υγείας και της ανάλυσης του καρκίνου τραχήλου της μήτρας, ασθένεια που παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για το γυναικείο πληθυσμό που πλήττεται πιο συχνά από τις δυσάρεστες συνέπειες του HPV.

Στην πρώτη ενότητα, περιγράφεται η φύση του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων και η σχέση του με τον καρκίνο τραχήλου της μήτρας. Δίνονται πληροφορίες σχετικά με τις διαγνωστικές γυναικολογικές εξετάσεις που γίνονται προκειμένου να ανιχνευθούν τυχόν βλάβες που μπορεί να οδηγήσουν σε καρκίνο και οι θεραπείες στις οποίες πρέπει να υποβληθεί η ασθενής σε περίπτωση κάποιας ατυπίας ή ανωμαλίας.

Η δεύτερη ενότητα, περιγράφει την υφιστάμενη κατάσταση στην Ελλάδα όσον αφορά τις αντιλήψεις σχετικά με τον ιό, το ποσοστό αποδοχής του προληπτικού μέτρου του εμβολιασμού, τις μεθόδους που είναι πιο αποτελεσματικές για την ανίχνευση των διάφορων βλαβών, τη συχνότητα έκθεσης στον ιό και τον επιπολασμό του καρκίνου.

Επίσης, αναλύονται οι λόγοι μεγαλύτερης εμφάνισης του ιού στη χώρα, οι τύποι του ιού που εμφανίζονται πιο συχνά καθώς και οι ηλικίες που εμφανίζουν τα μεγαλύτερα ποσοστά μόλυνσης από τον ιό.

Η τρίτη ενότητα της εργασίας αυτής αναφέρεται στις χαμηλού και μέσου εισοδήματος χώρες και την αντιμετώπιση του ΚΤΜ (καρκίνου τραχήλου της μήτρας). Αρχικά, παρουσιάζονται κάποια στατιστικά στοιχεία για τις χώρες που πλήττονται πιο συχνά από την ασθένεια, μετέπειτα επισημαίνεται η ύπαρξη προγραμμάτων μαζικής πρόληψης και διάγνωσης και τέλος δίδονται κάποια στοιχεία πληθυσμιακής κάλυψης που αφορούν τον εμβολιασμό και τις προσυμπτωματικού ελέγχου εξετάσεις στις χώρες αυτές.

Στη τελευταία ενότητα, επεξηγούνται όροι χρήσιμοι για την οικονομική αξιολόγηση και συγκεκριμένα την οικονομική αποτελεσματικότητα της ασθένειας. Εν συνέχεια παρατίθενται κάποια χαρακτηριστικά της ποιότητας ζωής των ασθενών που αποτελούν μέτρο για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας μιας ιατρικής παρέμβασης στη συνολική τους υγεία. Μετέπειτα, εκτιμάται το κόστος και ο τρόπος τιμολόγησης προληπτικών, διαγνωστικών και θεραπευτικών μεθόδων και τέλος μέσω βιβλιογραφικής ανασκόπησης παρουσιάζονται οι πιο αποτελεσματικοί τρόποι εμβολιασμού και στρατηγικών προσυμπτωματικού ελέγχου με τη βοήθεια της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας διάφορων στρατηγικών-μεθόδων.



# **HPV And Cervical Cancer: Economic assessment of the disease**

**Keywords:** HPV, cervical cancer, screening, HPV vaccine, cost-effectiveness analysis, QALY, cost of the disease

## **Abstract**

Cervical cancer is the fourth most frequent cancer in women globally and the second most frequent cancer in women between 15-44 years old. Every year approximately 535,000 women develop this type of cancer and 266,000 of them die. HPV is responsible for almost 95% of the cases of cervical cancer, also genital warts and precancerous lesions.

The case study of this dissertation is to analyze cervical cancer that is predominantly caused by human papillomavirus (HPV). The purpose of this dissertation is to understand important definitions in health economics and cervical cancer analysis, which is a disease concerning mostly women, who are more affected by HPV.

The first part of the dissertation includes an analysis on the nature of the human papillomavirus and its relationship to cervical cancer. Information is being provided on the diagnostic gynaecological tests carried out in order to detect any lesions that may lead to cancer and treatments the patient should take in case of an atypia or an abnormality.

The second part includes an analysis on the current situation in Greece concerning perceptions about the virus, the acceptance rate of the preventive measure of vaccination, methods that are most effective in detecting different lesions, the frequency of exposure to the virus and the prevalence of cancer. The reasons for the virus's greatest incidence in the country, the most frequent types of virus, and the ages with the highest rates of virus infection are also analyzed in this part.

The third part deals with the treatment of the CC in low and middle-income countries. Initially, some statistics are presented on the countries that are mostly affected by the disease. Then, the existence of massive prevention and diagnosis

programs are discussed and finally, population coverage data are given on vaccination and screening for these countries.

In the last part, economic terms are explained for being used in economic evaluation and in particular in the economic effectiveness of medical interventions of the disease. Afterwards, various characteristics of the quality of life of patients are represented as a measure to assess the effectiveness of a medical intervention in their overall health. Thereafter, the way of pricing for preventive, diagnostic and therapeutic methods is discussed and also the costs are estimated. Finally, the most effective ways of vaccination and screening strategies are presented through literature, with the contribution of the cost-effectiveness analysis of different strategies.

## Περιεχόμενα

Περίληψη	vii
Abstract	ix
Κατάλογος Πινάκων	xiii
Κατάλογος Εικόνων	xv
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Η ασθένεια από ιατρική σκοπιά</b>	<b>1</b>
1.1 Εισαγωγή	1
1.2 HPV και καρκίνος τραχήλου της μήτρας	2
1.2.1 Επιδημιολογικά στοιχεία	2
1.2.2 HPV (Ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων)	4
1.2.3 Εξέλιξη της νόσου	5
1.2.4 Μοντελοποίηση της εξέλιξης	6
1.2.5 Στάδια καρκίνου	9
1.3 Μέθοδοι πρόληψης	11
1.3.1 Πρωτογενής πρόληψη – Εμβολιασμός	11
1.3.2 Δευτερογενής πρόληψη – Διάγνωση	13
1.3.3 Τριτογενής πρόληψη και θεραπεία καρκίνου	16
1.4 Ανακεφαλαίωση	19
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Ελληνικά δεδομένα</b>	<b>21</b>
2.1 Εισαγωγή	21
2.2 Γνώσεις νεαρών ατόμων στην Ελλάδα για τον ιό	21
2.3 Επιδημιολογικά του ιού στην Ελλάδα	22
2.4 Το εμβόλιο και η αποδοχή αυτού	29
2.5 Ποσοστό κάλυψης screening	30
2.6 Κυρίαρχες στρατηγικές και κόστη	31
2.7 Ανακεφαλαίωση	33
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Χαμηλού- Μέτριου Εισοδήματος Χώρες (Lmics) Και Περιοχές Με Χαμηλή Ανάπτυξη</b>	<b>35</b>

3.1 Εισαγωγή	35
3.2 Επιδημιολογικά στοιχεία	35
3.3 Προγράμματα πρόληψης και διάγνωσης	36
3.4 Ποσοστό κάλυψης εμβολιασμού	37
3.5 Ποσοστό κάλυψης screening	38
3.6 Ανακεφαλαίωση	39
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Οικονομική Αξιολόγηση Της Ασθένειας</b>	<b>41</b>
4.1 Εισαγωγή	41
4.2 Οικονομικοί όροι	41
4.3 Ποιότητα ζωής των ασθενών (QOL)	45
4.4 Κόστος ασθένειας και εκτίμηση αυτού	47
4.4.1 Υπολογισμός Κόστους Εμβολίου	47
4.4.2 Τιμή εμβολίου	48
4.4.3 Κόστος θεραπείας και διάγνωσης	50
4.5 Ανάλυση κόστους – αποτελεσματικότητας (Cost Effectiveness Analysis – CEA)	53
4.5.1 Ανάλυση κόστους – αποτελεσματικότητας εμβολίου	53
4.5.2 Ανάλυση κόστους – αποτελεσματικότητας μεθόδων screening	58
4.6 Ανακεφαλαίωση	68
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b>	<b>71</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>	<b>75</b>

## **Κατάλογος Πινάκων**

Πίνακας 2.1: Ευαισθησία και ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων των τριών στρατηγικών 31

Πίνακας 4.1: Δοκιμασία, Ευαισθησία, Ακρίβεια, Χαρακτηριστικά μεθόδων screening 59



## Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1.1: Επιπολασμός των STI το 2008 στις ΗΠΑ	2
Εικόνα 1.2: Απεικόνιση σχετική με την ηλικία και τα ποσοστά καρκίνου τραχήλου της μήτρας σε χώρες του κόσμου	4
Εικόνα 1.3: Μοντέλο ανάπτυξης της ασθένειας	6
Εικόνα 1.4: Μοντέλο ανάπτυξης του καρκίνου από τους τύπους 16,18 του ιού	7
Εικόνα 2.1α: Μελέτες στην Ελλάδα σχετικά με τον επιπολασμό του HPV	25
Εικόνα 2.1β: Μελέτες στην Ελλάδα σχετικά με τον επιπολασμό του HPV	25
Εικόνα 2.1γ: Μελέτες στην Ελλάδα σχετικά με τον επιπολασμό του HPV	26
Εικόνα 2.1δ: Μελέτες στην Ελλάδα σχετικά με τον επιπολασμό του HPV	26
Εικόνα 2.2: Επιπολασμός των 6 πιο συχνών τύπων HPV και ηλικιακές ομάδες, Ελλάδα, 2005-2008	27
Εικόνα 2.3: Επιπολασμός της μόλυνσης από υψηλού κινδύνου τύπους ανά ηλικιακή ομάδα, Ελλάδα	28
Εικόνα 2.4: Σχεδιάγραμμα για τα αποτελέσματα των περιστατικών των τύπων 16,18 του ιού	32
Εικόνα 3.1: Ποσοστό κάλυψης screening σε αναπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες σύμφωνα με την ηλικία.	39
Εικόνα 4.1: Κόστος, συνέπειες στην υγεία και κόστος αποτελεσματικότητα 18 στρατηγικών screening για καρκίνο τραχήλου της μήτρας	62
Εικόνα 4.2: Διαγραμματική απεικόνιση των QALY και των ICER για κάθε συγκρινόμενη στρατηγική	63
Εικόνα 4.3α: Μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας που συμπεριλαμβάνονται στην παραπάνω μελέτες	65
Εικόνα 4.3β: Μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας που συμπεριλαμβάνονται στην παραπάνω μελέτες	66
Εικόνα 4.4: Σχεδιάγραμμα σχετικό με τις στρατηγικές screening, τα χρονικά περιθώρια ανάμεσα στα screening και τις ηλικίες έναρξης ή λήξης του screening για την εύρεση της κατάλληλης στρατηγικής	66





# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Η ασθένεια από ιατρική σκοπιά

## 1.1 Εισαγωγή

Ο καρκίνος τραχήλου της μήτρας οφείλεται στον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων ή αλλιώς HPV (Human Papillomavirus) κατά το 95% των περιπτώσεων, ενώ υπάρχει και ένα 5% των περιπτώσεων του καρκίνου που οφείλεται σε άλλα αίτια. Το 80%-85% των γυναικών που αναπτύσσουν καρκίνο τραχήλου της μήτρας, βρίσκονται σε λιγότερο αναπτυγμένες χώρες. Για αυτό κρίνεται σημαντικό να προφυλαχθεί ο πληθυσμός από τα υψηλού κινδύνου στελέχη του ιού, τα οποία προσβάλλουν και επηρεάζουν κυρίως τον γυναικείο οργανισμό προκαλώντας καρκίνο.

Ο ιός μεταφέρεται κατά τη σεξουαλική επαφή, προκαλώντας είτε προ-καρκινικές βλάβες (CIN) είτε καρκίνο τραχήλου της μήτρας. Υπάρχουν σαράντα στελέχη του ιού, από τα οποία τα δεκαπέντε είναι ογκογονικά και μπορεί να προκαλέσουν βλάβη. Το 70% των καρκίνων προέρχεται από τα στελέχη 16 και 18 και το υπόλοιπο 30% από στελέχη όπως το 31,33,35,45 και 58. Στελέχη τα οποία δεν είναι ογκογονικά και δεν είναι υπεύθυνα για τη δημιουργία καρκίνου (χαμηλής επικινδυνότητας) είναι τα 6 και 11 (κυρίως), τα οποία προκαλούν τα γεννητικά κονδυλώματα.

Για την προστασία από τον καρκίνο παίζει μεγάλο ρόλο η πρόληψη και η έγκαιρη διάγνωση. Μιας πρώτου βαθμού πρόληψη είναι το εμβόλιο για τον HPV ή αλλιώς το εμβόλιο για τον καρκίνο τραχήλου της μήτρας, που γίνεται συνήθως σε νεαρή ηλικία προκειμένου να προλάβει τις βλάβες που μπορεί να προκαλέσει ο ιός. Κάτι τέτοιο όμως δεν αρκεί, αφού σε μια πρόληψη μεγάλο ρόλο παίζει και η συχνή παρακολούθηση, οι εξετάσεις για την ανεύρεση παθολογικών καταστάσεων μέσω χαρτογράφησης ή αλλιώς το screening των κυττάρων που σε συνδυασμό με την κολποσκόπηση και τη θεραπεία των βλαβών, δημιουργεί το άριστο αποτέλεσμα πρόληψης από τον καρκίνο.

Στο Κεφάλαιο αυτό, βλέπουμε την ιατρική φύση της ασθένειας. Συγκεκριμένα στην πρώτη ενότητα αναφέρονται κάποια επιδημιολογικά δεδομένα της ασθένειας ανά τον κόσμο, αναλύεται η φύση του ιού (HPV) και η εξέλιξη του σε καρκίνο. Η τελευταία μοντελοποιείται για τους δυο πιο επικίνδυνους τύπους HPV, ενώ στο ίδιο κεφάλαιο παρουσιάζονται τα στάδια του καρκίνου που προκαλούνται από τη συγκεκριμένη νόσο. Στη δεύτερη ενότητα αναφέρονται τα βήματα για την πρόληψη του ασθενούς και την καλύτερη διαχείριση της ασθένειας, με πρωτοβάθμια πρόληψη- τον εμβολιασμό, δευτεροβάθμια πρόληψη- το screening ή προσυμπτωματικό έλεγχο και τριτοβάθμια πρόληψη-τη θεραπεία των ανωμαλιών που αναπτύσσονται στον τράχηλο.

## 1.2 HPV και καρκίνος τραχήλου της μήτρας

### 1.2.1 Επιδημιολογικά στοιχεία

Οι σεξουαλικά μεταδιδόμενοι ιοί πλήττουν ολοένα και μεγαλύτερο κομμάτι του πληθυσμού, με τον ιό HPV να κατέχει μια υψηλή θέση ανάμεσα στα ΣΜΝ (Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα). Ο ιός σήμερα είναι πολύ διαδεδομένος με περισσότερο από το 80% του πληθυσμού να έχει μολυνθεί από κάποιον τύπο του. Συγκεκριμένα στις ΗΠΑ, το 2008 εκτιμήθηκε ότι ο επιπολασμός του ιού ήταν πάνω από 110.000 μολύνσεις από σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, ενώ την πρώτη θέση κατείχε ο HPV με 79.100 περιστατικά εκ των οποίων τα 46% ήταν άντρες και το 54% γυναίκες. Ενώ κατά τη διάρκεια του 2013-2014, ο επιπολασμός των μολύνσεων των γεννητικών οργάνων από HPV κατά τις ηλικίες 18-59 ήταν 42,5% από τον συνολικό πληθυσμό, με το 45,2% να είναι άντρες και το 39,9% γυναίκες. Με υψηλού κινδύνου HPV τύπους είχε μολυνθεί το 22,7% του συνολικού πληθυσμού-25,1% ήταν άντρες και 20,4% γυναίκες- (Geraldine McQuillan et al., 2017) .



Πηγή: (CDC 2013)

**Εικόνα 1.1: Επιπολασμός των STI το 2008 στις ΗΠΑ**

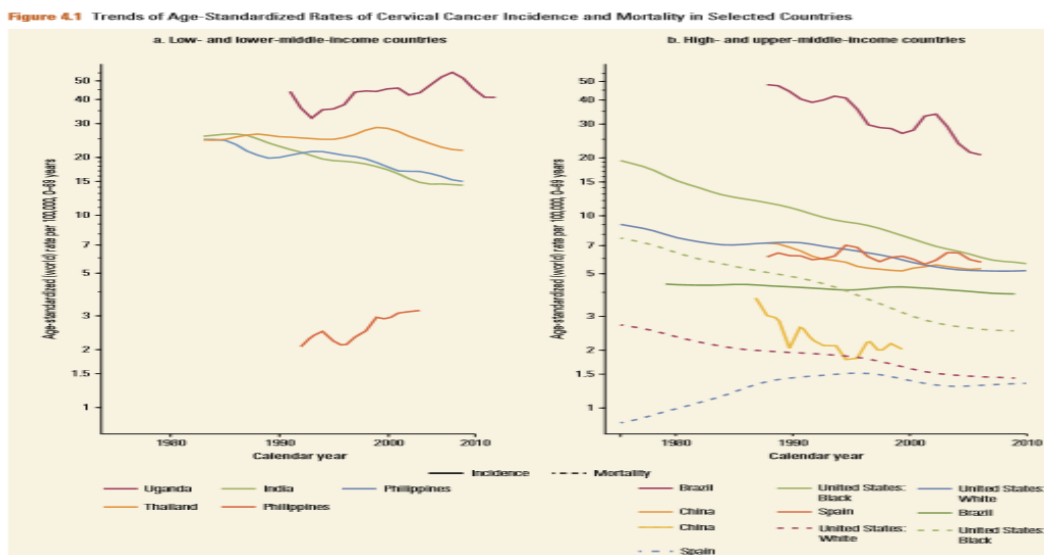
Σύμφωνα με στατιστικά που δημοσιεύτηκαν από το WHO , το 2018 μόνο το 3,2% των περιπτώσεων καρκίνου ανά τον κόσμο, ήταν περιπτώσεις καρκίνου τραχήλου της μήτρας. Συγκεκριμένα, οι καρκίνοι του τραχήλου της μήτρας ήταν 569.847. Σε χώρες χαμηλού εισοδήματος συναντώνται πιο συχνά περιστατικά του καρκίνου τραχήλου της μήτρας (40 ανά 100.000 γυναίκες- Λατινική Αμερική και Καραϊβική), ενώ σε χώρες υψηλού εισοδήματος εκτιμάται ότι περίπου 5 στις 100.000 γυναίκες βρίσκεται να έχουν καρκίνο τραχήλου της μήτρας (Hellen Gelband et al. 2015). Το μεγαλύτερο ποσοστό γυναικών με καρκίνο τραχήλου της μήτρας ανευρίσκεται στην Ασία με 315.346 περιπτώσεις, ποσοστό μεγαλύτερο από το 50% των περιστατικών (55,34%). Ακολουθεί η Αφρική με ποσοστό περίπου 21% των περιστατικών του καρκίνου παγκοσμίως, η Ευρώπη με 10,7 %, η Λατινική Αμερική και Καραϊβική με 9,9%, η Βόρεια Αμερική με 2,7% και η Ωκεανία με 0,43%.

Η θνησιμότητα από το συγκεκριμένο καρκίνο την ίδια χρονιά άγγιξε τις 311.365. Από αυτό τον αριθμό θανάτων, οι περισσότεροι συνέβησαν στην Ασία, όπου το 54,1% των περιπτώσεων καρκίνου τραχήλου της μήτρας, απεβίωσαν. Στην Αφρική, όπου έρχεται δεύτερη σε ποσοστό θνησιμότητας από τον συγκεκριμένο καρκίνο, η θνησιμότητα άγγιξε το 26,2% των περιπτώσεων καρκίνου τραχήλου της μήτρας. Ακολουθεί η Λατινική Αμερική με την Καραϊβική, όπου το ποσοστό θνησιμότητας από την ασθένεια αγγίζει το 9,1%, η Ευρώπη με ποσοστό περίπου 8,3%-με το μεγαλύτερο ποσοστό θανάτων να συμβαίνει στην Πολωνία και το μικρότερο ποσοστό σε Φιλανδία, Ολλανδία, Δανία, χώρες που εφαρμόζουν εθνικά προγράμματα πρόληψης από καρκίνους (Malgorzata Pikala et al.,2019)- ,η Βόρεια Αμερική με ποσοστό 1,99% και η Ωκεανία με ποσοστό 0,41%.

Παρατηρείται ότι το μεγαλύτερο ποσοστό περιστατικών και θανάτων συμβαίνουν στις χώρες χαμηλού και μέσου εισοδήματος (LMICs). Σε αυτές τις χώρες ο καρκίνος τραχήλου της μήτρας είναι ο πρώτος σε συχνότητα στις γυναίκες, όπως και σε μερικές χώρες τις Ευρώπης (Ισπανία) και της Κεντρικής Ασίας. Ένα κύριο χαρακτηριστικό του καρκίνου τραχήλου της μήτρας είναι η ισχυρή σχέση που έχει με τα επίπεδα ανάπτυξης της εκάστοτε χώρας, τα περιστατικά και τη θνησιμότητα. Ακόμα και το ποσοστό θνησιμότητας είναι μεγαλύτερο σε φτωχότερες χώρες από ότι σε πιο αναπτυγμένες-πλούσιες χώρες.

Παρά το μικρό ποσοστό της ασθένειας σε παγκόσμιο επίπεδο, ο αριθμός των νέων περιστατικών και των θανάτων αυξάνεται περίπου 0,5% κάθε χρόνο, λόγω του

γρηραιότερου πληθυσμού (Hellen Gelband et al.,2015). Χωρίς καμία παρέμβαση, η αύξηση θα συνεχίζεται, ιδιαίτερα στις λιγότερο αναπτυγμένες χώρες.



Πηγή: (LynetteDenny et al. ,2015)

### **Εικόνα 1.2: Απεικόνιση σχετική με την ηλικία και τα ποσοστά καρκίνου τραχήλου της μήτρας σε χώρες του κόσμου**

Άλλοι σχετικοί παράγοντες που επηρεάζουν την αύξηση των περιστατικών καρκίνου τραχήλου της μήτρας παγκοσμίως είναι οι πολιτισμικές και θρησκευτικές πεποιθήσεις που διέπουν την σεξουαλική συμπεριφορά των ατόμων και άρα τη μετάδοση του HPV. Ακόμα φυλετικοί και κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τη μετάδοση του ιού. Για παράδειγμα ανάμεσα σε περιοχές των ΗΠΑ, η απόκλιση της ασθένειας είναι μεγάλη (ο επιπολασμός της ασθένειας στις περιοχές που υπάρχουν εύποροι πολίτες, είναι πολύ διαφορετικός από αυτόν που υπάρχει σε περιοχές με πιο φτωχούς ανθρώπους).

#### **1.2.2 HPV (Ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων)**

Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων ή HPV (Human Papillomavirus) είναι η κύρια αιτία ανάπτυξης καρκίνου τραχήλου της μήτρας. Ο ιός έχει πολλά στελέχη (περισσότερα από 100) από τα οποία, κάποια είναι επικίνδυνα και μπορούν να προκαλέσουν την ανάπτυξη του καρκίνου (υψηλού κινδύνου στελέχη) και κάποια άλλα είναι χαμηλού κινδύνου-δεν προκαλούν καρκίνο. Ως υψηλού κινδύνου ή ογκογονικοί ορίζονται οι τύποι που προκαλούν προ-καρκινικές αλλοιώσεις ή καρκίνο και είναι οι

τύποι 16,18,26,31,33,34,35,39,45,51,52,53,56,58,59,66,68,73, 82 του ιού, οι οποίοι εκτός από καρκίνο τραχήλου της μήτρας μπορεί να προκαλέσουν και καρκίνο του αιδοίου (vulva), του κόλπου (vagina), του πέους (penis), του πρωκτού (anus), του στοματοφάρυγγα (oropharynx) και σπανιότερα του κατωτέρου αναπνευστικού (Recurrent Respiratory Papillomatosis). Ως χαμηλού κινδύνου ορίζονται εκείνα τα στελέχη του ιού-τύποι που είναι μη-ογκογονικοί (6, 11, 40, 42, 43, 44, και 54) και δεν ευθύνονται για την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων, ενώ ευθύνονται για την εμφάνιση κονδυλωμάτων. (Α. Μορτάκης, 2016)

Η ασθένεια είναι ασυμπτωματική και η απουσία εμφανών συμπτωμάτων αυξάνει την πιθανότητα μετάδοσης του ιού, ενώ το προφυλακτικό μόνο δε μπορεί να συμβάλλει στην προφύλαξη από τον ιό. Ακόμα και η επαφή δέρμα με δέρμα από περιοχές που φιλοξενούν τον ιό, είναι ικανή να τον μεταδώσουν.

Οι περισσότερες μολύνσεις αυτοϊώνται μέσα σε διάστημα δώδεκα με δεκαοχτώ μήνες. Παρόλα αυτά, όπως αναφέρθηκε κάποιες μολύνσεις από τον ιό, μένουν για πολλά χρόνια και έχουν ως επακόλουθα τις προκαρκινικές αλλοιώσεις και τον καρκίνο τραχήλου της μήτρας. Ο HPV μπορεί να προκαλέσει γεννητικά κονδυλώματα, ενδοεπιθηλιακή τραχηλική νεοπλασία (CIN), επιθετικό καρκίνο, νοσηρότητα και θάνατο. Η εμμένουσα ογκογονική μόλυνση-λοίμωξη από τον HPV (λοίμωξη δηλαδή από ογκογονικά στελέχη), είναι η κύρια αίτια ανάπτυξης του καρκίνου (99,7 % των περιπτώσεων) (Θ.Αγοραστός, 2008).

### 1.2.3 Εξέλιξη της νόσου

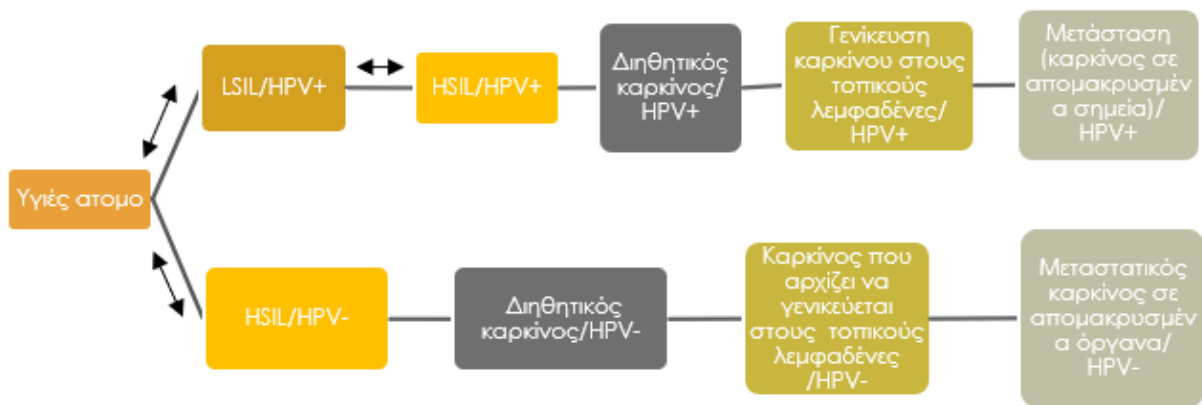
Η επίμονη και συνεχής μόλυνση με ογκογονικούς τύπους του HPV είναι η κύρια αιτία ανάπτυξης καρκίνου τραχήλου της μήτρας. Ενενήντα της εκατό των καρκίνων εξελίσσονται λόγω των πλακωδών επιθηλιακών κυττάρων και ξεκινούν στη ζώνη μετασχηματισμού του εξω-τράχηλου. Το υπόλοιπο δέκα της εκατό είναι αδενοκαρκινώματα που αναπτύσσονται στο αδενικό κίονοειδές στρώμα του ενδο-τράχηλου ή καρκινώματα στα αδενικά κύτταρα.

Οι υψηλού κινδύνου τύποι 16, 18 και 45 ευθύνονται για το 61% των καρκίνων του πλακώδους επιθηλίου, το 10% των αδeno-καρκινωμάτων και το 6% του καρκίνου των αδενικών κυττάρων. Ο ιός μπορεί να προκαλέσει προ-καρκινικές βλάβες, οι οποίες μπορεί να είναι χαμηλού βαθμού (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion- LSIL) και να δημιουργούν καλοήγηθη θηλώματα -κονδυλώματα- ή χαμηλού κινδύνου βλάβες που αναφέρονται ως πρώτου βαθμού προ-καρκινικές αλλοιώσεις (CIN 1), ή υψηλού

βαθμού προ-καρκινικές αλλοιώσεις (HSIL- High Grade Squamous Intraepithelial Lesion) που αναφέρονται ως υψηλού κινδύνου αλλοιώσεις και συναντώνται ως CIN2, CIN3. Η εμμένουσα λοίμωξη και η μη αντιμετώπιση των παραπάνω αλλοιώσεων μπορεί να οδηγήσει σε καρκίνο. Υπολογίζεται σύμφωνα με κάποιες έρευνες ότι η εξέλιξη του ιού σε διηθητικό καρκίνο γίνεται σε διάστημα 10-20 ετών, ενώ σε άλλες ορίζεται ένα μεγαλύτερο διάστημα 10-30 έτη. Έτσι είναι πολύ δύσκολο για έναν ΚΤΜ να συμβεί πριν την ηλικία των 30.

**Πηγή:** (Π.Παναγάκης,2017)

#### 1.2.4 Μοντελοποίηση της εξέλιξης



Πηγή: (Jeanne S. Mandelblatt et al., 2002)

**Εικόνα 1.3: Μοντέλο ανάπτυξης της ασθένειας**

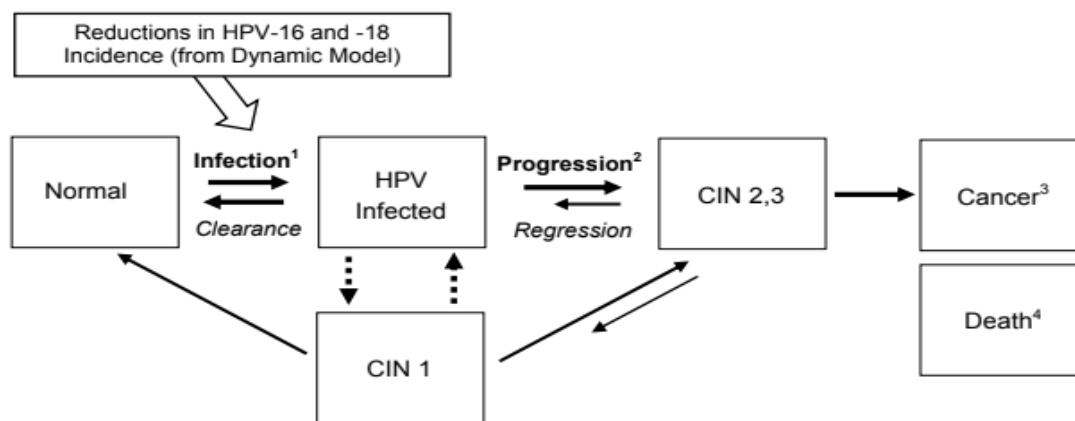
Στην έρευνα των Jeanne S. Mandelblatt et al. (2002) τέθηκε σαν υπόθεση ότι η πιθανότητα του να αποκτήσει κάποιος νεοπλασία χωρίς να έχει έρθει σε επαφή με τον ιό είναι σπάνια (περίπου 5%). Ενώ το να γυρίσει κάποιος με HPV από την κατάσταση του LSIL (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion) πίσω στην υγιή κατάσταση είναι πολύ πιθανό (90%), μιας και η λοίμωξη από τον ιό θεραπεύεται από μόνη της σε διάστημα ενός με δυο ετών. Για αυτό και διακρίνουμε μια αμφίδρομη σχέση μεταξύ τους στο παραπάνω μοντέλο. Το ίδιο συμβαίνει και με άτομα με HSIL, τα οποία θεραπεύοντας τις βλάβες τους ανεξάρτητα με το αν έχουν ή όχι HPV, μπορούν να γυρίσουν πίσω στην υγιή κατάσταση και να θεωρηθούν υγιή άτομα που μπορούν να αναπτύξουν ξανά ή και όχι καρκίνο τραχήλου της μήτρας. Στις μεγαλύτερες ηλικίες

(65+) η πιθανότητα επαναφοράς στο φυσιολογικό επιθήλιο από LSIL είναι 30-60%, ενώ η πιθανότητα να μεταβεί κάποιος από HSIL σε φυσιολογική κατάσταση είναι 25%.

### Μοντέλο ανάπτυξης καρκίνου σε γυναίκες -όλων των ηλικιών- με μόλυνση από HPV 16 και 18

Οι τύποι 16 και 18 προκαλούν τους πιο συχνούς καρκίνους τραχήλου της μήτρας. Για αυτό οι Jane J. Kim et al. (2008), δημιούργησαν ένα μοντέλο μετάβασης του υγιούς ατόμου σε άτομο μολυσμένο από τον ιό HPV, σε προ-καρκινικές αλλοιώσεις και τελικά σε διηθητικό καρκίνο. Το μοντέλο λαμβάνει υπόψη του ότι:

1. η έκθεση-μόλυνση από τον ιό εξαρτάται από την ηλικία, από τον τύπο-στέλεχος του ιού και από την ανοσολογική κατάσταση του ασθενή
2. η εξέλιξη της HPV λοίμωξης και η κατάσταση CIN1 εξαρτάται από την ηλικία και τον τύπο του HPV
3. ο καρκίνος ταξινομείται σε τοπικό καρκίνο, σε τοπικά εκτεταμένο και εκτεταμένο καρκίνο και από πλευράς ανίχνευσης σε μη-ανιχνεύσιμο, συμπτωματικό και σε ανίχνευση μέσω ελέγχου
4. θάνατος μπορεί να επέλθει από κάθε αιτία θνησιμότητας, από κάθε κατάσταση υγείας και την προχωρημένη κατάσταση από τα στάδια του καρκίνου



<sup>1</sup> Incidence of infection depends on age, HPV type, prior infection, and type-specific immunity.

<sup>2</sup> Progression of HPV infection and CIN 1 depends on age and HPV type.

<sup>3</sup> Cancer states stratified by stage (i.e., local, regional, distant) and detection status (i.e., undetected, symptom-detected, screen-detected).

<sup>4</sup> Death can occur from all-cause mortality from every health state and excess cancer-specific mortality from cancer states.

Πηγή: (Kim Jane J. et al. , 2008)

**Εικόνα 1.4: Μοντέλο ανάπτυξης του καρκίνου από τους τύπους 16,18 του ιού**

Το μοντέλο δείχνει ότι από την υγιή κατάσταση μπορεί κάποιος να βρεθεί στην αμέσως επόμενη κατάσταση υγείας, δηλαδή τη μόλυνση από HPV αλλά και αντίστροφα με τη διαδικασία της καταστολής του ιού, ο οργανισμός μέσω του ανοσοποιητικού συστήματος «καθαρίζει» από μόνος του τη λοίμωξη. Η εξέλιξη του εκτεθειμένου ατόμου στον HPV μπορεί να οδηγήσει σε CIN1 και CIN 2,3 και αντιστρόφως οι βλάβες μπορεί να θεραπευτούν και το άτομο να μεταβεί και πάλι στην προηγούμενη κατάσταση υγείας. Η κατάσταση του καρκίνου είναι μη-αναστρέψιμη.

Το μοντέλο ανάπτυξης καρκίνου (από συγκεκριμένο τύπο HPV-16 στην πρώτη σχέση) που μελετήθηκε για t+1 εξαρτάται :

- ❖ από τον αριθμό των γυναικών με καρκίνο από τον συγκεκριμένο τύπο HPV (HPV16) στη δεδομένη στιγμή t
- ❖ την πιθανότητα να προχωρήσει ο καρκίνος από CIN2,3 σε διηθητικό καρκίνο πολλαπλασιασμένο με τον αριθμό των γυναικών με υψηλού βαθμού προκαρκινικές αλλοιώσεις, προερχόμενες από HPV16 στο χρόνο t και τον αριθμό των γυναικών με CIN2,3 συσχετιζόμενο με HPV16 ,που πιο πριν είχαν μολυνθεί από τον HPV18 στη στιγμή t
- ❖ εξαιρούμενου του αθροίσματος της πιθανότητας μια γυναίκα (στις ΗΠΑ) να πεθάνει από όλες τις άλλες αιτίες με το υπερβάλλον ποσοστό θνησιμότητας από διηθητικό καρκίνο, πολλαπλασιασμένο με τον αριθμό των γυναικών με καρκίνο από HPV16 τη δεδομένη χρονική στιγμή t.

Αντιστοίχως με τις κατάλληλες μετατροπές, η σχέση ισχύει και για το μοντέλο ανάπτυξης καρκίνου από HPV18.

$$CA16_{t+1}(i,j) = CA16_{t}(i,j) + CIN23prog*[H16_{t}(i,j) + Histw18\_H16_{t}(i,j)] - [\mu w(i) + \mu CA]*CA16_{t}(i,j)$$

$$CA18_{t+1}(i,j) = CA18_{t}(i,j) + CIN23prog*[H18_{t}(i,j) + Histw16\_H18_{t}(i,j)] - [\mu w(i) + \mu CA]*CA18_{t}(i,j)$$

Όπου:

*CA16<sub>t</sub>(i,j)* Γυναίκες(ηλικίας *i*, ομάδα σεξουαλικής δραστηριότητας *j*) με διηθητικό καρκίνο συσχετιζόμενο με *hrv16* στο χρόνο *t*

*CA18<sub>t</sub>(i,j)* : Γυναίκες (ηλικίας *i*, ομάδα σεξουαλικής δραστηριότητας *j*) με διηθητικό καρκίνο συσχετιζόμενο με *hrv18* στο χρόνο *t*



*H16 t(i,j):* Γυναίκες (ηλικίας  $i$ , ομάδα σεξουαλικής δραστηριότητας  $j$ ) με υψηλού βαθμού προ-καρκινικές αλλοιώσεις συσχετιζόμενες με *hrv16* στο χρόνο  $t$

*H18 t(i,j):* Γυναίκες (ηλικίας  $i$ , ομάδα σεξουαλικής δραστηριότητας  $j$ ) με υψηλού βαθμού προ-καρκινικές αλλοιώσεις συσχετιζόμενες με *hrv18* στο χρόνο  $t$

*Histw18\_H16 t(i,j):* Γυναίκες (ηλικίας  $i$ , ομάδα σεξουαλικής δραστηριότητας  $j$ ) με CIN2,3 συσχετιζόμενα με HPV16, που πιο πριν είχαν μολυνθεί από τον HPV18 στη στιγμή  $t$

*Histw16\_H18 t(i,j):* Γυναίκες (ηλικίας  $i$ , ομάδα σεξουαλικής δραστηριότητας  $j$ ) με CIN2,3 συσχετιζόμενα με HPV18, που πιο πριν είχαν μολυνθεί από τον HPV16 στη στιγμή  $t$

*μCA:* υπερβάλλον ποσοστό θνησιμότητας για γυναίκες με διηθητικό καρκίνο,

τιμή: 0.0646

*CIN23prog(i):* πιθανότητα να προχωρήσει ο καρκίνος από CIN2,3 σε διηθητικό καρκίνο, από ηλικία  $i$ , 0.0020 – 0.0301 † ¶ (τιμές)

*μw(i):* Όλες οι αιτίες θανάτου για γυναίκες στις ΗΠΑ, από ηλικία  $i$ , 0.00010 – 0.12465 † (τιμές)

όπου  $i = 0-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80+$

$j$ : κανέναν (0), μικρός αριθμός (1-2), μέτριος αριθμός (3-4), υψηλός αριθμός (5+), με ηλικίες 8-12, 13-14, 15-17, 18-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-49

† Το εύρος αντιπροσωπεύει πιθανότητες που αφορούν την ηλικία.

¶ Στη διαδικασία βαθμονόμησης, οι πιθανότητες βάσης 0,002-0,030 (κατά ηλικία) επιτρέπεται να ποικίλλουν κατά παράγοντα 1-6.

\* HPV, human papillomavirus; CIN, τραχηλική ενδο-επιθηλιακή ανωμαλία.

(Οι πιθανότητες είναι ετήσιες).

### 1.2.5 Στάδια καρκίνου

Η εμφάνιση του καρκίνου ταξινομείται σε στάδια, όπως και όλοι οι καρκίνοι σύμφωνα με τις τροποποιήσεις που έγιναν από το FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) για τη Γυναικεία Ογκολογία, το 2018. Η Neerja Bhatla (2019) ανέφερε ότι τα στάδια του καρκίνου ταξινομούνται ανάλογα με το μέγεθος του όγκου, τα σημεία του σώματος και τους ιστούς που επηρεάζουν και είναι τέσσερα.

Στο Στάδιο I (τοπικός καρκίνος-FIGO stage I) το καρκίνωμα περιορίζεται αυστηρά στον τράχηλο της μήτρας (δεν επεκτείνεται στο υπόλοιπο σώμα):

- IA: διηθητικό καρκίνωμα που μπορεί να διαγνωστεί μόνο με μικροσκόπιο και προσβολή <5 mm (η συμμετοχή των λεμφαγγείων γύρω από τον ιστό δεν αλλάζει τη σταδιοποίηση)
  - IA1: το μέγεθος του στρώματος του ιστού που προσβάλλεται είναι <3 mm.
  - IA2: Το μέγεθος του στρώματος του ιστού που προσβάλλεται βρίσκεται στο διάστημα [3,5) mm
- IB: διηθητικό καρκίνωμα με βαθύτερη προσβολή ιστού  $\geq 5$  mm, περιορισμένη στο τράχηλο της μήτρας
  - IB1: διηθητικό καρκίνωμα  $\geq 5$  mm και <2 cm σε βάθος
  - IB2: διηθητικό καρκίνωμα βάθους : [2,4) cm
  - IB3: διηθητικό καρκίνωμα βάθους  $\geq 4$  cm

Στο Στάδιο II (εκτεταμένος καρκίνος-FIGO stage II) ο καρκίνος εισβάλλει πέρα από τη μήτρα, αλλά όχι στο κατώτερο μέρος του κόλπου ή στο πυελικό έδαφος.

- IIA: Καρκίνωμα χωρίς προσβολή του τραχηλικού στρώματος (της περιοχής δηλαδή που περιβάλλει τη μήτρα και τους ιστούς γύρω από αυτή)
  - IIA1: διηθητικό καρκίνωμα με ανώτατη διάσταση <4 cm
  - IIA2: διηθητικό καρκίνωμα  $\geq 4$  cm σε μέγιστη διάσταση
- IIB: Καρκίνωμα με προσβολή του ιστού γύρω από τη μήτρα

Στο Στάδιο III (μεταστατικός καρκίνος-FIGO stage III) το καρκίνωμα περιβάλλει το κατώτερο μέρος του κόλπου και/ή επεκτείνεται στο πυελικό έδαφος και/ή προκαλεί υδρονέφρωση ή μη λειτουργία των νεφρών και/ή περιβάλλει πυελικούς και/ή παραορτικούς λεμφαδένες.

- IIIA: Το καρκίνωμα περιβάλλει το κατώτερο τρίτο του κόλπου, με καθόλου επέκταση στο πυελικό έδαφος.
- IIIB: Επέκταση στο πυελικό έδαφος και/ή υδρονέφρωση ή μη λειτουργία του/των νεφρών.
- IIIC: Συμμετοχή του πυελικού εδάφους και/ή στους παραορτικούς λεμφαδένες, ανεξάρτητα από το μέγεθος του όγκου και την επέκταση .
  - IIIC1: Μετάσταση μόνο στους πυελικούς λεμφαδένες
  - IIIC2: Μετάσταση στους παραορτικούς λεμφαδένες

Στο Στάδιο IV- FIGO stage IV το καρκίνωμα έχει επεκταθεί πάνω από την περιοχή της πυέλου ή συμπεριλαμβάνει τη βλεννογόνο της ουροδόχου κύστης ή του ορθού.

Ένα τόσο γενικευμένο οίδημα, δεν επιτρέπει την περαιτέρω επέκταση του καρκίνου στο στάδιο IV.

- IVA: Μετάδοση σε γειτονικά όργανα
- IVB: Μετάδοση σε απομακρυσμένα όργανα

### 1.3 Μέθοδοι πρόληψης

#### 1.3.1 Πρωτογενής πρόληψη – Εμβολιασμός

Για να αποτραπεί η εξέλιξη του ιού σε προ-καρκινικές αλλοιώσεις (CIN 1,2,3) και μετέπειτα σε καρκίνο (Σταδίου I,II,III), θα πρέπει να ληφθούν κάποια προληπτικά μέτρα. Το WHO σε έναν οδηγό για τον καρκίνο τραχήλου της μήτρας αναφέρει ως πρωτοβάθμια πρόληψη τα εξής μέτρα:

1. Εμβόλιο κατά του HPV σε προεφήβους ηλικίας 9-13 (κυρίως κορίτσια αλλά αν υπάρχει δυνατότητα να γίνεται και σε αγόρια),
2. Σωστή και επαρκή πληροφόρηση σχετικά με θέματα υγείας αλλά και μη παρότρυνση του καπνίσματος
3. Σεξουαλική διαπαιδαγώγηση
4. Χρήση προφυλακτικών για όσους έχουν ξεκινήσει τις σεξουαλικές επαφές
5. (Περιτομή για το ανδρικό φύλο)

Το εμβόλιο κατά του καρκίνου τραχήλου της μήτρας ή του HPV φαίνεται να είναι αρκετά αποτελεσματικό με το πέρασμα των χρόνων. Στην ουσία το εμβόλιο προστατεύει από κάποια στελέχη υψηλού και χαμηλού κινδύνου του ιού. Η πρώτη του εφαρμογή στην Ευρώπη ήταν το 2007, ενώ το 2014 εγκρίθηκε για χρήση σε κορίτσια ηλικίας 9-26 ετών από το Food and Drug Administration (FDA) και για αγόρια ηλικίας 9-14 ετών. Παρόμοια, το 2015 το CHMP (Committee for Medical Products for Human Use) πρότεινε το εμβόλιο να δοθεί προς χρήση τόσο στα κορίτσια όσο και στα αγόρια ηλικίας 9 ετών και άνω, προκειμένου να προστατευθούν από καρκίνο τραχήλου της μήτρας, του αιδοίου, του κόλπου και του πρωκτού, του πέους αλλά και από προ-καρκινικές βλάβες και εξωτερικά (οξυτενή) κονδυλώματα.

Το εμβόλιο έχει εξελιχθεί και στην πορεία των χρόνων έγινε πιο ενισχυμένο, με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και δραστικότητα. Στην αγορά, κυκλοφορεί: α)το διδύναμο εμβόλιο που προστατεύει από τα στελέχη 16, 18 του ιού με την ονομασία Cervarix, β)το τετραδύναμο εμβόλιο επονομαζόμενο ως Gardasil, που προστατεύει από τα στελέχη 16,18 αλλά και από τα 6,11 που προκαλούν τα κονδυλώματα, ενώ γ)προσφάτως η βιομηχανία των φαρμάκων κυκλοφόρησε το νέο βελτιωμένο

εννιαδύναμο εμβόλιο «Gardasil9», που προστατεύει από τους τύπους 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 και 58. Έχει διαπιστωθεί πως η προστασία του εμβολίου από τα στελέχη 16, 18 έχει σταυροειδή προστασία και για τους τύπους 31 και 45, ενισχύοντας έτσι την αποτελεσματικότητα του τετραδύναμου εμβολίου στο 75-80% αλλά και του διδύναμου εμβολίου παράλληλα.

Το εμβόλιο συνίσταται σύμφωνα με οδηγίες από το GAVI σε κορίτσια ηλικίας 9-12 ετών αλλά και σε αγόρια αν είναι εφικτό και πραγματοποιείται σε δυο δόσεις σε διάστημα έξι μηνών ανάμεσα στα εμβόλια και διαρκεί εφ' όρους ζωής. Ακόμα έχει συσταθεί καινούρια ηλικιακή ομάδα, στην οποία μπορεί να γίνει το εμβόλιο (15-26). Στην ομάδα αυτή, ο εμβολιασμός γίνεται σε τρεις δόσεις, ενώ η δράση του διαρκεί επίσης εφ' όρους ζωής. Παρόλα αυτά, μελέτες αναφέρουν πως η αποτελεσματικότητα του πέφτει καθώς αυξάνεται η ηλικία του εμβολιασμού. Η τρίτη δόση- αναμνηστική δόση- αναφέρεται και ως booster dose και έχει σκοπό να ενισχύσει περισσότερο την ανοσία απέναντι στον ιό και τις συνέπειες του ειδικά σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα (πχ άτομα με HIV) και άτομα 15 ετών και άνω που πιθανώς έχουν ξεκινήσει τη σεξουαλική τους ζωή και έχουν έρθει σε επαφή με τον ιό σύμφωνα με τον Hellen Gelband et al. (2015). Σύμφωνα με μελέτες που έχουν γίνει από τους Sanders GD et al. (2003), AV. Taira et al. (2004), Kim Jane J. (2008) η αναμνηστική δόση λαμβάνεται μετά το διάστημα των 10 ετών. Άλλες μελέτες επισημαίνουν πως η δόση ενίσχυσης ή αναμνηστική λαμβάνεται μεταξύ του διαστήματος των 10 με 20 χρόνων κατά τους Acceta G. et al. (2010), μετά από 30 έτη κατά Coupre VMH et al. (2008), μετά από 25 έτη κατά Tully SP et al. (2011).

### **Λόγοι για τους οποίους το εμβόλιο δεν είναι προτιμητέο**

Θα πρέπει να αναφερθεί ότι η συχνότητα του εμβολίου και άρα η πρωτογενής πρόληψη είναι κατά πολύ μεγαλύτερη σε αναπτυγμένες χώρες, χώρες δηλαδή υψηλού εισοδήματος, κάτι το οποίο δε συμβαίνει και στις χώρες χαμηλού και μέσου εισοδήματος. Οι τελευταίες δίνουν περισσότερη βάση στη θεραπεία των προκαρκινικών και καρκινικών βλαβών, δηλαδή στη δευτεροβάθμια πρόληψη, προσπαθώντας να αντιμετωπίσουν την ασθένεια αφότου εμφανιστεί παρά να την αποτρέψουν από την αρχή. Οι λόγοι ποικίλλουν και αναφέρονται παρακάτω.

Όπως τονίζουν οι Obinna I. Ekwunife et al. (2015) οι δυσκολίες και οι προκλήσεις που αντιμετωπίζουν οι χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος χώρες στη μεταφορά ενός εφηβικού εμβολίου είναι μεγάλες καθώς απαιτείται :

1. εκπαίδευση, πληροφόρηση και ενημέρωση του κοινού, για ευαισθητοποίηση γύρω από τις συνέπειες του ιού και τα οφέλη ενός τέτοιου εμβολίου και κινητοποίηση αυτού,
2. υψηλότερες απαιτήσεις εφοδιαστικής αλυσίδας για τη μεταφορά του εμβολίου εκτός των εγκαταστάσεων υγείας σε αντίθεση με ένα παιδικό εμβόλιο
3. μικρο-σχεδιασμό για θέματα που αφορούν την προσβασιμότητα των εμβολίων, τις γεωγραφικά δύσβατες περιοχές, τα χαρακτηριστικά από διάφορες κουλτούρες που δυσχεραίνουν την υφιστάμενη κατάσταση.
4. Μεγαλύτερο κόστος για υπηρεσίες μεταφοράς που αφορούν τα παιδικά εμβόλια
5. Πολιτική δέσμευσης στο θέμα πρωτοβάθμιας πρόληψης
6. Ικανότητα επίβλεψης
7. Εγγραφή όλων των κοριτσιών σε σχολεία
8. Απαλοιφή των ταμπού που σχετίζονται με τη θρησκεία ή την παράδοση και τη γενικότερη φιλοσοφία γύρω από τη σεξουαλική συμπεριφορά των ατόμων
9. Μείωση του αναλφαριθμητισμού
10. Εξάλειψη της φτώχειας

### 1.3.2 Δευτερογενής πρόληψη – Διάγνωση

Οι διαγνωστικές εξετάσεις έχουν ως σκοπό την πρόληψη και την έγκαιρη διάγνωση των προ-καρκινικών και καρκινικών αλλοιώσεων στο επιθήλιο του τράχηλου της μήτρας. Οι πιο διαδεδομένοι τρόποι ανίχνευσης του ιού και των δυσπλασιών που δημιουργεί είναι το HPV DNA test, η κυτταρολογία-υγρής φάσεως (LBC) ή συμβατική-, το VIA και η κολποσκόπηση.

Με γυμνό μάτι, δηλαδή με οπτική εξέταση ο γιατρός δε μπορεί να διακρίνει την ύπαρξη προ-καρκινικών αλλοιώσεων, ούτε την έκθεση του ατόμου στον HPV, παρά μόνο στην περίπτωση που υπάρχουν οξυτενή κονδυλώματα ή καρκίνος – ο οποίος είναι προχωρημένος-.

Αναλυτικότερα, όπως προαναφέρθηκε το τεστ ΠΑΠ χωρίζεται σε συμβατική κυτταρολογία ή συμβατικό Παπ (conventional cytology), αλλά και σε κυτταρολογία με λήψη υγρού κολπικού επιχρίσματος ή υγρή κυτταρολογία (Liquid-based cytology). Τελευταία, έχουν αρχίσει να εφαρμόζονται δυο εξελιγμένα τεστ Παπ, το ThinPrep και το AytocutePrep.

Ο Μ.Ιατράκης (2015) στο βιβλίο του αναφέρει ότι το συμβατικό Παπ είναι ένα σχετικά φθινό και προσιτό τεστ κατά το οποίο ελέγχονται κύτταρα από επιθηλιακούς

ιστούς του τράχηλου της μήτρας για την ανίχνευση καρκινικών και προ-καρκινικών κυττάρων. Λαμβάνεται δείγμα από τον ενδο-τράχηλο και τον έξω-τράχηλο και συγκεκριμένα από τη ζώνη μετασχηματισμού. Μετά τη λήψη του, το επίχρισμα μεταφέρεται σε αντικειμενοφόρο πλάκα και μονιμοποιείται με ειδικό σπρέι. Η καθυστέρηση της διαδικασίας της μεταφοράς μπορεί να αποφέρει λανθασμένα αποτελέσματα (ψευδώς αρνητικά ή ψευδώς θετικά αποτελέσματα), λόγω της ξηρότητας του αέρα ή της μη σωστής λήψης επιχρίσματος -είτε λόγω αποτυχίας λήψης υγρού από το σωστό σημείο, είτε λόγω της επικάλυψης μιας περιοχής κυττάρων από μια άλλη πιο πυκνή ή λόγω του διασκορπισμού των κυττάρων, ή της ανάμιξη του υγρού και με άλλες προσμίξεις (βλέννα, αίμα κ.λπ.). Το Παπ ανιχνεύει επίσης την ύπαρξη φλεγμονών, τριχομονάδων αλλά ελέγχει εμμέσως και τη λειτουργία των ωοθηκών. Η δοκιμασία κατά Παπανικολάου ανιχνεύει καταστάσεις που θέλουν πιο τακτικό έλεγχο και υψηλού κινδύνου καταστάσεις, μειώνοντας κατά πολύ το ποσοστό θνησιμότητας από την εξέλιξη του συγκεκριμένου καρκίνου.

Τα νέα βελτιωμένα τεστ Παπ έχουν μεγαλύτερο ποσοστό ειδικότητας και ευαισθησίας και έχουν ήδη εκδοθεί στην αγορά. Αυτά είναι τα: ThinPrep Pap test και το AutocytePrep ή ShurePath που αναφέρθηκαν πιο πάνω και είναι Παπ τύπου LBC (κυτταρολογία υγρής φάσης). Στην Ευρώπη, πιο διαδεδομένο είναι το ThinPrep test, το οποίο έχει εξαιρετικά πλεονεκτήματα όσον αφορά την ποιότητα του επιχρίσματος που λαμβάνεται, συγκριτικά με το συμβατικό Παπ ή συμβατική κυτταρολογία.

Το δείγμα που συλλέγεται κατά τη δοκιμασία, μεταφέρεται απευθείας από το εργαλείο λήψης επιχρίσματος που μεταφέρεται σε ειδικό υγρό μεταφοράς, το οποίο διατηρεί το δείγμα αναλλοίωτο, μειώνοντας τις αποκλίσεις και την εξαγωγή λαθεμένων συμπερασμάτων. Η μέθοδος αυτή είναι καλύτερη από το συμβατικό Παπ, διότι συλλέγει όλη την ποσότητα του δείγματος, άλλα τόσο η ποσότητα όσο και η ποιότητα αυτού είναι άριστη. Το ThinPrep ανιχνεύει καλύτερα αποτελέσματα ASCUS (άτυπων πλακωδών κυττάρων απροσδιορίστου σημασίας), τα οποία συνήθως είναι HSIL (υψηλού βαθμού προ-καρκινικές αλλοιώσεις) ή LSIL (χαμηλού κινδύνου προ-καρκινικές αλλοιώσεις) όπως αναφέρουν και οι Paul J. J. M. Klinkhamer et al.(2003). Με αυτό τον τρόπο μειώνεται η ανάγκη άσκοπων κολποσκοπήσεων, σε όσες γυναίκες συστήνεται, ενώ ταυτόχρονα μπορεί να πραγματοποιηθεί και ένας ακόμα έλεγχος, επονομαζόμενος ως HPV DNA test που θα φέρει εξίσου έγκυρα αποτελέσματα.

Το δείγμα που λαμβάνεται κατά τη δοκιμασία Παπανικολάου, αποτελεί όχι και τόσο αξιόπιστο αποτέλεσμα. Για αυτό, συμπληρωματικά με τον προ-συμπτωματικό έλεγχο

(Pap test), διενεργείται και το HPV DNA test. Το HPV τεστ δείχνει μεγαλύτερη αναλογία γυναικών με προ-καρκινικές και καρκινικές αλλοιώσεις από ότι το συμβατικό τεστ Pap κατά τον JT Cox (1996). Το τεστ αυτό συνίσταται σε γυναίκες άνω των 30 ετών -συγκεκριμένα 30-65 ετών, σε γυναίκες άνω των 65 με μη φυσιολογικά τεστ Παπ τα τελευταία δέκα έτη (έστω και αν έχουν ένα μη φυσιολογικό Παπ) και σε γυναίκες 21 ετών και άνω με αποτελέσματα ASCUS στο Παπ. Η εξέταση αυτή πρέπει να πραγματοποιείται στο μεσοδιάστημα των 5 ετών, τονίζει ο Μ.Ιατράκης (2015).

Σε χώρες που είναι λιγότερο αναπτυγμένες, χρησιμοποιείται παρομοίως η μέθοδος CareHPV κατά την οποία το δείγμα μπορεί να συλλεχθεί είτε από ιατρό, είτε με αυτό-δειγματοληψία με χαμηλότερο κόστος από ότι έχει το κανονικό HPV DNA test που ανιχνεύει τον HPV. Παράλληλα δείχνει να έχει μεγάλη ευαισθησία στις υψηλού βαθμού αλλοιώσεις (90% για στελέχη που προσβάλλουν τον τράχηλο και 81% για στελέχη που προσβάλλουν τον κόλπο).

Στην περίπτωση που τα αποτελέσματα του προ-συμπτωματικού ελέγχου, δηλαδή της κυτταρολογίας, καθοριστούν ως φυσιολογικά ο επόμενος προ-συμπτωματικός έλεγχος γίνεται σε διάστημα 3-5 ετών, διαφορετικά αν υπάρχουν μη φυσιολογικά αποτελέσματα, διενεργείται περαιτέρω έλεγχος που λέγεται κολποσκόπηση. Η κολποσκόπηση ανιχνεύει σχεδόν όλες τις υποθέσεις υψηλού βαθμού αλλοίωσης του κόλπου. Κατά την εξέταση ο ιατρός εξετάσει τον κόλπο με μικροσκόπιο για περίπου 20 λεπτά, έτσι ώστε να ανιχνεύσει περιοχές που μοιάζουν να είναι παθολογικές.

Άλλες δοκιμασίες screening που μπορούν να ανιχνεύσουν τον ιό και συγκεκριμένα τους τύπους του HPV είναι:

- Το m-RNA (μοριακή μέθοδος ελέγχου του ιού με PCR<sup>1</sup>)
- Το invader (ανιχνεύει έως και 13 τύπους HPV υψηλού κινδύνου)
- Το Aptima m-RNA (ανιχνεύει 14 τύπους υψηλού κινδύνου)
- Το Cervista HR (ισχύει ότι και για το Aptima m-RNA)
- Το Cervista 16/18 (ανιχνεύει τους τύπους 16 και 18)
- Εξελιγμένο HPV test- CobasHPV test (που γίνεται σε ηλικίες μεγαλύτερες ή ίσες με 25 ετών)
- VIA (visual inspection with acetic acid) ή τραχηλογραφία με οξικό οξύ
- VILI (visual inspection with Lugol's iodine) ή τραχηλογραφία με ιώδιο

---

<sup>1</sup> PCR :Βιοχημική -μοριακή μέθοδος που απομονώνει την αλυσίδα του γενετικού υλικού μέσω της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης.

Οι γυναίκες εκείνες που έχουν κάποια δυσπλασία ή υποψία καρκίνου, μπορούν να θεραπεύσουν τις προ καρκινικές αλλοιώσεις στην ίδια κιάλας επίσκεψη, είτε να προβούν σε βιοψία και να επανελεγχθούν σε 12 μήνες σύμφωνα με τον οδηγό KTM από το WHO.

Οι μέθοδοι VIA και VILI είναι τόσο διαγνωστικές όσο και θεραπευτικές μέθοδοι κατά τις οποίες χρωματίζεται ο τράχηλος της μήτρας και ο ιατρός με γυμνό μάτι βλέπει της βλάβες που υπάρχουν στον τράχηλο της μήτρας. Το VIA είναι πιο διαδεδομένο, ειδικά σε χώρες χαμηλού εισοδήματος, λόγω φθηνού εξοπλισμού. Ο κόλπος χρωματίζεται με 3-5% οξικό οξύ και ανευρίσκονται οι περιοχές που έχουν υποστεί βλάβη, οι οποίες φαίνονται λευκές. Η κυτταρολογία με την κολποσκόπηση, χρησιμοποιούνται συνδυαστικά εδώ και πολύ καιρό για να ανιχνεύσουν τυχόν δυσπλασίες στον τράχηλο. Έτσι, συνήθως όταν υπάρχουν μη φυσιολογικά ευρήματα κατά την κυτταρολογία, πραγματοποιείται και κολποσκόπηση για να οριστικοποιηθούν τα αποτελέσματα. Εναλλακτικά, ο συνδυασμός HPV DNA και VIA μπορεί να αποτρέψει αρκετές κολποσκοπήσεις κατά τους Sivalingam Nalliah et al. (2015).

Το ώριμο φυσιολογικό πλακώδες επιθήλιο φαίνεται να έχει ένα ρόδινο χρώμα κατά την κολποσκόπηση, κάτι που δεν αλλάζει μετά την προσθήκη οξικού οξέος. Μετά την προσθήκη ειδικού ιωδιούχου διαλύματος (Lugol) στον τράχηλο, το επιθήλιο αποκτά καφέ σκούρο χρώμα.

Μέθοδοι επίσης διαγνωστικοί και θεραπευτικοί οι οποίοι διενεργούνται κατά την κολποσκόπηση ή τη μέθοδο VILI/VIA είναι η κωνοειδής βιοψία και η ενδοτραχηλική απόξεση ECC κατά τις οποίες αφαιρείται το κομμάτι εκείνο του τραχήλου που φαίνεται παθολογικό -που έχει ανιχνευθεί με μια από τις παραπάνω μεθόδους- και στέλνεται στο εργαστήριο για περαιτέρω έλεγχο και εξακρίβωση, ώστε να καθοριστεί σε τι βαθμό έχει υποστεί βλάβη ο τράχηλος και να προσδιοριστεί η θεραπεία.

**Πηγές:** (Μ. Ιατράκης, 2015, (Rusdan Noor et al.,2014), (Hans Krueger et al.,2010)

### 1.3.3 Τριτογενής πρόληψη και θεραπεία καρκίνου

Πριν την εμφάνιση του καρκίνου και τη σταδιοποίηση του, εμφανίζονται οι προ-καρκινικές βλάβες -χαμηλού ή υψηλού βαθμού-. Για αυτό η άμεση θεραπεία τους και ο τακτικός έλεγχος συμβάλει στη μη εμφάνιση του διηθητικού καρκίνου. Στα πλαίσια της



τριτογενούς πρόληψης είναι και η θεραπεία των ανωμαλιών-δυσπλασιών και των κονδυλωμάτων που υπάρχουν μέσα στον τράχηλο.

Οι μέθοδοι θεραπείας που χρησιμοποιούνται πιο συχνά είναι :

- Κρυοθεραπεία και κρυοπηξία
- Laser με CO<sub>2</sub>
- Καυτηριασμός ή διαθερμοπηξία (Τεχνική εκτομής ηλεκτροκαυτηριασμού με μεγάλο βρόχο (LEEP) ή αλλιώς μέθοδος εκτομής της ζώνης μετασχηματισμού (LLETZ)).
- Κωνοειδής εκτομή με νυστέρι
- Κωνοειδής εκτομή με laser

Κατά τη θεραπεία του καρκίνου, μια συστάδα ιατρών και επαγγελματιών υγείας - διαφορετικών ειδικοτήτων-συνεργάζονται για να βρουν το βέλτιστο πλάνο για κάθε ασθενή -ένα πλάνο που συνδυάζει διαφορετικά είδη θεραπείας. Η θεραπεία του καρκίνου τραχήλου της μήτρας εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του τύπου και του σταδίου του καρκίνου, όπως τις πιθανές παρενέργειες, τη συνολική υγεία της γυναίκας, την επίδραση της θεραπείας στη ζωή της κ.α.

Οι πιο διαδεδομένοι τρόποι αντιμετώπισης του καρκίνου τραχήλου της μήτρας παρουσιάζονται παρακάτω:

### **ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ**

Η χειρουργική επέμβαση πραγματοποιείται μέσω πολλών ιατρικών μεθόδων όπου αποβάλλεται ιστός που είναι παθολογικός και όγκος ή όγκοι που βρίσκονται στον τράχηλο της μήτρας. Μέθοδοι για να πραγματοποιηθεί αυτή η επέμβαση είναι :

- Κωνοειδής εκτομή: Η κωνοειδής εκτομή γίνεται όπως ακριβώς γίνεται και η κωνοειδής βιοψία, κατά την οποία κόβεται το σημείο που βρίσκεται ο μη φυσιολογικός ιστός. Η θεραπεία αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ιστούς που δεν είναι φανεροί με γυμνό μάτι και διαφαίνονται μόνο με μικροσκόπιο.
- Ηλεκτροχειρουργική διαδικασία (LEEP): Χρήση ενός ειδικού συρμάτινου βρόχου από τον οποίο διέρχεται ηλεκτρικό ρεύμα και απομακρύνει τον καρκινικό ιστό.
- Υστερεκτομή: Είναι η διαδικασία αφαίρεσης της μήτρας και του τραχήλου της μήτρας. Η υστερεκτομή μπορεί να είναι απλή ή ριζική. Κατά την δεύτερη αφαιρείται η μήτρα, ο τράχηλος, ο άνω κόλπος και ο ιστός γύρω από τον

τράχηλο και επίσης απομακρύνονται λεμφαδένες. Η διαδικασία γίνεται είτε με λαπαροτομία (μεγάλη κοπή στην κοιλιακή χώρα), είτε με λαπαροσκόπηση (μικρότερες περικοπές). Εάν κρίνεται σκόπιμο από τον ιατρό θα γίνει και εκτομή των ωοθηκών και των σαλπίγγων.

- Τραχηλεκτομή: Κατά την επέμβαση αυτή αφαιρείται ο τράχηλος, αλλά η μήτρα παραμένει άθικτη για τους ασθενείς που θέλουν να αποκτήσουν απογόνους -άρα θέλουν να διατηρήσουν τη γονιμότητα τους-. Η τραχηλεκτομή αποτελεί εναλλακτική λύση σε μια υστερεκτομή.

Σπανιότερα αφαιρούνται και άλλα γειτονικά όργανα όπως το κατώτερο μέρος του ορθού ή της ουροδόχου κύστης, εφόσον ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί και σε αυτά τα σημεία. Κάτι τέτοιο συμβαίνει όταν σε ασθενείς μετά από ακτινοθεραπεία, επανέρχεται ο καρκίνος.

### **ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Ακτινοθεραπεία είναι η χρήση ακτινών X υψηλής συχνότητας ή άλλων σωματιδίων για την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Η ακτινοθεραπεία μπορεί να γίνει σαν εξατομικευμένη θεραπεία, ή μετά από χειρουργική επέμβαση για να συρρικνωθεί ο όγκος. Μπορεί να είναι εξωτερική ή εσωτερική, ανάλογα με την εφαρμογή της. Αν πραγματοποιείται έξω από το σώμα είναι εξωτερική. Αν πραγματοποιείται με τη χρήση και την εφαρμογή εμφυτευμάτων στο σώμα είναι εσωτερική ή βραχυθεραπεία.

### **ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΜΕ ΦΑΡΜΑΚΑ**

Συστημική θεραπεία καρκίνου είναι εκείνη που μέσω των φαρμάκων προσπαθεί να σκοτώσει τα καρκινικά κύτταρα μέσα στο σώμα είτε ενδοφλέβια είτε με κάψουλα ή χάπι.

Μέθοδοι θεραπείας με φάρμακα είναι :

- Η χημειοθεραπεία: Είναι μια αγωγή που μέσω της χρήσης φαρμάκων καταστρέφει τα καρκινικά κύτταρα και βοηθάει στο μη πολλαπλασιασμό ή διαίρεση ή ανάπτυξη αυτών. Συνήθως πραγματοποιείται σε ένα ορισμένο χρόνο για περισσότερες από μια φορές. Κατά τον καρκίνο τράχηλου της μήτρας, συνδυάζεται συνήθως με ακτινοθεραπεία, και γίνεται είτε ενδοφλέβια, είτε με τη χρήση καθετήρα.
- Η στοχευμένη θεραπεία: Είναι η θεραπεία κατά την οποία στοχοποιούνται τα γονίδια, οι πρωτεΐνες και άλλος ιστός που ευθύνεται για την ανάπτυξη και την επιβίωση του καρκινικού όγκου. Αυτός ο τύπος θεραπείας σταματά την εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων, ενώ μειώνει την καταστροφή των

φυσιολογικών. Η στοχευμένη θεραπεία γίνεται είτε με τη χρήση Avastin ή Mvasi -bevacizumab, που είναι αποτελεσματικό ιδιαίτερα στα τελευταία στάδια του καρκίνου, ενώ έχει καλύτερα αποτελέσματα ως θεραπεία σε συνδυασμό με τη χημειοθεραπεία σύμφωνα με το ESMO (European Society for Medical Oncology) (2014) .

- Η ανοσοθεραπεία ή βιολογική θεραπεία: Θεραπεία που είναι σχεδιασμένη να αυξάνει τη φυσική άμυνα του οργανισμού για να καταπολεμήσει μόνος του τον καρκίνο. Χρησιμοποιεί υλικά που είναι φτιαγμένα είτε από το ίδιο το σώμα, είτε στο εργαστήριο για να βελτιώσουν ή να επαναφέρουν τη σωστή λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος.

**Πηγές:** (Peter A Gearhart et al. ,2019), <https://www.cancer.net/cancer-types/cervical-cancer/types-treatment>

#### **1.4 Ανακεφαλαίωση**

Παρά τις πολλαπλές μεθόδους για την ανίχνευση των αλλοιώσεων του τραχήλου που μπορούν να χρησιμοποιηθούν, κάποιες χώρες συνεχίζουν να πλήττονται από τον ιό και να έχουν αυξανόμενα ποσοστά καρκίνου τραχήλου της μήτρας κάθε χρόνο.

Ο HPV μαστίζει στις μέρες μας, όμως με την αύξηση της πληθυσμιακής κάλυψης από το εμβόλιο και τον προσυμπτωματικό έλεγχο, τα ποσοστά καρκίνου και θνησιμότητας θα μειωθούν, αφού έγκαιρα θα ανιχνεύονται οι προ-καρκινικές αλλοιώσεις και θα ελέγχονται ή θα αντιμετωπίζονται, μη επιτρέποντας σε περαιτέρω ανάπτυξη του καρκίνου ή στη μετάσταση του σε γειτονικά κύτταρα και όργανα.

Καμία μέθοδος δεν είναι πλήρως αποτελεσματική, όμως ταυτόχρονα με συνδυασμό μπορούν να αποτελέσουν την καλύτερη δυνατή προστασία από τις συνέπειες του ιού. Το εμβόλιο αν και δεν προτιμάται από μεγάλο μέρος του πληθυσμού, βελτιώνεται με τα χρόνια προσφέροντας μεγαλύτερη προστασία και αποτελεσματικότητα. Η νεότερη έκδοση του προστατεύει από περισσότερα επικίνδυνα στελέχη του ιού. Οι μέθοδοι διάγνωσης επίσης δεν είναι 100% αποτελεσματικοί από μόνοι τους, όμως η ταυτόχρονη διεξαγωγή κάποιων από αυτούς μπορεί να αποτρέψει πολλά περιστατικά καρκίνου και θανάτου.



## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Ελληνικά δεδομένα**

### **2.1 Εισαγωγή**

Οι γνώσεις των νέων για τον ιό είναι πολύ περιορισμένες. Μια έρευνα που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ σε εξήντα φοιτητές που σπούδαζαν δυο διαφορετικές ειδικότητες-«βοηθού ιατρού» και «ψυχολογίας»- αξιολογήσε μέσα από ερωτηματολόγια το επίπεδο των γνώσεων τους σχετικά με τον HPV. Μόνο το 45% των ερωτήσεων για τον ιό απαντήθηκαν σωστά, ενώ μετά από σχετική ενημέρωση για τον HPV από ειδικούς, το ποσοστό των ερωτήσεων που απαντήθηκε σωστά ήταν αρκετά υψηλότερο (79%). Παρατηρήθηκε ακόμα ότι το θέμα στο οποίο οι φοιτητές γνώριζαν περισσότερο σχετικά με τον HPV ήταν η έλλειψη συμπτωμάτων του ιού όπως αναφέρει η Lambert (2001). Στην Ελλάδα το ποσοστό των γνώσεων για τον ιό ήταν ακόμα πιο μικρό. Λίγοι γνωρίζουν για τον HPV και τις συνέπειες αυτού οδηγώντας σε μικρό ποσοστό τακτικού προσυμπτωματικού ελέγχου και ακόμα μικρότερο ποσοστό εμβολιασμού στον πληθυσμό.

Τα μεγαλύτερα ποσοστά μολύνσεων από τον ιό ανευρίσκονται στις γυναίκες μεταξύ 20-30 και στις γυναίκες 50-59 για διαφορετικούς λόγους. Οι πιο συχνές μέθοδοι screening στη χώρα είναι η κυτταρολογία και η κολποσκόπηση, το κόστος των οποίων αυξάνεται σύμφωνα με την αύξηση του επιπολασμού του ιού.

Στο κεφάλαιο αυτό παρατίθενται δεδομένα από μελέτες στην Ελλάδα για τις γνώσεις των νεαρών ηλικιών περί τον ιό και τις επιπτώσεις του κατά την πρώτη ενότητα, επιδημιολογικά για τον ιό κατά τη δεύτερη ενότητα, στην τρίτη ενότητα παρουσιάζονται δεδομένα για την γενικότερη αποδοχή του εμβολίου στην Ελλάδα και στην τέταρτη ενότητα αναγράφονται τα ποσοστά screening (προσυμπτωματικού ελέγχου) στη χώρα. Τέλος στην ενότητα 5 αναφέρονται οι κυρίαρχες στρατηγικές screening στη χώρα.

### **2.2 Γνώσεις νεαρών ατόμων στην Ελλάδα για τον ιό**

Οι νέοι στις μέρες μας δεν έχουν επαρκείς γνώσεις για τον ιό κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε μη ορθές σεξουαλικές συμπεριφορές και στάσεις και αύξηση του επιπολασμού του ιού και των καρκίνων που προκαλεί. Πολλές έρευνες δείχνουν ότι οι φοιτητές -και γενικότερα ηλικίες 20 με 24 που προσβάλλονται πιο συχνά από τον ιό- δεν είναι ενήμεροι για αυτόν και τις επιπτώσεις που έχει.

Στην Ελλάδα υπάρχουν διαφορετικά δεδομένα σχετικά με τις γνώσεις γύρω από τον ιό που έρχονται σε αντίθεση. Συγκεκριμένα, οι Α. Ευκαρπίδης et al. (2018) σε μια έρευνα μαθητών σχετικά με τον ιό και τον προσυμπτωματικό έλεγχο είχαν παρόμοια αποτελέσματα με αυτά της έρευνας της Lambert. Οι μαθήτριες γνώριζαν περισσότερα από τους μαθητές για τον ιό (τρόπος μετάδοσης, επιπτώσεις, ποιους επηρεάζει). Το ίδιο συνέβη και με το θέμα του εμβολιασμού με μια μέση γνώση (σωστές απαντήσεις/αριθμό ερωτήσεων) της τάξης του 0,31 % για τα κορίτσια και 0,11% για τα αγόρια. Όσον αφορά τον προσυμπτωματικό έλεγχο και συγκεκριμένα το τεστ Παπ οι γνώσεις άγγιζαν το 0,21% και 0,39% αντίστοιχα. Οι ερευνητές κατέληξαν στο ότι η ηλικία συσχετίζεται θετικά με την πρόληψη και τις γνώσεις για τον HPV. Όσο αυξάνεται η ηλικία αυξάνονται τόσο οι γνώσεις όσο και η πρόληψη. Παράλληλα τα κορίτσια φαίνεται να μην γνώριζαν πολλά για τη σχέση HPV και καρκίνου τραχήλου της μήτρας, ούτε για την ηλικία που πρέπει να γίνει το εμβόλιο.

Η παραπάνω έρευνα έρχεται σε αντίθεση με την έρευνα των Χριστίνα Νάνου et al. (2015) σε φοιτήτριες ηλικίας 18-24 σχετικά με τον HPV. Οι γνώσεις των φοιτητριών για τον ιό κυμαίνονταν σε ικανοποιητικά επίπεδα γενικότερα (γνώση ύπαρξης του ιού, μετάδοσης του, πρόκλησης καρκίνου, ποια φύλα αφορά), εκτός από κάποιες ερωτήσεις οι οποίες συγκέντρωσαν πολύ χαμηλά ποσοστά σωστών ερωτήσεων όπως οι τρόποι μετάδοσης του ιού, τρόποι προφύλαξης, τρόποι διάγνωσης, τρόποι αντιμετώπισής του, λανθασμένη άποψη ότι ο ιός θεραπεύεται ή ότι μπορεί να διαγνωστεί με εξετάσεις αίματος ή ούρων. Σχετικά με το τεστ Παπ, η αντίληψη των φοιτητριών ήταν εξαιρετικά καλή αφού τα 3/4 των ερωτήσεων απαντήθηκαν σωστά, ενώ για το εμβόλιο μόνο το 48,2% γνώριζε τι ακριβώς κάνει και ποια η δράση του. Για την μόλυνση από HPV γνώριζε το 77,3% του δείγματος και για τα κονδυλώματα το 42,1%.

### **2.3 Επιδημιολογικά του ιού στην Ελλάδα**

Κατά την ανάλυση των αποτελεσμάτων του προγράμματος “Lysistrata”, από τους Agorastos Theodoros et al. (2014) παρατηρήθηκε ότι ο επιπολασμός του HPV στην Ελλάδα είναι παρόμοιος με των άλλων ευρωπαϊκών χωρών. Το πρόγραμμα αυτό φέρει από τα πιο πρόσφατα αποτελέσματα περί τον επιπολασμό του ιού και τους τύπους που ανιχνεύονται στον ελληνικό χώρο. Έχει μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων και η χρονική περίοδος μελέτης είναι μεγάλη, δίνοντας έτσι αποτελέσματα μεγαλύτερης βαρύτητας και δυναμικής. Από τις γυναίκες που συμμετείχαν στο πρόγραμμα, μόλις το 5,8% του

μελετώμενου πληθυσμού μολύνθηκε από κάποιο στέλεχος του ιού. Από τα θετικά αποτελέσματα, το μεγαλύτερο ποσοστό ήταν γυναίκες ηλικίας 20-29 ετών (28,3%).

Μια άλλη επίσης αξιόλογη έρευνα έγινε από τους Agorastos Theodoros et al. (2004) με μελετώμενο πληθυσμό 1.296 γυναίκες από διαφορετικές περιοχές στη Βόρεια Ελλάδα, δείχνοντας ότι μόνο το 2,5% είχε έρθει σε επαφή με τον ιό. Ενώ στους παράγοντες κινδύνου βρίσκονταν η ηλικία, με συνηθέστερα θετικά αποτελέσματα σε άτομα ηλικίας κάτω των 27 ετών.

Λίγα χρόνια πιο μετά, μέσα από μια έρευνα που έγινε από τους Theodoros Agorastos et al. (2009) σε πληθυσμό από όλη την Ελλάδα με n=4.139 γυναίκες, ηλικιών 20-59 ετών, το 5,9 % είχε ταυτοποιηθεί ως εκτεθειμένο στον ιό, με συνηθέστερο παράγοντα την ηλικία (<27 ετών), ενώ οι Sotirios Tsiodras et al. (2010) μετά από μελέτη πληθυσμού 1.270 ατόμων, κατέληξαν σε ποσοστό μόλυνσης του πληθυσμού ίσο με 19%.

Άλλες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί με επίσης μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων έχουν δείξει μεγαλύτερα ποσοστά επιπολασμού του ιού, όπως εκείνη των Panotopoulou E. et al. (2007) που κατέληξε σε αποτελέσματα της τάξης του 24,6% σε γυναίκες μη συμπτωματικές και 75,4% σε γυναίκες που προηγουμένως είχαν κάποια μη φυσιολογική κυτταρολογική-γυναικολογική εξέταση στο παρελθόν. Οι Tsiodras S. et al. (2011) σε μελέτη που έκαναν 2.300 γυναίκες ασυμπτωματικές και μη (δηλαδή με κάποιο μη φυσιολογικό αποτέλεσμα σε προηγούμενη εξέταση) βρήκαν μόλυνση από HPV ίση με 39,5% για ασυμπτωματικές γυναίκες και 82,67% για γυναίκες με κάποιο προηγούμενο μη φυσιολογικό αποτέλεσμα εξέτασης και παράγοντες κινδύνου τη νεαρή ηλικία, την έναρξη επαφών πριν την ηλικία των 19, τις μικρότερης διάρκειας σεξουαλικές σχέσεις και την συχνή εναλλαγή ερωτικών συντρόφων. Οι Argyri E. et al. (2013) σε μια έρευνα 3.170 γυναικών, κατέληξαν σε ποσοστό της τάξης του 33,1% με κύριο παράγοντα τη νεαρή ηλικία, ενώ την ίδια χρονιά οι Diamantopoulou S. et al. (2013) σε έρευνα 2.845 γυναικών κατέληξαν ότι σε επαφή με τον ιό είχε έρθει το 43,4% του μελετώμενου πληθυσμού.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης η συχνότητα των τύπων HPV στη χώρα και η αντιπαράθεση τους με την ευρωπαϊκή και παγκόσμια κοινότητα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνα του προγράμματος «LYSISTRATA» η πλειοψηφία των γυναικών με θετικά αποτελέσματα HPV και με μόλυνση από υψηλού κινδύνου τύπο, είχαν μολυνθεί από τον τύπο 16 (1,4% του συνολικού δείγματος και το 32,4% των θετικών δειγμάτων), ακολουθούσε ο τύπος 53 (0,6 και 14,0%, αντίστοιχα), ο 31 (0,6 και

12,9% αντίστοιχα), ο 35 (0,5 και 12,3% αντίστοιχα), ο 51 (0,4 και 78% αντίστοιχα), ο 18(0,3 και 7,3%).

Ο ρυθμός μόλυνσης της Ελλάδας είναι συνεπής με τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης των De Sanjosé S. et al. (2007), που αποδεικνύει ότι η Νότια Ευρώπη είναι μεταξύ των περιοχών με τον χαμηλότερο HPV επιπολασμό, περίπου 7% για τις γυναίκες με φυσιολογική κυτταρολογία. Όπως αναμενόταν, ο τύπος 16 ήταν ο πιο κοινός τύπος στην Ελλάδα, με επιπολασμό (1,4%), ποσοστό χαμηλότερο από το αναγραφόμενο παγκοσμίως (2,5%), αλλά παρόμοιο με αυτό που καταγράφηκε για τη Νότια Ευρώπη (1,2%) όπως ανέφεραν οι De Sanjosé S. et al. (2007). (Ο τύπος αυτός ανιχνεύεται σε πολλές αναπτυγμένες χώρες και μη, παγκοσμίως με εξαίρεση την Νότια Αφρική. Ο hrv53 είναι ο δεύτερος πιο συχνός τύπος στη Βόρεια Ευρώπη ειδικά σε γυναίκες μικρότερες από 30 (ο τύπος αυτός κατατάσσεται στους πιθανώς υψηλού τύπου και μόνο το 6,6% των μολύνσεων από hrv53 επιμένει, με το 1/4 των περιστατικών που βρίσκονται σε λανθάνουσα φάση να οδηγεί σε ctn3 και διηθητικό καρκίνο όπως αναφέρουν οι Schiffman M. et al. (2005). Ομοίως, αν και ο hrv18 -επίσης ογκογονικός- βρίσκεται με συνέπεια μεταξύ των πέντε συνηθέστερων τύπων στην Αμερική, την Αφρική, την Ασία και την υπόλοιπη Ευρώπη, είναι λιγότερο συχνός στη Νότια Ευρώπη (< 0,2). Εξαιρουμένων των hrv16 και hrv18, οι πιο συνηθισμένοι τύποι (με μικρότερο επιπολασμό) ήταν οι hrv53, 31, 35, 51, 58, 66, 33, 45, 56, 39, 52, 53, 59, 73, 82 και 59. Άλλοι χαμηλού βαθμού τύποι που έχουν ανιχνευθεί κατά καιρούς σε μελέτες ερευνητών είναι οι 6, 11, 61, 42, 43, 44, 40, 61 και κάποιοι τύποι απροσδιορίστου κινδύνου πχ. 41, 70 κλπ.)

Η ύπαρξη των HPV τύπων σε έναν οργανισμό μπορεί να είναι ταυτόχρονη και έτσι πολλοί ασθενείς να έχουν παραπάνω από έναν τύπο HPV. Το 14,4% των γυναικών είχαν ταυτόχρονη μόλυνση από 2 hrv τύπους και το 2,1% από 3 τύπους στο πρόγραμμα “Lysistrata”. Στα πλαίσια κλινικής σημαντικότητας, το 89% των θετικών αποτελεσμάτων HPV με μόλυνση από υψηλού κινδύνου τύπο, είχαν μολυνθεί από έναν μόνο τύπο και το υπόλοιπο ποσοστό πιθανών από 2 τύπους. Σε πολλές από τις έρευνες που αναφέρθηκαν, παρατηρήθηκε κοινή ύπαρξη των τύπων 16 και 18 ή 16 και 31, 33, 53 και 66, όπως και πολλοί άλλοι συνδυασμοί υψηλού βαθμού κινδύνου.



Studies reporting HPV prevalence in Greece from cervical sites (n=26)

Author, Year	Location and type of Study	Population	Age Range	Anatomical location of sample and sampling method	Methods of HPV detection	HPV Prevalence (% & fraction)	HPV types detected (In order of most prevalent to least)	Risk factors <sup>a</sup>	ROB Score
Lambrouponios et al., 1994	Thessaloniki, Greece Cross-sectional	Asymptomatic Greek Women (n=202)	17-45	Cervix, cytobrush scraping	PCR	41.8% (83/202)	16, 18, 16/18	None	5
Agorastos et al., 1995	Thessaloniki, Greece Cross-sectional	Asymptomatic Greek Women (n=226)	20-55	Cervix, cytobrush scraping of endo and ecto-cervix	PCR, Dot-blot	36.3% (82/226)	16, 18	Age <35 (p=0.0095), rural residence (p=0.0038), IUD use (p=0.0319), history of PID (p=0.0099/6), frequent washing of the genitals (p=0.0319), and a history of atypical pap findings (p=0.0348)	8
Kofia et al., 1995	Athens, Greece Retrospective study	Women with evidence of LSIL, CIN 1 or HPV (n=50)	NR	Cervix, cervical smear	Multiplex PCR	42% (21/50)	16, 11, 18, 33, 6/11	None	6
Labropoulou et al., 1996	Athens, Greece Retrospective study	Women with HSIL or invasive cancer (n=64)	18-46	Cervix	Southern blot hybridization and PCR	89% (57/64)	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, unclassified	None	7
Dokianakis et al., 1999	Athens, Greece Retrospective	Women with CIN III or carcinoma of the cervix (n=88)	NR	Cervix, cervical smears from lesions	Multiplex PCR	63% (55/88)	18, 16, 33, other	None	6
Diakomanolis et al., 2001	Athens, Greece Cross-sectional	Adolescents referred to Colposcopic Unit for cytological or cervical abnormality (n=78)	15-20	Cervix, colposcopy directed biopsy	Not detailed	28.2% (22/78)	Not reported	No relationship between HPV and smoking or oral contraceptive use	6
Hassan et al., 2001	Athens, Greece Cross-sectional	Adolescents referred to Colposcopic Unit for cytological or cervical abnormality (n=51)	15-20	Cervix, cytobrush smears	PCR	54.9% (28/51)	16, 18, 11, 31, 33, 16/18, 11/16, 11/31	None	8
Malamou-Mitri et al., 2002	Iouannina, Greece Retrospective	Greek women with LSIL, HSIL, or cytological evidence of HPV infection (n=42)	24-60	Cervix, PE tissue sample	PCR (QIAamp® procedure), RFLP	71.3% (30/42)	16, 31, 33, 56, 61, undetermined	None	6
Prokopakis et al., 2002	Heraklion, Greece Retrospective	Greek women with cervicitis or intraepithelial neoplasia (n=47)	NR	Cervix, PE tissue sample	PCR-RFLP, multiplex PCR	36% (17/47)	18, 16	No relationship to smoking and alcohol consumption	6

Πηγή: Savas Tsikis et al. (2016)

### Εικόνα 2.1α: Μελέτες στην Ελλάδα σχετικά με τον επιπολασμό του HPV

Author, Year	Location and type of Study	Population	Age Range	Anatomical location of sample and sampling method	Methods of HPV detection	HPV Prevalence (% & fraction)	HPV types detected (In order of most prevalent to least)	Risk factors <sup>a</sup>	ROB Score
Agorastos et al., 2004	Thessaloniki, Thess, Mihaniona, Corfu, Veria and Serres, Cross-sectional	Greek women attending outpatient gynecological clinics (n=1296)	17-67	Cervix, cytobrush sample	PCR-RLB	2.5% (32/1296)	16	Age<27 years, multiparity	8
Konidaris et al., 2007	Athens, Greece	Greek women with cervical cancer, other gynecological cancer and benign dysplasias (n=195)	18-82	Cervix, tissue samples	ISH for typing of HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33 and 51	51.8% (101/195)	6/11, 16/18, 16/18 & 31/33/51, 31/33/51, multiple types	Multiple sexual partners (p=0.06), smoking (p=0.0001)	7
Kroupis et al., 2007	Athens, Greece Cross-sectional	Greek women with pre-neoplastic cervical lesions (n=841)	16-72	Cervix, ThinPrep Pap-test	PCR	60% (504/841)	16, 53, 6, 31, 51, other	Younger age (p=0.0001)	7
Panotopoulou et al., 2007	Athens, Greece Case-control	Greek women with ASCUS, LSIL, HSIL, or squamous cell cervical carcinoma (n=997) and asymptomatic Greek women (n=639)	18-48	Cervix, cytobrush scraping	PCR	A: 24.60% (169/639) AC: 75.4% (752/997)	11, 18, 6, 16, 31, 33, multiple types	None	7
Mammas et al., 2008	Larissa, & Heraklion, Greece Cross-sectional	Women from Greece (n=38) and Crete (n=37) with LSIL or HSIL	31-61	Cervix, colposcopy specimens	PCR	100% (75/75)	6, 18, other	None	7
Agorastos et al., 2009	Multicenter Cross-sectional	Women from Greece (n=4139) attending outpatient gynecological clinics	20-59	Cervix, Digene brush scrapings	Hybrid Capture® 2, RFLP-PCR	5.9% (245/4139)	16, 53, 31, 35, 51, 18	Age 20-29	8
Papachristou et al., 2009	4 clinics in Athens, Greece Cross-sectional	Asymptomatic Greek women (n=117) and women with ASCUS, LSIL, HSIL, or genital warts (n=103) attending gynecologic or infectious disease clinics in Athens	16-71	Cervix, Cervex brush scraping	Amplicor® HPV test, Linear Array HPV genotyping test	157/320 (49.1%)	6, 16, 42, 51, 31, 52, 62, 66, 53, 84, 59, 18, 56, 61	Younger age (p=0.104), multiple sexual partners (P<0.001), previous abnormal pap smear (p=0.01), multiparity (p=0.001)	6
Tsioudras et al., 2010	Athens, Greece Cross-sectional	Women attending outpatient gynecological clinics in Athens (n=1270)	Mean = 34.2	Cervix, Brush-like brush scraping	Hybrid Capture 2, PCR	19% (241/1270)	Multiple types, 11, 6, 18, 16, 3, 31, other type	None	8

Πηγή: Savas Tsikis et al. (2016)

### Εικόνα 2.1β: Μελέτες στην Ελλάδα σχετικά με τον επιπολασμό του HPV

Author, Year	Location and type of Study	Population	Age Range	Anatomical location of sample and sampling method	Methods of HPV detection	HPV Prevalence (% & fraction)	HPV types detected (In order of most prevalent to least)	Risk factors <sup>d</sup>	ROB Score
Stamatiki et al. 2010	Athens, Greece Cross-sectional	Women attending a gynecological outpatient clinic (n=225)	16-45	Cervix, wooden Ayre spatula and cervical brush	PCR (Clinical Arrays® kit)	22.7% (51/225)	16, 53, 18	Younger age (p=0.03), lower monthly income (p=0.01), multiple sexual partners (p<0.001), alcohol consumption (p=0.04)	7
Tsioutras et al. 2011	10 Hospitals across Northern and Southern Greece Cross-sectional	Asymptomatic Greek women (n=1348) and women with ASCUS, LSIL, HSIL, and cervical cancer (n=952) attending outpatient gynecological clinics	Mean = 42.2	Cervix, ThinPrep liquid based preparation	CLART® HPV2 Kit	A: 39.5% (532/1348), AC: 82.67% (787/952)	16, 6, 18, 11	Younger age (p<0.001), sexual debut before age 19 (p<0.001), increasing number of sexual partners (p<0.001), shorter relationships (p<0.001)	9
Nasioutziki et al. 2011	Thessaloniki, Greece Retrospective diagnostic	Women with current or previous HPV infection or cervical intraepithelial lesion (n=226)	25-45	Cervix, cytobrush and plastic Ayre spatula scrapings	Hybrid Capture® 2	40% (91/226)	Not reported	None	7
Michala et al. 2012	Athens, Greece Cross-sectional	Sexually active adolescents attending health or gynecological clinics with LSIL and HSIL (n=45) or without abnormal cytology (n=85)	13-19	Cervix, Spatula and endocervical brush scrapings, Cervix brush scraping	PapilloCheck® HPV DNA Microarray kit	A: 26% (22/85) (42/45)	41, 51, 59, 16, 53, 31, 39, 66, 18, 33, 6, 43, 56, 11, 44, 45, 52, 58, 73, 82, 40, 68	Smoking (p=0.001), increased number of sexual partners (p=0.007), inadequate use of contraception (p=0.027)	7
Spathis et al. 2012	Athens & Ioannina, Greece Cross-sectional	Greek women with CIN I, II, or III or cervical cancer (n=597) or asymptomatic Greek women (n=576) attending colposcopy	19-81	Cervix, liquid based cytology	CLART® HPV2 Kit	A: 40.5% (33/576), AC: 70.02% (418/597)	16, 18	None	7
Argyri et al. 2013	Athens, Greece Cross-sectional	Caucasian women attending an outpatient gynecological clinic (n=3170)	14-70	Cervix, ecto-and endocervical cytobrush scrapings	PCR, PapilloCheck® HPV kit	33.1% (1049/3170)	Multiple types, 42, 16, 51, 53, 56, 59, 31, 39, 66, 44, 52, 33, 45, 6, 18, 68, 58, 40, 11, 43, 82, 70, 35, 73	Younger age (p<0.001)	8
Argyri et al. 2013	Athens, Greece Cross-sectional	Greek women attending an outpatient gynecological clinic (n=849)	18-60	Cervix, cervical cell scrapings	PCR, PapilloCheck® HPV kit	41.3% (351/849)	42, 16, 51, 53, 56, 59, 31, 44, 39, 66, 52, 18, 33, 45, 6, 68, 73, 40, 11, 58, 43, 82, 70, 35	None	7

Πηγή: Savas Tsikis et al. (2016)

## Εικόνα 2.1γ: Μελέτες στην Ελλάδα σχετικά με τον επιπολασμό του HPV

Author, Year	Location and type of Study	Population	Age Range	Anatomical location of sample and sampling method	Methods of HPV detection	HPV Prevalence (% & fraction)	HPV types detected (In order of most prevalent to least)	Risk factors <sup>d</sup>	ROB Score
Diamantopoulou et al. 2013	Western Athens, Greece Cross-sectional	Women attending a gynecological clinic (n=2845)	18-65	Cervix, Brooms-like brush scraping	Papillomavirus Clinical Arrays® Kit, CLART® HPV2 Kit	43.4% (1234/2845)	Not reported	None	9
Agorastos et al. 2014	Hospitals across Greece, Cross-sectional	Greek women attending outpatient clinics (n=5107)	18-59	Cervix, brush scraping	Hybrid Capture® II, Abbot Real Time® HPV test, PCR	5.8% (295/5107)	16, 31, 35, 53, 18, 51, 56, 38, 52, 39, 66, 45, 33, 59, 68	None	8

Notes: HPV: Human papillomavirus; ROB: Risk of bias; LSIL: Low-grade squamous intraepithelial lesions; HSIL: High-grade squamous intraepithelial lesions; CIN: Carcinoma in-situ; ASCUS: Atypical squamous cells of undetermined significance; PCR: Polymerase Chain Reaction; RFLP: Restriction fragment length polymorphism; A: Asymptomatic patients; AC: abnormal cytology patients; PE: Paraffin embedded; NR: Not reported;

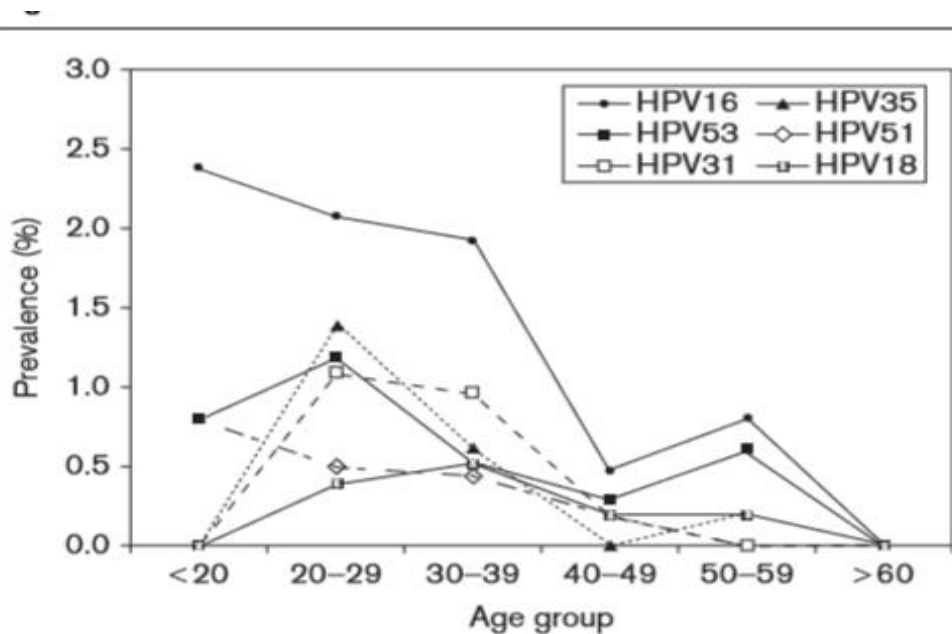
<sup>d</sup>Only risk factors with statistical significance were included

Πηγή: Savas Tsikis et al. (2016)

## Εικόνα 2.1δ: Μελέτες στην Ελλάδα σχετικά με τον επιπολασμό του HPV

Στην έρευνα των Theodoros Agorastos et al. (2009) διακρίνει κάποιος ότι το μεγαλύτερο ποσοστό με hrv βρίσκεται μεταξύ των ηλικιών 20-29, ενώ μια δεύτερη αύξηση φαίνεται να υπάρχει κατά τις ηλικίες 50-59. Αυτή η κατανομή φαίνεται να είναι σύμφωνη με μια ευρύτερα γνωστή κατανόηση, την δικόρυφη ή διμοδική, όπου η μια κορυφή παρατηρείται στο ηλικιακό γκρουπ των γυναικών μικρότερων από 20 και η δεύτερη χαμηλότερη κορυφή στην ηλικία των 50-59 για την Ελλάδα.

Πιστεύεται ότι το σχήμα αυτό U shape που δημιουργείται, οφείλεται στο γεγονός ότι η ηλικία των 20 (>20 και 20-29) είναι ένα γκρουπ σεξουαλικά ενεργό κατά το οποίο είναι εύκολο να μεταδοθεί ο ιός και η συχνότητα της ασθένειας εμφανίζεται αυξημένη. Παράλληλα, η μικρή αύξηση των νέων περιστατικών που βλέπουμε στις μεγαλύτερες σε ηλικία γυναίκες (45 και άνω) είναι το επιπρόσθετο αποτέλεσμα των μολύνσεων που συσσωρεύτηκε από τα προηγούμενα χρόνια (αποτέλεσμα κοόρτης) και το πεσμένο ανοσοποιητικό τους λόγω των ορμονικών αλλαγών της εμμηνόπαυσης – που δημιουργούν τη δεύτερη κορυφή της κατανομής και άρα το u shape. Αν και η δεύτερη ακμή-η δεύτερη κορυφή δείχνει να διαφοροποιείται ανά τον κόσμο και τις περιοχές αυτού. (Για την Αμερική είναι 35-44, ενώ για την Ευρώπη και την Αφρική τα 45-55 - συγκεκριμένα για την Ευρώπη συναντάται πολύ συχνά η ηλικία των 54, σύμφωνα με τους Herrero R. et al. (2000), De Sanjose S. et al. (2003), De Sanjose S. et al. (2007), Matos E. et al. (2003). Για την Ασία τα δεδομένα δείχνουν, η συχνότητα του ιού να βαίνει συνεχώς μειούμενη μετά το νεαρό της ηλικίας όπως αναφέρεται στην έρευνα του Theodoros Agorastos et al. (2009).)

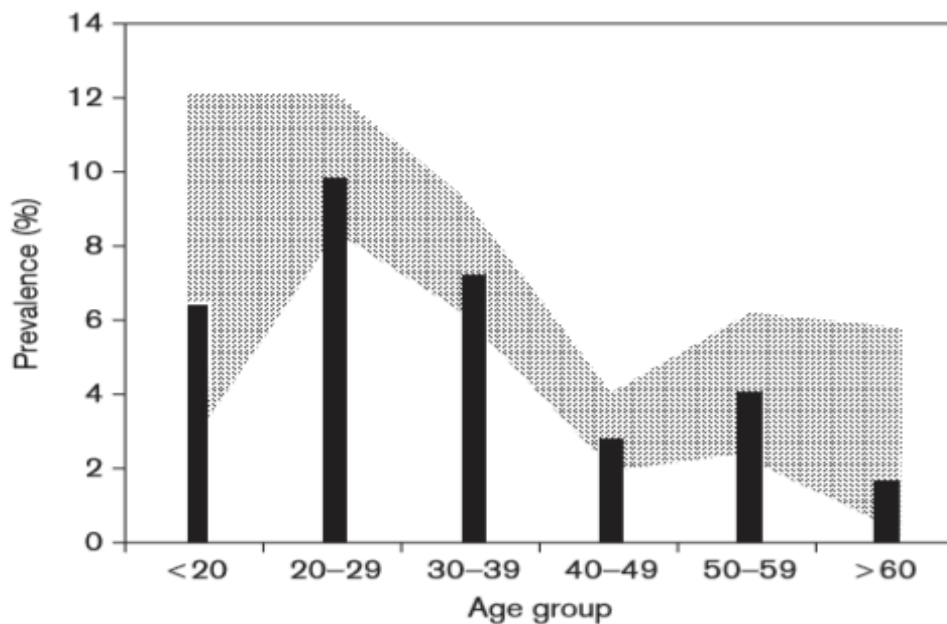


Prevalence of the six most common human papillomavirus (HPV) types by age.

Πηγή: Theodoros Agorastos et al., 2009

**Εικόνα 2.2: Επιπολασμός των 6 πιο συχνών τύπων HPV και ηλικιακές ομάδες, Ελλάδα, 2005-2008**

**Fig. 1**



Prevalence of high-risk human papillomavirus infection by age. Shaded area shows 95% confidence interval.

Πηγή: Theodoros Agorastos et al., 2009

**Εικόνα 2.3: Επιπολασμός της μόλυνσης από υψηλού κινδύνου τύπους ανά ηλικιακή ομάδα, Ελλάδα**

Τέλος, σύμφωνα με την έρευνα των Savas Tsikis et al. (2016) οι λόγοι για τους οποίους πρέπει να μελετηθεί εκτενέστερα ο επιπολασμός του ιού στην Ελλάδα είναι οι παρακάτω:

- Το ποσοστό καπνίσματος στην Ελλάδα που είναι ένα από τα υψηλότερα στην Ευρώπη (40% ποσοστό)-. Το κάπνισμα έχει αποδειχθεί πως σχετίζεται με τον HPV και τη δημιουργία δυσπλασιών και καρκίνου που έπονται της ασθένειας.
- Η αύξηση του HIV στην Ελλάδα κατά το 2010-2011 -ο HIV έχει αποδειχθεί να έχει θετική σχέση με την εμφάνιση του HPV ως σεξουαλικά μεταδιδόμενο νοσήμα.
- Η οικονομική κρίση στην Ελλάδα, δημιούργησε στρες στους Έλληνες πολίτες όσον αφορά την οικονομική δυσχέρεια. Όλο και περισσότεροι στερούνταν αναγκαίων αγαθών και ζούν κάτω από τα όρια της φτώχειας. Αυτό πολλές

φορές οδηγούσε σε λανθασμένες αποφάσεις που έθεταν σε κίνδυνο την υγεία τους όπως η μη λήψη προληπτικών μέτρων-μη χρήση προφυλακτικού-που σώζει από ΣΜΝ.

- Ακόμα όλο και πιο πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι στους άστεγους η χρήση ουσιών σε ενέσιμη μορφή δεν σχετίζονταν μόνο με την αύξηση του HIV αλλά και με την αύξηση σεξουαλικά μεταδιδόμενων ασθενειών γενικότερα.

#### **2.4 Το εμβόλιο και η αποδοχή αυτού**

Η ενημέρωση σχετικά με τον HPV σχετίζεται θετικά με την αποδοχή του εμβολίου. Με τα αποτελέσματα του προγράμματος «Lysistrata» φαίνεται ότι η ενημέρωση για τον ιό και το εμβόλιο σχετίζονταν με δημογραφικά χαρακτηριστικά όπως η εκπαίδευση, το επάγγελμα, το εισόδημα, αλλά και η ηλικία. Γυναίκες μικρότερες των 30, που είχαν πτυχίο πανεπιστημίου, που δούλευαν στο δημόσιο ή τον ιδιωτικό τομέα (και δεν ήταν νοικοκυρές ή μη εργαζόμενες) και γυναίκες με υψηλότερο εισόδημα, φαίνεται να είναι πιο ενήμερες σχετικά με το εμβόλιο.

Ο εμβολιασμός κατά του καρκίνου τραχήλου της μήτρας είχε μεγάλα ποσοστά αποδοχής αρχικά, ενώ μετέπειτα τα ποσοστά αυτά έφθιναν. Κατά τα πρώτα χρόνια εμφάνισης του εμβολίου, τα άτομα ήταν δεκτικά τόσο για εμβολιασμό του ίδιου τους του εαυτού (ποσοστό που άγγιζε το 81%), όσο και για εμβολιασμό των παιδιών τους (70,8% για κορίτσια και 68% για αγόρια). Σημειώνεται ότι το 2005, η αποδοχή για εμβολιασμό των ίδιων ατόμων ήταν 85% και αυξήθηκε κατά περίπου 5 μονάδες μέχρι το 2008, που αδειοδοτήθηκε το εμβόλιο. Μετά την άδεια για διανομή του εμβολίου στη χώρα, το ποσοστό αποδοχής του μειώθηκε κατά πολύ, φτάνοντας το 64,4% το 2009 και το 60,5% το 2010, πέφτοντας τελικά κάτω από το 50% τα επόμενα χρόνια.

Η δυσφήμιση του εμβολίου από τα μέσα ενημέρωσης και η προβολή μη διασταυρωμένων νέων για το εμβόλιο, έπαιξαν σημαντικό ρόλο στη μείωση της συνολικής αποδοχής του εμβολιασμού. Τα αίτια απόρριψης σύμφωνα με ερωτηματολόγια που απαντήθηκαν κατά την έρευνα ήταν: οι μη-επαρκείς πληροφορίες για το εμβόλιο -58,7% του μελετώμενου πληθυσμού-, ο φόβος για παρενέργειες -32,7%- και οι αμφιβολίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα του εμβολίου ή της συσχέτισης του HPV με τον καρκίνο τραχήλου της μήτρας που αποτελούσαν το υπόλοιπο ποσοστό.

**Πηγή:** (Theodoros Agorastos et al. ,2014)

## 2.5 Ποσοστό κάλυψης screening

Το 1970, μετά από έρευνα του Καθηγητή Harald zur Hausen βρέθηκε η αιτιακή σχέση μεταξύ HPV και καρκίνου τραχήλου της μήτρας. Μετά από αναλύσεις και μελέτες και επόμενων επιστημόνων διαπιστώθηκε πως η μολυσματική ασθένεια HPV είναι αναγκαία αλλά όχι απαραίτητη συνθήκη για την ανάπτυξη του καρκίνου τραχήλου της μήτρας. Για αυτό το λόγο, γίνεται συχνός προ-συμπτωματικός έλεγχος προκειμένου να ανιχνευθεί έγκαιρα οποιουδήποτε βαθμού κακοήθεια στον τράχηλο της μήτρας.

Στην Ελλάδα το ποσοστό του δείγματος για screening δεν θα λέγαμε ότι είναι αντιπροσωπευτικό, καθώς από τη στιγμή που το screening είναι καιροσκοπικό (οπορτουριστικό)- ο κύριος πληθυσμός screening είναι γυναίκες παντρεμένες και το ποσοστό κάλυψης των γυναικών που κάνουν τεστ Pap είναι μικρότερο από 30% με την πλειοψηφία να βρίσκεται στις αστικές περιοχές.

Κατά τα ελληνικά δεδομένα και μετά από έρευνα των Theodoros Agorastos et al. (2014) για το πρόγραμμα «Lysistrata» κατά την περίοδο 2005-2011, μόνο το 30,3 % του γυναικείου πληθυσμού ελέγχονταν μέσω της εξέτασης Παπανικολάου για τα τελευταία πέντε έτη. Οι γυναίκες αυτές συνήθως ήταν γυναίκες με πτυχίο Πανεπιστημίου, γυναίκες που εργάζονταν στον ιδιωτικό/δημόσιο τομέα (δεν ήταν άνεργες ή νοικοκυρές), που είχαν υψηλότερο εισόδημα και ήταν μεταξύ των ηλικιών 20-39 σύμφωνα με δημογραφικά χαρακτηριστικά που μελετήθηκαν. Ακόμα η πλειοψηφία ήταν μη-καπνίστριες.

Μοναδική παράμετρος για τη συχνότητα με την οποία γίνεται το screening στην Ελλάδα είναι η ηλικία. Η πλειοψηφία των γυναικών κάτω των 20 ετών, δεν είχε κάνει τεστ Παπ ενώ, για ηλικίες ανάμεσα σε 20-30, το 76% είχε κάνει τεστ Παπ έστω μια φορά. Γυναίκες μεγαλύτερες των 30, έκαναν screening σε ποσοστό μεγαλύτερο των 93,5%. Οι γυναίκες που έκαναν τεστ στο παρελθόν είναι εκείνες που δούλευαν στον ιδιωτικό ή δημόσιο τομέα, οι μη-καπνίστριες και οι υψηλόμισθες.

Στην Ελλάδα παρατηρείται μειωμένο ποσοστό κάλυψης screening στις μικρότερες ηλικίες (<20 ετών) αλλά και στις μεγαλύτερες ηλικίες (50-59 ετών). Παρόλα αυτά κάθε ηλικία έχει διαφορετικούς λόγους για τους οποίους δεν πραγματοποιεί screening. Οι λόγοι αυτοί είναι:

- Η αμέλεια στις γυναίκες ηλικίας <20 ετών.
- Η έλλειψη εύκολης πρόσβασης σε παρόχους υγείας σε γυναίκες 20-30 ετών

- Η έλλειψη συμπτωμάτων σε γυναίκες 30-39 ετών
- Η έλλειψη πληροφόρησης σε γυναίκες 40-49 ετών
- Η παραγκώνιση λόγω σοβαρότερων προβλημάτων που έχουν οι ηλικίες των 50-59 ετών.

## 2.6 Κυρίαρχες στρατηγικές και κόστη

Σε μια μελέτη κούρτης που έγινε από τους Theodoros Agorastos et al. (2010) σε 100.000 άτομα ηλικιών 25-34, δόθηκε έμφαση στην αποτελεσματικότητα 3 στρατηγικών screening στην Ελλάδα. Οι τρεις αυτές στρατηγικές ήταν:

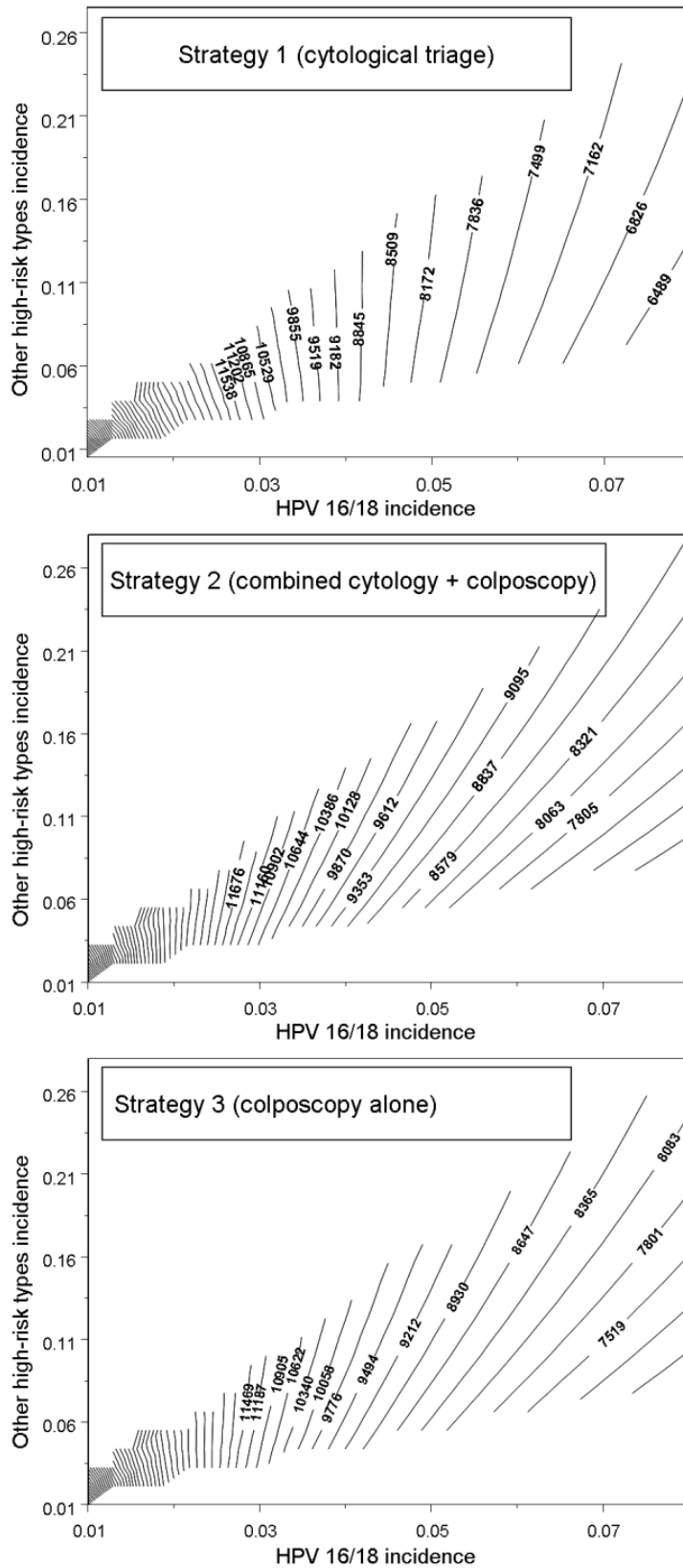
1. Η συλλογή κυτταρολογικού δείγματος,
2. Η κυτταρολογία και η κολποσκόπηση,
3. Η κολποσκόπηση μόνο.

Η κλινική αποτελεσματικότητα για ευαισθησία στον HPV κυμαίνονταν μεταξύ 90.0% και 99.0%. Συγκεκριμένα, η ευαισθησία στην κυτταρολογική εξέταση κυμαίνεται από 70.0% έως 90.0%, η ευαισθησία στην κολποσκόπηση κυμαίνεται από 75.0% έως 95.0% και η ευαισθησία για το συνδυασμό τους κυμαίνεται τελικά από 80.0% σε 99.0%. Για cin2+, η ευαισθησία εκτιμήθηκε καλύτερα από τη στρατηγική 2 (ευαισθησία 91,2%), ενώ για cin3, τα ποσοστά λάθους μπορεί να ανέρχονται στο 15-53% για τη στρατηγική 1, στο 2-28% για στρατηγική 2, στο 6-33% για τη στρατηγική 3. Έτσι κυρίαρχη στρατηγική screening είναι ο συνδυασμός της κολποσκόπησης με την εξέταση μέσω κυτταρολογικού επιχρίσματος, αφήνοντας πίσω της την κολποσκόπηση ως στρατηγική screening και τέλος την συλλογή κυτταρολογικού δείγματος.

**Πίνακας 2.1: Ευαισθησία και ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων των τριών στρατηγικών**

Test / target	Sensitivity / False positive rate
HPV test / HPV infection	96% / 0%
Cytology / CIN2+	81% / 23%
Colposcopy /CIN2+	85% / 31%
Combined cytology + colposcopy	95% / 35%

Πηγή: (Agorastos-et.al, 2009)



Πηγή: (Theodoros Agorastos et al., 2010)

**Εικόνα 2.4: Σχεδιάγραμμα για τα αποτελέσματα των περιστατικών των τύπων 16,18 του ιού**



(16,18 σε αντιπαράθεση με άλλους υψηλού κινδύνου τύπους) στο συνολικό κόστος screening (κόστος για 100.000 γυναίκες σε μια μελέτη κοόρτης 10 ετών). Για κάθε μια από τις 3 στρατηγικές screening, ο αριθμός των καμπυλών ισοκατανομών αναπαριστούν το μέσο κόστος του ελέγχου σε χιλιάδες \$ με τα περιστατικά 16,18 στον άξονα x και των υπόλοιπων υψηλού κινδύνου τύπων στον άξονα y.

Όσον αφορά το κόστος των τριών αυτών στρατηγικών, βρέθηκε ότι το συνολικό κόστος screening επίσης αυξανόταν με την αύξηση των περιπτώσεων μολύνσεων από HPV. Συγκεκριμένα, στα πλαίσια της ανάλυσης των τύπων HPV και του κόστους screening, τα περιστατικά των υψηλών τύπων κινδύνου, βρέθηκε να είναι ο βασικότερος παράγοντας για το συνολικό κόστος screening. Η ανάλυση για υψηλού κινδύνου HPV τύπους γενικότερα δείχνει ότι η παραμονή των HPV16/18 (των συνηθέστερων υψηλού κινδύνου τύπων HPV) είναι πιο σημαντική για το κόστος ανά ανιχνευμένο CIN3, από ότι οι υπόλοιποι υψηλού κινδύνου τύποι γενικότερα. Παράλληλα, το σχετικό κόστος φαίνεται να επηρεάζεται από τα περιστατικά HPV μόλυνσης ανά ανιχνευμένο cin3+ και ενώ πάντοτε η πιο ακριβή στρατηγική είναι η συνδυασμένη εξέταση της κολποσκόπησης και της κυτταρολογίας, εδώ διακρίνεται πως η συγκεκριμένη στρατηγική είναι πιο φθηνή σε σύγκριση με την στρατηγική 1 (της συλλογής κυτταρολογικού επιχρίσματος) και επίσης πιο φθηνή από την στρατηγική 3 (της κολποσκόπησης μόνο). Γενικότερα, όμως το κόστος screening για τους υψηλού κινδύνου τύπους ήταν υψηλότερο για τη στρατηγική της συνδυασμένης εξέτασης και χαμηλότερο για τη συλλογή κυτταρολογίας ενώ η κολποσκόπηση είχε ένα ενδιάμεσο κόστος.

## **2.7 Ανακεφαλαίωση**

Οι νέοι ηλικίας 20-30 είναι πιο ευάλωτοι σε μόλυνση από τον ιό HPV, παρόλα αυτά είναι και εκείνοι οι οποίοι γνωρίζουν τα λιγότερα τόσο για τη μεταδοτικότητα του ιού όσο και για τους τρόπους μετάδοσης. Αυτό μπορεί να αποτελέσει ένα σοβαρό λόγο μη εμβολιασμού στη χώρα. Άλλοι λόγοι μη αποδοχής του εμβολίου από το κοινό είναι η υπερπροβολή των αντενδείξεων του εμβολίου, οι λάθος φήμες για μη αποτελεσματικότητα και η έλλειψη πληροφόρησης.

Όσον αφορά το ποσοστό screening στην Ελλάδα, το μεγαλύτερο ποσοστό των γυναικών που ελέγχεται είναι γυναίκες που εργάζονται, που ακολουθούν έναν υγιεινό τρόπο ζωής (π.χ. δεν καπνίζουν), γυναίκες που έχουν συνεχίσει τη εκπαίδευση τους

πέρα από τη βασική, που είναι ηλικίας 30 ετών και πάνω συνήθως. Ενώ στις μικρότερες ηλικίες αλλά και ηλικίες άνω των 50, διαπιστώθηκε μεγαλύτερη αμέλεια προσυμπτωματικού ελέγχου λόγω άγνοιας ή λόγω φόβου εντοπισμού προβλημάτων.

Η αύξηση του κόστους του screening δείχνει να αυξάνεται αναλογικά με την αύξηση των περιπτώσεων έκθεσης στον ιό και των δυσπλασιών. Συγκεκριμένα με τους τύπους 16,18 η τιμή των στρατηγικών ελέγχου δείχνει να αυξάνεται. Ενώ, γενικότερα η στρατηγική της συνδυασμένης κυτταρολογίας με κολποσκόπηση είναι πιο ακριβή από τις στρατηγικές μεμονωμένων μεθόδων ελέγχου, στις περιπτώσεις CIN3+ είναι προτιμότερη τόσο κλινικά (μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα) όσο και οικονομικά (χαμηλότερο κόστος).

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Χαμηλού- Μέτριου Εισοδήματος Χώρες (Lmics) Και Περιοχές Με Χαμηλή Ανάπτυξη**

### **3.1 Εισαγωγή**

Περίπου το 85% με 90% των περιστατικών ΚΤΜ βρίσκονται σε χώρες χαμηλού και μέσου εισοδήματος, κάτι το οποίο μοιάζει να είναι λογικό μιας και στις χώρες αυτές υπάρχουν πολλά κωλύματα όσον αφορά την τήρηση ενός πλάνου πρόληψης. Κύριος λόγος για την αύξηση του ποσοστού των περιστατικών καρκίνου τραχήλου της μήτρας στις χώρες αυτές είναι οι μη-επαρκείς πόροι και το χαμηλό εισόδημα του πληθυσμού.

Το χαμηλό κατά κεφαλήν εισόδημα στις χώρες αυτές δεν ευνοεί την αγορά εμβολίων αλλά και την ευκολότερη μεταφορά τους σε δύσβατες περιοχές. Ακόμα το πρόβλημα της μη ύπαρξης επαρκών γνώσεων του ιατρικού και παραϊατρικού προσωπικού για τη διεξαγωγή εξετάσεων προσυμπτωματικού ελέγχου, οξύνει τον επιπολασμό της ασθένειας. Αυτά ενδεικτικά είναι κάποια από τα θέματα που αντιμετωπίζουν οι χαμηλού-μέσου εισοδήματος χώρες. Παρόλα αυτά μέσω προγραμμάτων μαζικού εμβολιασμού και λιγότερων μετακινήσεων στον πάροχο υγείας για screening, η κάλυψη του πληθυσμού αυξάνεται όσον αφορά τη πρόληψη.

Στο κεφάλαιο, παρατίθενται στοιχεία σχετικά με τα συχνά περιστατικά καρκίνου και τις χώρες στις οποίες εμφανίζεται πιο συχνά η νόσος, τα χαμένα έτη ζωής που προκύπτουν από τη θνησιμότητα λόγω του ιού και τα προβλήματα που αντιμετωπίζουν οι χώρες αυτές στην πρόληψη του πληθυσμού. Στη συνέχεια δίδονται πληροφορίες για προγράμματα μαζικού εμβολιασμού και προσυμπτωματικού ελέγχου και μετέπειτα για το ποσοστό εμβολιασμού σε αυτές τις χώρες και το ποσοστό του πληθυσμού που ελέγχεται μέσω screening.

### **3.2 Επιδημιολογικά στοιχεία**

Η απόκλιση της εμφάνισης καρκίνου τραχήλου της μήτρας στις αναπτυγμένες με τις αναπτυσσόμενες χώρες είναι μεγάλη όπως προαναφέρθηκε. Το 90% του πληθυσμού που νικήθηκε από τον καρκίνο, ήταν χαμηλού εισοδήματος χώρες ή χώρες που ακόμα βρίσκονται στην ανατολή της ανάπτυξης τους, χώρες που δεν έχουν ακόμα την οικονομική σταθερότητα ή την κατάλληλη εκπαίδευση και γνώση που απαιτείται για να προστατευτούν από τον ιό. Ανάμεσα στους θανάτους που επήλθαν λόγω διαφόρων ασθενειών μόνο το 2,1% προέκυψαν από καρκίνο τραχήλου της μήτρας παγκοσμίως -

1,9% στις αναπτυγμένες και 2,2% στις αναπτυσσόμενες χώρες-. Ωστόσο το μεγαλύτερο ποσοστό θανάτων λόγω καρκίνου τραχήλου της μήτρας, συμβαίνει στην Σαχάρα-Αφρική και στη Νοτιο-κεντρική Ασία.

Με τη εξέλιξη της ασθένειας σε καρκίνο, προκύπτουν χαμένα έτη ζωής (YLL), μην αφήνοντας τις γυναίκες να ζήσουν περισσότερα και ποιοτικότερα χρόνια. Στο μέτρο αυτό (YLL) παίζει σημαντικό ρόλο το προσδόκιμο ζωής των γυναικών της κάθε χώρας. Για παράδειγμα, ο θάνατος μιας 40χρονης στις ΗΠΑ κοστίζει περισσότερο από το θάνατο μιας 40χρονης στη Ζιμπάμπουε καθώς στη Ζιμπάμπουε το προσδόκιμο ζωής είναι κατά πολύ μικρότερο από αυτό στις ΗΠΑ όπως υπογραμμίζεται από τους Yang BH et al. (2004).

Στην ίδια έρευνα επίσης αναφέρεται ότι ο καρκίνος τραχήλου της μήτρας είναι 5ος παγκοσμίως για τα συνολικά YLL μετά από ασθένειες όπως το AIDS, η φυματίωση κ.α. Τα μεγαλύτερα ποσοστά YLL βρίσκονται στις αναπτυσσόμενες χώρες. Στην Υποσαχάρα Αφρική χάνονται 3,95 έτη ζωής, στη Κεντρική και Νότια Ασία χάνονται 3,21 έτη ζωής και στη Λατινική Αμερική/Καραϊβική 3,21 ανά 1000 γυναίκες.

Όσον αφορά την πρόληψη στις LMICs, το screening δεν είναι συχνό. Για παράδειγμα στη Σαχάρα, μόνο το 5% των γυναικών με υψηλού κινδύνου τύπους έχει υποβληθεί σε screening (Obinna I. Ekwunife et al.,2015) για αυτό χρειάζεται ο εμβολιασμός σαν πρώτη ασπίδα προστασία από τον ιό. Ο εμβολιασμός δεν πραγματοποιείται με πρωτοβουλία-οπορτουνιστικά, αλλά κυρίως κατά την περίπτωση που υπάρχουν προγράμματα για την μαζική ανοσοποίηση του πληθυσμού- καθώς δεν υπάρχει η δυνατότητα πληρωμής αυτού.

Υπάρχουν δυσκολίες που οφείλονται στην έλλειψη υποδομών για να στηρίξουν χώρες χαμηλού και μετρίου εισοδήματος το κόστος της μεταφοράς και προγραμματισμού του εμβολιασμού εφήβων και μεγαλύτερων γυναικών. Τα εμβόλια αυτά, δεν είναι εύκολο να ενσωματωθούν στο ήδη υπάρχον σύστημα μεταφοράς παιδικών εμβολίων και έτσι θέλουν δικό τους προγραμματισμό και μεταφορά. Ακόμα υπάρχουν αυξημένα κόστη στις απομακρυσμένες και επαρχιακές περιοχές λόγω έλλειψης κατάλληλων δρόμων και μη παροχής ηλεκτρισμού για τη διατήρηση του εξοπλισμού της εφοδιαστικής αλυσίδας, έτσι προκύπτουν διαφορές στα κόστη μεταξύ των αστικών περιοχών και της υπαίθρου (Obinna I. Ekwunife et al., 2017).

### **3.3 Προγράμματα πρόληψης και διάγνωσης**

Για την μεγαλύτερη κάλυψη του πληθυσμού όσον αφορά τον εμβολιασμό, έγιναν προσπάθειες μαζικής ανοσοποίησης και μεταφοράς του εμβολίου ακόμα και σε δυσπρόσιτες περιοχές. Η διαδικασία αυτή επιτυγχάνεται συνήθως μέσω προγραμμάτων κοινοτικού εμβολιασμού, περιοδικού εμβολιασμού στα σχολεία, περιοδικής εντατικοποίησης καθημερινού εμβολιασμού (Periodic Intensification of Routine Immunization- PIRI) σε απομακρυσμένες περιοχές και νοσοκομειακές υποδομές.

Στα προγράμματα αυτά σκοπός είναι όχι μόνο ο εμβολιασμός αλλά και η κινητοποίηση για πρόληψη του κοινωνικού συνόλου μέσω screening και γενικότερα εξετάσεων προσυμπτωματικού ελέγχου, η εκπαίδευση των παρόχων υγείας, η ευαισθητοποίηση του γύρω από τον ιό κατά το Periodic Intensification of Routine Immunization από το WHO (2009).

Επιπλέον υπάρχουν προγράμματα που βασικό τους μέλημα είναι η εξασφάλιση της σωστής μεταφοράς και διαχείρισης των εμβολίων για τη μεγαλύτερη πληθυσμιακή κάλυψη από τον ιό. Σκοπός είναι η αποθήκευση, η προμήθεια εμβολίων, ο εμβολιασμός, η διαχείριση αποβλήτων αλλά και η γενικότερη επίβλεψη σύμφωνα με τους Obinna I. Ekwunife et al. (2017).

### **3.4 Ποσοστό κάλυψης εμβολιασμού**

Πολλές φορές το ποσοστό κάλυψης που αναφέρεται σε δημοσιεύσεις και έρευνες σε χώρες χαμηλού ή μέσου εισοδήματος δε λαμβάνει υπόψη τα άτομα τα οποία δε πηγαίνουν σχολείο. Ενώ γενικότερα, υπάρχει δυσκολία στην εύρεση επαρκών δεδομένων σε περιοχές σαν αυτές για να δοθεί ένα ποσοστό που είναι κοντά στην πραγματικότητα.

Όπως αναφέρεται και στο άρθρο των AV. Taira et al. (2004) ένα παγκόσμιο πρόγραμμα εμβολιασμού θα είχε μέγιστο όφελος για την ανοσοποίηση του πληθυσμού και πετυχαίνοντας κάλυψη σε ένα 70% του πληθυσμού, η συχνότητα εμφάνισης της νόσου θα μειωνόταν δραματικά.

Οι Obinna I. Ekwunife (2017) αναφέροντας διάφορες μελέτες για τον εμβολιασμό σε διάφορες χώρες χαμηλού και μέσου εισοδήματος, επισημαίνουν πως είναι αβέβαιο σε τι ποσοστό πρέπει να εμβολιάζονται τα άτομα για να υπάρχει αποτελεσματικότητα του εμβολίου καθώς επίσης και ότι το ICER μπορεί να μεταβληθεί με την αλλαγή του ποσοστού κάλυψης και την αλλαγή της πολιτικής-στρατηγικής εμβολιασμού. Στην εν λόγω έρευνα, ενδεικτικά αναφέρθηκε ότι αν τα ποσοστά κάλυψης φτάσουν το 50-70%,

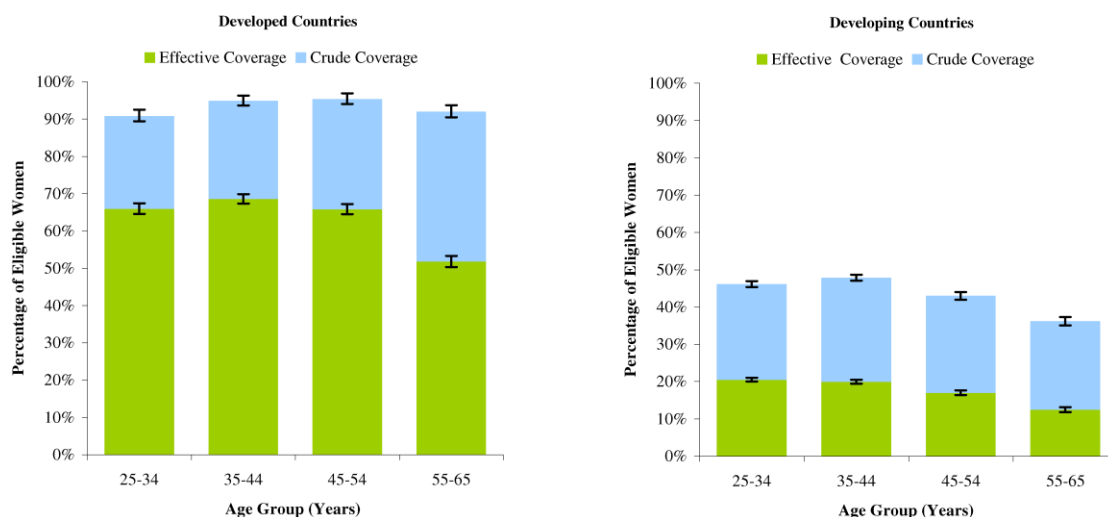
το έμμεσο αποτέλεσμα του εμβολιασμού είναι ένα επιπρόσθετο 10% μείωσης του καρκίνου.

Αν και κάποιες LMICs (χαμηλού-μέσου εισοδήματος χώρες) δείχνουν να έχουν επιτύχει ποσοστό κάλυψης εμβολιασμού 80-95%, υπάρχει πιθανότητα το ποσοστό αποχής να είναι μεγάλο (καθώς πολλά κορίτσια που ζουν σε απομακρυσμένες περιοχές δεν πηγαίνουν σχολείο όπως ειπώθηκε και πιο πάνω) και έτσι να υπάρχει σφάλμα στο αποτέλεσμα. Κάποιες άλλες χώρες στην Μέση Ανατολή και στη Βόρεια Αφρική έχουν πετύχει ποσοστό που εκτείνεται από 17%- 58%. Την ίδια στιγμή πολλές αναπτυγμένες χώρες απέτυχαν να φτάσουν το 70% της κάλυψης του γυναικείου πληθυσμού, ενώ κάποιες κατάφεραν να το ξεπεράσουν (Αυστραλία, Καναδάς, Πορτογαλία, Αγγλία).

### **3.5 Ποσοστό κάλυψης screening**

Από τις παραπάνω μελέτες προκύπτει ότι ακόμα δεν υπάρχει σαφές οριοθετούμενο ποσοστό για την κάλυψη του πληθυσμού, μα φαίνεται να υπάρχει μια συσχέτιση αυτού με το ποσοστό εμβολιασμού. Έχει παρατηρηθεί πως όσο αυξάνεται το ποσοστό του πληθυσμού που είναι εμβολιασμένο, τόσο το όφελος από το συχνό screening μειώνεται. Είτε από κλινικής, είτε από οικονομικής πλευράς είναι αποτελεσματική η στρατηγική του εμβολιασμού και του λιγότερου συχνού screening, ιδιαίτερα στις χώρες χαμηλού και μέσου εισοδήματος που δεν έχουν την ευκαιρία για τακτικό screening. Παρόλα αυτά, υπάρχει μια ανησυχία για το αν η αύξηση του ποσοστού εμβολιασμού, υποεκτιμά τον προ-συμπτωματικό έλεγχο και τις ωφέλειες αυτού.

Σύμφωνα με μια μεγάλη έρευνα που έγινε από τους Emmanuela Gakidou et al.(2008) τα ποσοστά screening είναι πολύ χαμηλά στις αναπτυσσόμενες και χαμηλού εισοδήματος χώρες και μειώνονται με το χαμηλότερο κατά κεφαλήν ΑΕΠ. Το ίδιο συμβαίνει και με την αύξηση της ηλικίας. Το τελευταίο μοιάζει να είναι παράδοξο, μιας και οι μεγαλύτερες ηλικίες αντιμετωπίζουν τα πιο συχνά περιστατικά καρκίνου. Όπως φαίνεται στο παρακάτω διάγραμμα οι αναπτυγμένες χώρες έχουν αρκετά υψηλότερα ποσοστά κάλυψης από ό,τι οι LMICS. Χώρες με χαμηλό ποσοστό προ-συμπτωματικού ελέγχου είναι οι: Νότια Αφρική, Costa Rica, El Salvador, Bolivia, Nicaragua, Panama (ποσοστό κάτω του 20%) σύμφωνα με το WHO.



Πηγή: (Emmanuela Gakidou et al.,2008)

**Εικόνα 3.1: Ποσοστό κάλυψης screening σε αναπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες σύμφωνα με την ηλικία.**

(Το πράσινο μέρος αντιπροσωπεύει το αποτελεσματικό-επιθυμητό ποσοστό screening και το μπλε το ποσοστό αντιπροσωπεύει το αδρό ποσοστό screening που εκτιμάται μέσα από έρευνες.)

### 3.6 Ανακεφαλαίωση

Οι περιπτώσεις καρκίνου τραχήλου της μήτρας είναι αυξανόμενες στις LMICs. Το ποσοστό των γυναικών που εξετάζονται για την ανίχνευση ανωμαλιών στον τράχηλο της μήτρας είναι πολύ μικρό. Για αυτό στις χώρες αυτές το screening δεν είναι οπορτουμιστικό αλλά γίνεται μέσω προγραμμάτων μαζικής πληθυσμιακής κάλυψης.

Το ίδιο γίνεται και με τον εμβολιασμό, ο οποίος πραγματοποιείται σε σημεία συγκέντρωσης πολλών ατόμων όπως σχολεία, νοσοκομειακό περιβάλλον κ.α. ώστε να καλυφτεί μεγαλύτερο ποσοστό του πληθυσμού. Παράλληλα τα προγράμματα αυτά έχουν και άλλους σκοπούς όπως την εκπαίδευση του παραϊατρικού προσωπικού ή τη διευκόλυνση της μεταφοράς των εμβολίων σε απομακρυσμένες και προβληματικές περιοχές.

Σύμφωνα με μελέτες που έχουν γίνει για τις LMICs, το ποσοστό εμβολιασμού είναι υψηλό στις χώρες αυτές. Βέβαια η εκτίμηση αυτή ενδέχεται να είναι λάθος καθώς πολλά κορίτσια δεν έχουν τη δυνατότητα να πάνε σχολείο ή δεν είναι εγγεγραμμένα στα μητρώα του σχολείου-στο οποίο γίνονται και οι περισσότεροι εμβολιασμοί-, μην έχοντας τη δυνατότητα συμμετοχής στον εμβολιασμό. Αντιθέτως στο έλεγχο για

διάγνωση το ποσοστό φαίνεται να είναι πολύ χαμηλό και να φθίνει καθώς αυξάνεται η ηλικία.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Οικονομική Αξιολόγηση Της Ασθένειας

### 4.1 Εισαγωγή

Στα οικονομικά της υγείας για να αξιολογηθεί μια νέα τεχνολογία ή παρέμβαση χρειάζονται μέτρα τόσο οικονομικής όσο και ιατρικής φύσεως. Η ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας είναι ένα εργαλείο που χρησιμοποιείται συχνά για την αξιολόγηση αυτής της παρέμβασης. Το μέτρο αυτό λαμβάνει υπόψη του το κόστος αυτής της μιας ενέργειας συγκριτικά με μια άλλη και τη σύγκριση στην ποιότητα ζωής των ασθενών μετρημένη στο μέγεθος QALY (Quality Adjusted Life Year) που αποδίδεται από αυτές τις ενέργειες.

Για τον καρκίνο τραχήλου της μήτρας αξίζει να μελετηθούν τα κόστη που ανακύπτουν από τη διάγνωση του ιού, τα οποία επηρεάζουν και την κάλυψη του πληθυσμού τόσο στο κομμάτι του εμβολιασμού όσο και στο κομμάτι της διάγνωσης. Η ανάλυση του κόστους, όσο και η ανάλυση ποιότητας ζωής συμβάλλουν στην καλύτερη μέτρηση του κόστους αποτελεσματικότητας από νέες παρεμβάσεις ή στρατηγικές. Για παράδειγμα, το εμβόλιο κατά του HPV έχει προταθεί να χορηγείται και στα δυο φύλα ή και σε μεγαλύτερες ηλικίες, κάτι που πρέπει να μελετηθεί από τους ερευνητές για να χαρακτηριστεί ως οικονομικά αποτελεσματικό (cost effective). Έτσι και στο screening, οι στρατηγικές επίσης για την αποτελεσματικότερη διάγνωση ποικίλλουν. Έχοντας όμως σαν προϋπόθεση ότι οι πόροι πρέπει να αποδοθούν ορθολογικά -με τον καλύτερο δυνατό τρόπο, πρέπει να οριστεί ένα κατώφλι μέσα στο οποίο οι στρατηγικές για screening θα είναι οικονομικά αποτελεσματικές.

Στο κεφάλαιο αυτό αρχικά περιγράφονται κάποιες έννοιες χρήσιμες για την οικονομική ανάλυση που ακολουθεί, ενώ στη συνέχεια επισημαίνονται δείκτες ποιότητας ζωής που χρησιμεύουν στην εκτίμηση της υγείας του ασθενούς. Μετέπειτα μελετάται η κοστολόγηση της ασθένειας μέσα από τον υπολογισμό του κόστους εμβολίου και την τιμή -που διαφέρει παγκοσμίως- και τον υπολογισμό του κόστους διάγνωσης και θεραπείας. Τέλος, γίνεται μια αναφορά σε μελέτες που αφορούν την ανάλυση του κόστους-αποτελεσματικότητας για το εμβόλιο και τις μεθόδους προσυμπτωματικού ελέγχου.

### 4.2 Οικονομικοί όροι

Ένα σημαντικό κριτήριο για να μετρηθεί-εκτιμηθεί η αξιοπιστία μιας νέας τεχνολογίας screening είναι τα οφέλη που προκύπτουν από αυτή να ξεπερνούν τα

κόστη, είτε αυτά είναι άυλα όπως η ψυχική οδύνη, είτε αυτά είναι οικονομικά κόστη (άμεσα και έμμεσα κόστη). Αυτή η σύγκριση γίνεται μέσω της ανάλυσης του κόστους-αποτελεσματικότητας (CEA).

Η ανάλυση του κόστους-αποτελεσματικότητας πολλές φορές χρησιμοποιεί μέτρα όπως το Quality Adjusted Life (QALY) –ποιοτικά προσαρμοσμένα έτη ζωής-, το Years of Life Lost (YLL)-χαμένα έτη ζωής-, το Quality Adjusted Days Lost (QADL)- τις ποιοτικά προσαρμοσμένες μέρες που χάνονται κ.α. για να αποδώσει το αποτέλεσμα ή την επίδραση που έχει στη ζωή του ασθενή μια θεραπεία ή μια μέθοδος διάγνωσης.

Συγκεκριμένα, τα QALY αναφέρονται: 1) στην ποιότητα και 2) στην ποσότητα της ζωής που αφορούν τη συνολική υγεία του ασθενή. Για να μετρηθούν τα QALY, χρησιμοποιείται μια κλίμακα από 0-1 με 1 την τέλεια υγεία και 0 το θάνατο, έτσι ώστε να χρησιμοποιηθούν στον υπολογισμό του κόστους-αποτελεσματικότητας μιας τεχνολογίας ή θεραπείας και να συμβάλλουν τελικά στη λήψη μιας ιατρικής απόφασης. Για παράδειγμα, μια τεχνολογία διάγνωσης, μπορεί να διαγνώσει με μεγαλύτερη ακρίβεια την κατάσταση της υγείας του ασθενούς και έτσι να προλαμβάνει μια κατάσταση, συμβάλλοντας στην καλύτερη ποιότητα ζωής του ασθενούς, αυξάνοντας έτσι τα QALYs (ποιοτικά προσαρμοσμένα έτη ζωής) του, συγκριτικά με κάποια άλλη τεχνολογία. Έτσι είναι ευκολότερο για τον πάροχο υγείας να λάβει μια απόφαση με βάση τα εκτιμηθέντα QALY.

Για να εκτιμηθεί, λοιπόν, η κατάσταση της υγείας των ασθενών και τα QALY χρησιμοποιούνται μέτρα που έχουν οριστεί από ερευνητικά κέντρα και ινστιτούτα σχετικά με την ζωή των ασθενών –όπως είναι οι καρκινοπαθόντες-, την επιβίωση τους, τη συναισθηματική τους κατάσταση, την ψυχική και σωματική κούραση και πολλά άλλα. Η μέτρηση αυτή επιτυγχάνεται μέσα από ερωτηματολόγια, όπως το SF για κοινωνικούς, ψυχολογικούς και σωματικούς παράγοντες, το EQ για τον πόνο, τη θλίψη τις καθημερινές δραστηριότητες ,την προσωπική φροντίδα, το MFI για τη σωματική και ψυχική κούραση, το STAI για την ψυχολογική πίεση και το άγχος κ.α.

**Πηγές:** <http://www.bandolier.org.uk/painres/download/whatis/QALY.pdf>,  
<https://www.celforpharma.com/insight/do-you-know-what-qaly-and-how-calculate-it>

Τα YLL (Years of Life Lost) ή χαμένα έτη ζωής αποτελούν δείκτη του βάρους μιας ασθένειας. Στην ουσία πρόκειται για ένα μέτρο πρόωμης θνησιμότητας. Η μειωμένη τιμή που εφαρμόζεται στα έτη ζωής προσπαθεί να αποτυπώσει τα έτη ζωής, δείχνοντας ότι τα έτη ζωής στο μέλλον εκτιμούνται λιγότερο από ότι στο παρόν. Το μέτρο αυτό εξαρτάται από τα υπολειπόμενα έτη ζωής (δεδομένου ότι το προσδόκιμο ζωής ορίζεται

μέχρι τα 75) και από τους παρατηρούμενους πρώιμους θανάτους. Σημαντικό ρόλο στα YLL επίσης παίζει και η αξιολόγηση του προσδόκιμου ζωής των γυναικών της κάθε χώρας. Όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω σαν παράδειγμα από τους Yang BH. et al. (2004), ο θάνατος μιας 40χρονης στις ΗΠΑ κοστίζει περισσότερο από το θάνατο μιας 40χρονης στη Ζιμπάμπουε καθώς στη Ζιμπάμπουε το προσδόκιμο ζωής είναι κατά πολύ μικρότερο από αυτό στις ΗΠΑ.

**Πηγή:** <https://www.healthknowledge.org.uk/public-health-textbook/research-methods/1a-epidemiology/years-lost-life>

Τα QADL ή αλλιώς χαμένες μέρες προσαρμοσμένης ζωής είναι και αυτά ένα μέτρο που εκτιμάται μέσω ερωτηματολογίων που αποτυπώνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών. Στην ουσία, γίνεται μια σύγκριση της κατάστασης των ασθενών που θα χρησιμοποιήσουν μια τεχνολογία ή καινοτομία για ενδεχόμενο έλεγχο της ασθένειάς τους, με την κατάσταση του γενικού πληθυσμού που θα χρησιμοποιήσει την ίδια τεχνολογία για τη διάγνωση ή μη μιας ασθένειας. Για να αποδοθεί η κατάσταση της υγείας τους των ασθενών, λοιπόν, μετράται η δυσχρηστία ή μη χρησιμότητα, αφαιρώντας την εκτιμώμενη χρησιμότητα των ασθενών στο σημείο αυτό από την εκτιμώμενη χρησιμότητα ενός υγιούς ατόμου που κάνει screening. Στη συνέχεια για να βρεθούν τα QADL, πολλαπλασιάζονται οι εκτιμώμενες δυσχρηστίες με τη διάρκεια της απώλειας ποιότητας ζωής ανά κατάσταση υγείας και στάδιο ασθένειας (Inge M.C.M. de Kok et al., .).

Τα παραπάνω μέτρα και πιο συγκεκριμένα τα QALY, χρησιμεύουν στον υπολογισμό του Incremental Cost-Effectiveness Ratios (ICER), ενός μέτρου σχετικού με την αποτελεσματικότητα και την ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας (CEA). Το ICER εκτιμάται ως η διαφορά των QALY -που προκύπτουν από τη σύγκριση 2 τεχνολογιών-προγραμμάτων διάγνωσης ή 2 θεραπειών- τη γενικότερη παρέμβαση και την επίπτωση που έχουν αυτές στη ζωή και την καλύτερη διαβίωση των ασθενών ή από τη σύγκριση 2 καταστάσεων όπου στη μια δε γίνονται καθόλου προγνωστικές ή προληπτικές εξετάσεις και στην άλλη γίνονται- προς τη διαφορά του κόστους που ανακύπτει από τις συγκρινόμενες αυτές τεχνολογίες ή καταστάσεις. Το κόστος αποτιμάται σε χρηματικές μονάδες, ενώ οι συνέπειες των παρεμβάσεων εκτιμώνται σε QALY, YLL κ.ά. μονάδες μέτρησης της ζωής και της υγείας γενικότερα.

Τα προγράμματα που κοστίζουν περισσότερο και έχουν μικρότερη αποτελεσματικότητα, χαρακτηρίζονται ως μη αποδοτικά. Η συνολική δαπάνη μιας παρέμβασης εξαρτάται από επιμέρους κόστη τα οποία μπορεί να είναι :

- Άμεσα, Έμμεσα και κόστη κεφαλαίου
- Κόστη άμεσα μη-ιατρικά
- Σταθερά, μεταβλητά και ημιμετάβλητα

**Πηγή:** (N.A. Οικονόμου et al., 2007)

Στα οικονομικά της υγείας, συναντώνται συχνά τα άμεσα και έμμεσα κόστη, ενώ υπάρχει και μια ακόμα κατηγορία που δεν αποτιμάται σε χρηματικές μονάδες -άυλα κόστη. Άυλα κόστη θεωρούνται η ψυχική οδύνη, ο σωματικός πόνος, η ψυχική εξάντληση της οικογενείας η οποία επωμίζεται το βάρος της ασθένειας ενός μέλους της κ.α.

Τα άμεσα κόστη χωρίζονται σε άμεσα ιατρικά και άμεσα μη-ιατρικά κόστη.

- Άμεσα ιατρικά κόστη είναι τα κόστη που σχετίζονται με τη φροντίδα της ασθένειας και τον έλεγχο της. Περιλαμβάνουν το κόστος της ιατρικής παρέμβασης, όλους τους ελέγχους-εξετάσεις για την παρακολούθηση της ασθένειας, τη φροντίδα από το νοσηλευτικό προσωπικό, τα φάρμακα που χρειάζονται για τη θεραπεία του ασθενή, το κόστος για περίθαλψη νοσοκομειακή, τις αμοιβές ιατρών και του προσωπικού υγείας. Ακόμα περιλαμβάνουν το κόστος των αναλωσίμων και του ιατρικού εξοπλισμού που χρησιμοποιείται για την περίθαλψη και εξέταση του ασθενή, όπως και τις αποζημιώσεις από τον πληρωτή (εργοδότης, ασφαλιστικός φορέας, Managed Care Organizations κ.ο.κ).
- Ως άμεσο μη-ιατρικό κόστος ορίζεται το κόστος εκείνο που δε σχετίζεται με την περίθαλψη του ασθενούς αλλά με κόστος διαμονής, φαγητού, μεταφοράς – μετακίνηση από και προς το νοσοκομείο ή το ιατρείο, αλλά και βοηθητικές υπηρεσίες που μπορεί να λάβει ο ασθενής από παρα-ιατρικό προσωπικό για την βελτίωση της ποιότητας ζωής του.
- Τα έμμεσα κόστη-που είναι τα κόστη που οφείλονται στην μείωση παραγωγικότητας ή απώλεια αποδοχών λόγω πρόιμου θανάτου- είναι επίσης σημαντικά και εκτιμώνται να είναι υψηλότερα από τα άμεσα κόστη. Συγκεκριμένα αποτελούν τα 3/4 της συνολικής οικονομικής αξιολόγησης της ασθένειας όπως τονίζει ο Rombert J.Lipsy (2008). Τα έμμεσα κόστη

ενδιαφέρουν τόσο τους εργαζομένους-ασθενείς, όσο και τους εργοδότες μιας και η μείωση τους μέσω των συχνών προ-συμπτωματικών ελέγχων και της φροντίδας της συνολικής υγείας, μπορεί να συμβάλει στη μη-μείωση της παραγωγικότητας της εργασίας και των απουσιών από αυτή. Τα έμμεσα κόστη είναι κόστη που στηρίζονται στην απώλεια ζωής και το κόστος που απορρέει από αυτή, την απώλεια μισθού που απορρέει από την απουσία στην εργασία, το κόστος χαμένων ευκαιριών και τη μείωση παραγωγικότητας της εργασίας.

### **4.3 Ποιότητα ζωής των ασθενών (QOL)**

Με την αύξηση του ποσοστού των γυναικών που κάνουν τακτικό έλεγχο, την καλύτερη ενημέρωση, τις όλο και πιο σύγχρονες μεθόδους screening και τις καλύτερες θεραπευτικές μεθόδους, το ποσοστό των γυναικών που διαγιγνώσκουν τον καρκίνο στα αρχικά του στάδια αυξάνεται, συμβάλλοντας στη μείωση των περιπτώσεων της εξέλιξης του καρκίνου και τη θνησιμότητα. Αν και οι βελτιωμένες τεχνολογίες διάγνωσης και θεραπείας έχουν δώσει την ευκαιρία σε μεγάλο ποσοστό των καρκινοπαθών να ξεπεράσουν την ασθένεια τους και να ζήσουν πολλά χρόνια, η ποιότητα της ζωής τους επηρεάζεται και μάλιστα αρνητικά σε πολλούς τομείς μετά τη διάγνωση της ασθένειας και συνεχίζει να επηρεάζεται και μετά την πλήρη εξάλειψη της νόσου.

Μια έρευνα που έγινε από τους Lari Wenzel et al. (2005) για να εξασφαλίσει την ποιότητα ζωής των ατόμων που επιβίωσαν από το συγκεκριμένο καρκίνο, εστίασε στα παρακάτω ενδιαφέροντα: 1)Την ποιότητα ζωής των ασθενών, 2)Την ψυχολογική οδύνη, 3)Τη γεννητική λειτουργία, 4)Τους προβληματισμούς που είναι σχετικοί με την αναπαραγωγή, 5)Την κοινωνική υποστήριξη, 6)Την πνευματική ευεξία, 7)Τις προσπάθειες αντιμετώπισης (συμπεριφορές). Τα άτομα που ανησυχούσαν περισσότερο ήταν άτομα νεαρότερα σε ηλικία, άτομα που δε λάμβαναν την κοινωνική αποδοχή και στήριξη, άτομα που ανησυχούσαν για θέματα γονιμοποίησης και αναπαραγωγής και είχαν χαμηλότερα επίπεδα πνευματικής ευεξίας. Η έρευνα κατέληξε στο ότι τα άτομα αυτά ένιωθαν φόβο για τις μελλοντικές διαγνωστικές εξετάσεις τους ή μια υποτροπή του καρκίνου ή έναν δεύτερο καρκίνο. Ένιωθαν μεγαλύτερη δυσφορία και ανέπτυσαν συμπεριφορές ακατάλληλες όπως κατάχρηση ουσιών κ.α. Όσον αφορά τη σεξουαλική τους λειτουργία, συχνά αναφέρεται ότι οι επιβιώσαντες δεν είχαν επαφές, είχαν αίσθημα καψίματος, κολπικής ξηρότητας, ένιωθαν πόνο, μειωμένη όρεξη και κάποιες λάμβαναν και ορμονική θεραπεία. Η σεξουαλική λειτουργία αναφέρεται καθώς παίζει

σημαντικό ρόλο στην αναφερόμενη ποιότητα ζωής των ασθενών, όπου και προφανώς βαίνει φθίνουσα. Ακόμα, τα άτομα που ενδιαφέρονταν να αποκτήσουν παιδιά, φαίνεται να είχαν αυξημένη ανησυχία για την ικανότητα τους να τεκνοποιήσουν, να φροντίσουν τα παιδιά τους όπως πρέπει, να μιλήσουν ανοιχτά για τη γονιμότητα-κάτι που επηρέαζε την ποιότητα ζωής τους.

Μια άλλη έρευνα των Gwenaël Le Borgne et al. (2012) που πραγματοποιήθηκε στη Γαλλία εστίασε στην εκτίμηση της ποιότητας ζωής μακροχρόνια επιβιωσάντων από τον καρκίνο τραχήλου της μήτρας (5,10 και 15 έτη επιβίωσης). Χρησιμοποιήθηκαν εργαλεία εκτίμησης όπως το SF που αναφέρθηκε και στην προηγούμενη μελέτη, το QLQ που σχετίζονταν με συμπτώματα και λειτουργίες, το STAI, το MFI. Η κλίμακα είχε διάστημα: 0-100, όπου για τη σκάλα-κλίμακα των λειτουργιών, μεγαλύτερο ποσοστό σήμαινε καλύτερη φυσική λειτουργία, ενώ για την σκάλα-κλίμακα των συμπτωμάτων, μεγαλύτερο ποσοστό σήμαινε περισσότερα προβλήματα.

Φαίνεται πως όσοι επιβίωσαν 15 έτη μετά τη θεραπεία του καρκίνου, αντιμετώπιζαν μεγαλύτερες δυσκολίες και είχαν διαφορετικό μέσο όρο ποιότητας ζωής απ' ότι οι 5 και 10 έτη επιβίωσαντες. Ένωσαν μεγαλύτερη συναισθηματική μετάπτωση, μειωμένη γενικότερη υγεία, ψυχική κούραση και περισσότερο άγχος. Από πλευράς συμπτωμάτων, υπέφεραν συχνά από κράμπες στην περιοχή της κοιλιάς, από πρόωμη εμμηνόπαυση, κολπικά προβλήματα, πόνους στην μέση, περιφερική νευροπάθεια, οίδημα κάτω άκρων, διαταραγμένη εικόνα σώματος, εντερικά και ουρολογικά προβλήματα- κάτι που αναφέρεται και από τον οδηγό του Anticancer Fund και του ESMO για τους καρκινοπαθείς από ΚΤΜ. Αν και τα ψυχολογικά προβλήματα, αυξάνονταν με την πάροδο των χρόνων και στους πιο μακροχρόνια επιβίωσαντες, κάτι που έμοιαζε να βελτιωνόταν ήταν η σεξουαλική κατάσταση και λειτουργία των ασθενών.

Ωστόσο, δυο εξηγήσεις μπορούν να δοθούν για τη χειρότερη ποιότητα ζωής των πιο μακροχρόνια επιβιωσάντων. Πρώτον, οι μέθοδοι θεραπείας έχουν βελτιωθεί με το χρόνο, οπότε οι ασθενείς που θεραπεύτηκαν παλαιότερα υποφέρουν από περισσότερα συμπτώματα. Δεύτερον, μερικά συμπτώματα που εμφανίζονται και λειτουργίες που πέφτουν, επηρεάζουν ψυχολογικά τους ασθενείς, επιδρώντας έτσι και στην ποιότητα ζωής τους.

Κάτι που φάνηκε να επηρέαζε την ποιότητα ζωής των ασθενών αντίθετα από το χρόνο διάγνωσης ήταν το εισόδημα. Το χαμηλότερο μηνιαίο εισόδημα συσχετιζονταν αρνητικά με την ποιότητα ζωής των ασθενών, όπως και η συνύπαρξη περισσότερων

από 2 νοσημάτων, ενώ φαίνεται πως εκείνοι που είχαν την καλύτερη ποιότητα ζωής από όλους τους παθόντες ήταν εκείνοι που έκαναν μόνο χειρουργείο για την αφαίρεση του όγκου και δεν υποβλήθηκαν σε άλλες μεθόδους για παράδειγμα χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία ή συνδυαστικές θεραπείες.

Σύμφωνα με μια άλλη έρευνα που έγινε από τον Rombert J.Lipsy (2008) σχετικά με την αξιολόγηση της ζωής σε βραχυχρόνιο και μακροχρόνιο επίπεδο, οι ασθενείς βίωναν αυξημένο άγχος μετά τη λήψη μη φυσιολογικών αποτελεσμάτων. Γυναίκες που λάμβαναν μη φυσιολογικά αποτελέσματα τεστ ΠΑΠ και δεν ακολουθούσαν την προγραμματισμένη κολποσκόπηση ένιωθαν μεγαλύτερη ανησυχία, ανικανότητα στις καθημερινές δραστηριότητες, δυσκολία στον ύπνο, χειρότερη διάθεση. Γυναίκες που είχαν μόλυνση από HPV ένιωθαν περισσότερη ντροπή, ενοχή, μείωση της αυτοπεποίθησης και αρνητική εικόνα για το σώμα τους. Εκείνες με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας αντιμετώπιζαν ζητήματα σχετικά με την ποιότητα φροντίδας, λειτουργικά θέματα και θέματα εργασίας, θέματα στις σχέσεις τους και σεξουαλικά προβλήματα, τα οποία είχαν αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής τους. Όσες έκαναν χειρουργείο για την θεραπεία του καρκίνου είχαν πεσμένη ψυχολογία, ενώ και τρεις μήνες μετά την θεραπεία του καρκίνου μέσω χειρουργικής παρέμβασης, η ψυχολογία τους συνέχιζε να πέφτει. Ακόμη αντιμετώπιζαν προβλήματα σχετικά με την γονιμότητα και την ικανότητά τους να διατηρήσουν την εγκυμοσύνη τους μέχρι τέλος. Τέλος, γυναίκες που έκαναν ακτινοθεραπεία βίωναν αλλαγές στον κόλπο τους και σεξουαλική δυσπραγία, που συνεχιζόταν δυο χρόνια μετά την θεραπεία.

#### **4.4 Κόστος ασθένειας και εκτίμηση αυτού**

##### **4.4.1 Υπολογισμός Κόστους Εμβολίου**

Στις χώρες χαμηλού και μέσου εισοδήματος, η υλοποίηση ενός μαζικού εμβολιασμού που αφορά κυρίως έφηβες αλλά και γυναίκες μεγαλύτερες σε ηλικία, είναι εξαιρετικά δύσκολη λόγω έλλειψης υποδομών. Τα εμβόλια αυτά -όπως το εμβόλιο κατά του HPV- που αφορούν ηλικιακές ομάδες εφήβων ή ενηλίκων είναι δύσκολο να ενσωματωθούν στο ήδη υπάρχον σύστημα μεταφοράς παιδικών εμβολίων καθώς η μεταφορά τους είναι πιο δύσκολη όπως και το κόστος που απαιτείται για να μεταφερθούν όλες οι δόσεις και να καλυφθεί 100% ο εμβολιαζόμενος πληθυσμός. Για αυτό αναπτύσσονται νέα συστήματα ειδικά για τη μεταφορά αυτών των εμβολίων.

Το κόστος μεταφοράς έχει μεγάλες αποκλίσεις που οφείλονται στην διαφορετική τιμολόγηση που εφαρμόζεται από περιοχή σε περιοχή. Συγκεκριμένα οι αστικές

περιοχές έχουν χαμηλότερο κόστος εμβολιασμού κατά του HPV συγκριτικά με επαρχιακές χώρες λόγω έλλειψης δρόμων κατάλληλων για τη μεταφορά και προβλημάτων στην ηλεκτροδότηση που δυσχεραίνει τη διατήρηση της εφοδιαστικής αλυσίδας.

Σε χώρες όπως η Zimbabwe, ο εμβολιασμός γίνεται μέσω προγραμμάτων μαζικά είτε σε σχολεία, είτε σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας. Το κόστος εφαρμογής του προγράμματος εμβολιασμού μελετήθηκε σε οικονομικό κόστος και σε λογιστικό κόστος από τους Anna Hidle et al. (2018). Ως λογιστικό κόστος ορίστηκε το σύνολο των πληρωμών και των κρατικών δαπανών για την υλοποίηση του προγράμματος, ενώ όσο οικονομικό κόστος ορίστηκε το λογιστικό κόστος προσαυξημένο κατά την αξία των πηγών που έχουν ήδη πληρωθεί ή δοθεί από την κυβέρνηση ή από άλλες πηγές (κόστος ευκαιρίας), συμπεριλαμβανομένων των δωρεάν εμβολίων. Για την εκτίμηση του κόστους υπολογίστηκε η αξία των πόρων για κάθε δραστηριότητα, η ημερήσια αξία του προσωπικού χρόνου που σπαταλήθηκε για τη διενέργεια του προγράμματος και ο χρόνος εθελοντισμού, οι δωρεές οχημάτων κατ' είδος οχήματος, ένα είδος αυτοσχέδιας εφοδιαστικής αλυσίδας για τη συντήρηση των εμβολίων, τα κόστη για το service και τα καύσιμα των οχημάτων, τα κόστη εισαγωγής στο πρόγραμμα (πχ επένδυση για τη μεταφορά εμβολίων, ενημέρωση του κόσμου κ.ά.), τα κόστη για τις επερχόμενες ενέργειες. Το τελικό μέσο λογιστικό κόστος ανερχόταν στα \$19,76 (ανά δόση για κάθε άτομο- με max δοσολογία τις 2 δόσεις) και το τελικό μέσο οικονομικό κόστος στα \$45,00 (ανά δόση). Και για τις δυο δόσεις το εμβόλιο λογιστικά κόστιζε \$40,03 και οικονομικά \$91,19. Ενώ το πρόγραμμα εμβολιασμού κόστισε περί τα \$229,144 (λογιστικό κόστος) με μεγαλύτερο κόστος την κινητοποίηση του πληθυσμού και χαμηλότερο τα εμβόλια και \$521,946 (οικονομικό κόστος) με μεγαλύτερο κόστος την υπηρεσία μεταφοράς των εμβολίων και χαμηλότερο κόστος το μικρο-σχεδιασμό του μαζικού εμβολιασμού. Παρατηρήθηκε ακόμα, σε χώρες σαν και αυτή ότι όσο αυξάνονταν ο χρόνος για την προσέλευση του εμβολίου στο σχολείο, τόσο αυξανόταν και η τιμή του και όσο αυξανόταν ο αριθμός των εμβολιαζόμενων, τόσο μειωνόταν η τιμή του.

#### 4.4.2 Τιμή εμβολίου

Σύμφωνα με το GAVI (Global Alliance for Vaccines and Immunization) επιλεγμένες χώρες- χώρες που το κατά κεφαλήν εισόδημα τους για το 2016 ήταν μικρότερο από



\$3.200<sup>2</sup> έχουν καθορισμένο κόστος \$4.50 (τιμή GSK), \$4,60 (τιμή Merck) κόστος πολύ χαμηλότερο από αυτό που ορίζεται για χώρες μέτριου ή κανονικού εισοδήματος. Για τις υπόλοιπες χώρες χαμηλού-μέσου εισοδήματος χώρες, η χαμηλότερη τιμή που ορίζουν οι εφευρέτες του εμβολίου για το δημόσιο τομέα είναι \$13,69. Ενώ για τις μη-επιλεγμένες χώρες υψηλού-μέσου εισοδήματος η τιμή του εμβολίου έχει εύρος \$8,41-\$103,73

Το κόστος του προγράμματος πρόληψης και ελέγχου του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας θα πρέπει να συμπεριληφθεί στον εθνικό προϋπολογισμό για την υγεία. Ο σχεδιασμός για τη βιωσιμότητα θα πρέπει να περιλαμβάνει τον καθορισμό του εφικτού όσον αφορά τους διαθέσιμους χρηματοδοτικούς πόρους, τους ανθρώπινους πόρους και τις υποδομές, με σκοπό την ισότιμη εφαρμογή των διαφόρων μεθόδων πρόληψης και ελέγχου του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Ο προγραμματισμός της βιωσιμότητας μπορεί επίσης να περιλαμβάνει την αναζήτηση εξωτερικής στήριξης από διμερείς. Για παράδειγμα, για την εισαγωγή του εμβολίου HPV, η στήριξη από το GAVI είναι διαθέσιμη για πέντε χρόνια, με την απαίτηση ότι η χώρα πρέπει να σχεδιάζει μακροπρόθεσμη βιωσιμότητα πέραν των αρχικών πέντε ετών.

Η μελλοντική δυνατότητα κλιμάκωσης ενός προγράμματος αποτελεί σημαντικό μέλημα για μια χώρα με περιορισμένους πόρους, που μπορεί αρχικά να εφαρμόσει μόνο ένα πρόγραμμα καρκίνου τραχήλου της μήτρας με περιορισμένη κάλυψη. Η ευρεία κάλυψη μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση μιας σταδιακής προοδευτικής προσέγγισης για μια καθορισμένη χρονική περίοδο, με βασικές προϋποθέσεις τη σκοπιμότητα και τη διαθεσιμότητα των πόρων. Τα σχέδια για κλιμάκωση θα πρέπει να δώσουν προτεραιότητα στις γυναίκες που δεν είχαν πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας και σε εκείνες τις ομάδες με το μεγαλύτερο ποσοστό των θανάτων και της δυστυχίας από τον καρκίνο. Οι διαχειριστές προγραμμάτων πρέπει να καθορίζουν ρεαλιστικούς στόχους ανάλογα με τον αριθμό των παρόχων, τις διαθέσιμες ώρες εργασίας και το μέγεθος και τα κοινωνικο-κοινωνικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού-στόχου στη γεωγραφική περιοχή που εξετάζεται σύμφωνα με τους Nathalie Broutet et al. (2014).

---

<sup>2</sup> Η Παγκόσμια Τράπεζα κατά το 2014 ορίζει ως (το εισόδημα μετράται ως κατά κεφαλήν ΑΕΠ):

Χαμηλού εισοδήματος χώρες : US\$ 1.045 ή λιγότερο για το 2013

Μεσαίου εισοδήματος χώρες:

• Μεσαίου εισοδήματος χώρες (χαμηλότερη κατάταξη στις μεσαίου εισοδήματος χώρες) : US\$1.046–US\$4.125

• Μεσαίου εισοδήματος χώρες (υψηλότερη κατάταξη) : US\$4.126–US\$12.745

Υψηλού εισοδήματος χώρες : US\$12.746 και πάνω

**Πηγή:** <https://lnct.global/wp-content/uploads/2018/02/Vaccine-Pricing-for-GAVI-Transitioning-Countries-1.pdf>

#### 4.4.3 Κόστος θεραπείας και διάγνωσης

Υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο οι δαπάνες της ΗΠΑ για υγειονομική περίθαλψη όσον αφορά τον προ-συμπτωματικό έλεγχο, τη θεραπεία και τη διαχείριση των ανωμαλιών λόγω του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και των δυσπλασιών του τραχήλου, είναι περίπου τα 4,6 δισεκατομμύρια δολάρια το χρόνο. Ενώ το κόστος κάθε ελέγχου ή θεραπείας ή πρόληψης αλλάζει από χώρα σε χώρα και από περιοχή σε περιοχή ή από κέντρο σε κέντρο, λόγω της διαφορετικής κατανομής των συνιστωσών του κόστους στην τιμολόγηση. Για παράδειγμα, οι Wilm Quentin et al. (2011) ανέφεραν ότι στη Γκάνα το VIA ανά γυναίκα κοστίζει \$6,12 με το προσωπικό να κατέχει το 27% του κόστους, η κινητοποίηση των γυναικών (24%) και η εκπαίδευση των παροχών (23%). Παρόλα αυτά, το κόστος δείχνει μεγάλες αποκλίσεις από υποδομή (υγειονομικής φροντίδας) σε υποδομή, το VIA κοστίζει από 4,93 US\$ έως και 14,75 US\$ στις τρεις διαφορετικές υποδομές που μελετήθηκαν από την παραπάνω ερευνητική ομάδα, με το προσωπικό να εμπλέκεται στο μεγαλύτερο μέρος του συνολικού κόστους του VIA (45-61%). Ενώ η κρυοθεραπεία, είχε κόστος ανάμεσα σε \$47,26 και \$84,48, με το μεγαλύτερο μέρος του κόστους να κατέχει ο εξοπλισμός (66-77% του συνολικού κόστους της κρυοθεραπείας), δείχνοντας μεγάλη απόκλιση στην τιμή.

Σύμφωνα με τους C.Pendrith et al. (2016), οι οποίοι μελέτησαν τα κόστη του καρκίνου στο Οντάριο του Καναδά, παρατηρήθηκε ότι τα ετήσια συνολικά κόστη ήταν μεγαλύτερα κατά το πρώτο έτος (\$39.187) αλλά έπεφταν τα επόμενα τέσσερα έτη (\$14.425 κατά τον δεύτερο χρόνο, \$11.280 κατά τον τρίτο χρόνο, \$8.444 τον τέταρτο χρόνο, \$5.480 τον πέμπτο χρόνο). Το κόστος του πρώτου χρόνου ήταν μεγαλύτερο για αυτούς που πέθαναν μέσα στο χρόνο μετά τη διάγνωση (\$69.142) από ότι για τους ασθενείς που επέζησαν τουλάχιστον ένα χρόνο (\$34.648). Αυτό συμβαίνει γιατί οι ασθενείς που πεθαίνουν σε τόσο σύντομο χρονικό διάστημα είναι στα τελευταία στάδια του καρκίνου και άρα χρειάζονται μεγαλύτερη φροντίδα από εκείνους που πεθαίνουν αργότερα.

Οι δυο μεγαλύτερες συνιστώσες στο κόστος ήταν η νοσηλεία στο νοσοκομείο και η φροντίδα σχετικά με τον καρκίνο. Για αυτούς που έζησαν πάνω από χρόνο, το μεγαλύτερο κόστος ήταν κλινικό, ενώ για αυτούς που πέθαναν μέσα σε ένα έτος ήταν κόστος νοσηλείας. Τα μεγαλύτερα κόστη της φάσης θεραπείας ήταν οι επισκέψεις στο

γιατρό και οι εισαγωγές στο νοσοκομείο. Ακόμα κόστη που επηρέασαν σημαντικά τα άμεσα κόστη ήταν οι ιατρικές υπηρεσίες και η φροντίδα στο σπίτι.

Οι πόροι για την υγεία και τη φροντίδα των ασθενών περιλάμβαναν νοσηλεία, επισκέψεις στα επείγοντα (ΤΕΠ), άμεσο χειρουργείο -την ίδια ημέρα με την επίσκεψη-, ιατρικές υπηρεσίες, συνταγές φαρμάκων, αποκατάσταση, υπηρεσίες εργαστηρίου, υπηρεσίες παρα-ιατρικές, ραδιο-ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία, μακράς διάρκειας φροντίδα, φροντίδα στο σπίτι, και συνεχόμενη συνδυαστική φροντίδα (Ning Liu et al., 2016).

Η διαφορά στις αναλογίες των υγειονομικών πόρων που χρησιμοποιούνταν ήταν χαμηλή στο στάδιο της προ-διάγνωσης αλλά έγιναν πολύ μεγαλύτερες μετά τη διάγνωση. Οι διαφορές στη νοσηλεία σε νοσοκομείο και οι επισκέψεις στα ΤΕΠ ήταν μεγαλύτερες στο τελικό στάδιο, ενώ το χειρουργείο που πραγματοποιούνταν την ίδια μέρα ήταν πιο συχνό στην αρχική φάση της διάγνωσης.

Στο προ-διαγνωστικό και στο ενδιάμεσο στάδιο θεραπείας, το 1/3 του κόστους αποδίδονταν στις ιατρικές υπηρεσίες. Η νοσοκομειακή περίθαλψη αποτελούσε το υψηλότερο κόστος στην αρχική και στην τελική φάση θεραπείας (34% και 52% αντίστοιχα). Το κόστος που ήταν σχετικό με τον καρκίνο ήταν 90% για την αρχική και την τελική φάση και μόνο 61% για την ενδιάμεση φάση και 11% για την προ-διαγνωστική φάση.

Το μέσο συνολικό κόστος όπως υποδεικνύουν οι Ning Liu et al.(2016) ήταν \$3.155 για τη φάση της προ-διάγνωσης, \$17.938 για την αρχική φάση της θεραπείας, \$6.429 κάθε χρόνο για την ενδιάμεση φάση και \$58.319 για την τελική φάση (τελικό στάδιο καρκίνου). Και σε όρους επιπρόσθετου κόστους \$362, \$15.722, \$3.924, \$52.539 αντίστοιχα. Η έρευνα των Yabroff et al. (2008), έδειξε επίσης αυξημένα κόστη στην αρχική φάση θεραπείας (\$26.302) και στην τελική (\$28.264) και σχετικά χαμηλότερα στην ενδιάμεση φάση (\$831 ανά χρόνο). Οι παραπάνω καταλήγουν στο γεγονός ότι το κόστος της θεραπείας του καρκίνου ακολουθεί το σχήμα U (U-shape), με υψηλότερα κόστη στη διάγνωση και στο θάνατο και χαμηλότερα κόστη στο ενδιάμεσο, κάτι που αναφέρεται και σε άλλες μελέτες.

Ο καρκίνος τραχήλου της μήτρας, τα CIN και τα κονδυλώματα όπως κάθε ασθένεια περιλαμβάνουν άμεσα και έμμεσα κόστη που προκαλούνται από παράγοντες σχετικούς με τη δευτεροβάθμια πρόληψη και την ποιότητα ζωής του ασθενή. Σύμφωνα με τους R.J.Lipsy (2008) μετά από έρευνα που έγινε στις ΗΠΑ, το μεγαλύτερο μέρος του άμεσου ιατρικού κόστους για τον καρκίνο τραχήλου της μήτρας είναι ο προ-

συμπτωματικός έλεγχος ρουτίνας, η παρακολούθηση των ανωμαλιών με συμβατικό test Pap και ThinPrep και με HPV DNA test. Στα άμεσα ιατρικά κόστη εμπεριέχονται επίσης, τα κόστη για τη θεραπεία του καρκίνου τραχήλου της μήτρας και τη θεραπεία των δυσπλασιών και των οξυτενών κονδυλωμάτων.

Οι MCOs στις ΗΠΑ έχουν στραφεί φανερά προς την πληρωμή αυτού του είδους κόστους, δηλαδή του άμεσα ιατρικού κόστους. Συγκεκριμένα μεγάλο μέρος του άμεσου κόστους (2/3) καταβάλλεται για πρώιμη διάγνωση και πρόληψη παρά για θεραπεία. Μόλις το 17% του κόστους είναι για τη διαχείριση των προ-καρκινικών ανωμαλιών και το 10% για τη θεραπεία του καρκίνου, όπου η πληρωμή του κόστους προσανατολίζεται στις χημειοθεραπείες, την εγχείριση και τις ακτινοθεραπείες για τη θεραπεία του διηθητικού καρκίνου.

Οι Ju-Fang Shi et al. (2012) σε μια μελέτη που πραγματοποίησαν σε μια επαρχιακή πόλη της Κίνας προσπάθησαν να κατανοήσουν τον υπολογισμό του κόστους τόσο για το screening και τη διάγνωση, όσο και για τη θεραπεία των ασθενών με καρκίνο. Συγκεκριμένα στα άμεσα ιατρικά κόστη για screening και διάγνωση συμπεριλαμβάνονται οι επισκέψεις στον ιατρό, οι εργαστηριακές εξετάσεις και διαδικασίες, το κόστος που σχετίζεται με τη μετάδοση για πρόληψη και προ-συμπτωματικό έλεγχο όπως η διαχείριση δεδομένων διαφημίσεις -σε ραδιόφωνο, η διανομή φυλλαδίων κ.ά.-, η εκπαίδευση του προσωπικού, η μετακίνηση αυτού και ο έλεγχος ποιότητας. Κατέληξαν ότι σε μια επαρχιακή πόλη και σε ένα επαρχιακό νοσοκομείο όπως αυτό του Shanxi της Κίνας σχετικά με τα άμεσα ιατρικά κόστη για screening και διάγνωση, το 60% του κόστους για την εξέταση HPVcare και των άλλων τεστ (απόξεση, βιοψία) που πραγματοποιούνται για τη διάγνωση αποτελούνταν από το κόστος εργαστηρίου. Τα κόστη για προγραμματισμό αποτελούσαν το μεγαλύτερο μέρος του συνολικού κόστους για εξετάσεις οπτικού ελέγχου. Στον έλεγχο ποιότητας και στο κόστος εκπαίδευσης για την οπτική εξέταση (VIA ή VILI) αποδίδεται ένα 23% του ιατρικού κόστους, βάση του μέσου ποσοστού που έχει υπολογιστεί για πέντε αναπτυγμένες χώρες. Ενώ για εξετάσεις όπως το HPVcare, η βιοψία, η κολποσκόπηση, η απόξεση, το 10% του άμεσου ιατρικού κόστους αποτελούν ο έλεγχος και η εκπαίδευση.

Στην ίδια μελέτη αναφέρεται ότι το άμεσο ιατρικό κόστος για θεραπεία εμπεριέχει το κόστος για νοσηλεία (αν υπάρχει), διαδικασίες που έχουν να κάνουν με τη θεραπεία, την ανάλωση προμηθειών και φαρμάκων, τον εξοπλισμό που χρησιμοποιείται, το προσωπικό και το χρόνο που διαθέτει, τα εργαστηριακά test και άλλες εξετάσεις

(αναλόγως τον τύπο του καρκίνου, τον τύπο της θεραπείας και το κάθε άτομο) και τέλος την εγχείρηση μαζί με την αναισθησία και τη ραδιοθεραπεία/χημειοθεραπεία. Παρατήρησαν γενικότερα ότι όσο μειωνόταν ο πληθυσμός που έκανε ετήσια εξετάσεις προ-συμπτωματικού ελέγχου, τόσο αυξάνονταν το κόστος και για θεραπεία, λόγω αύξησης του κόστους εξοπλισμού. Βρέθηκε ακόμα ότι για το κόστος θεραπείας, σε ένα μεγαλύτερο νοσοκομείο αστικής περιοχής δινόταν έμφαση στις κλινικές παροχές, το εργατικό δυναμικό και τα φάρμακα, ενώ σε ένα νοσοκομείο της υπαίθρου δίνονταν μεγαλύτερη έμφαση στο κόστος εξοπλισμού και λιγότερη στα φάρμακα. Σχετικά με τα άμεσα μη-ιατρικά κόστη, υπολογίστηκε πως οι γυναίκες σπαταλούσαν περισσότερο χρόνο στη μεταφορά τους προς τον ιατρό και στο χρόνο αναμονής πριν την εξέταση, παρά στην ίδια την επίσκεψη στον ιατρό- κάτι που επηρεάζει και το εισόδημα τους αφού χάνουν εργατο-ημέρες και άρα εισοδήματα. Για αυτό το λόγο εξετάσεις όπως το HPVcare πραγματοποιούνται με τη βοήθεια των ίδιων των ασθενών με συλλογή του δείγματος από τους ίδιους και έπειτα στέλνονται σε εργαστήρια- εξαφανίζοντας το κόστος μεταφοράς στο γιατρό για την εξέταση.

#### **4.5 Ανάλυση κόστους – αποτελεσματικότητας (Cost Effectiveness Analysis – CEA)**

##### **4.5.1 Ανάλυση κόστους – αποτελεσματικότητας εμβολίου**

Οι Nathalie Broutet et al. (2014) ανέφεραν κάποια σημεία κλειδιά για τα εμβόλια κατά του HPV, τα οποία αναφέρονται παρακάτω:

- Ο εμβολιασμός με HPV θα πρέπει να εισαχθεί στο πλαίσιο μιας συντονισμένης ολοκληρωμένης στρατηγικής για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και άλλων ασθενειών που σχετίζονται με τον HPV. Η εισαγωγή του εμβολίου HPV δεν θα πρέπει να υπονομεύει ή να εκτρέπει τη χρηματοδότηση από την ανάπτυξη ή τη διατήρηση αποτελεσματικών προγραμμάτων προ-συμπτωματικού ελέγχου του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.
- Οι χώρες θα πρέπει να εξετάσουν το ενδεχόμενο εισαγωγής HPV εμβολιασμού όταν: (i) ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με τον HPV, ή και οι δύο αποτελούν προτεραιότητα της δημόσιας υγείας ii) η εισαγωγή του εμβολίου είναι εφικτή μέσω προγραμματισμού iii) μπορεί να εξασφαλιστεί βιώσιμη χρηματοδότηση και (iv) η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας των στρατηγικών εμβολιασμού στη χώρα ή την περιοχή είναι σε επιθυμητά όρια.

Οι AV. Taira et al. (2004) εξέτασαν την περίπτωση κόστους-αποτελεσματικότητας του διδύναμου εμβολίου (για HPV16/18) στα κορίτσια αλλά και στα αγόρια ηλικίας 12 ετών. Αξιολόγησαν ένα εύρος αποτελεσμάτων μέσα από έρευνες για εμβόλια και για το ποσοστό κάλυψης του πληθυσμού, έτσι ώστε για να κατανοήσουν τι απαιτείται για να γίνει ένα αμιγώς γυναικείο εμβόλιο, και αντρικό -επιφέροντας οφέλη και αξιολογώντας πότε αυτό έχει νόημα. Αν και η μόλυνση του HPV έχει πιο συχνές επιπτώσεις στο γυναικείο φύλο -μιας και στους άντρες ο ιός συμπεριφέρεται διαφορετικά και τους καθιστά κατά κάποιον τρόπο φορείς-, η εισαγωγή στην αγορά ενός εμβολίου που θα είναι κοινό και για τα δυο φύλα θα ενδυναμώσει την ανοσία του πληθυσμού και θα μειώσει τα ποσοστά του καρκίνου τραχήλου της μήτρας (αλλά και άλλων καρκίνων προκαλούμενων από τον ιό). Αναπτύσσοντας, λοιπόν, ένα μοντέλο με μια σειρά από παραμέτρους όπως τη διάρκεια της ενεργής δράσης του ιού (κατά την οποία μπορεί να μεταδοθεί), την εναλλαγή ερωτικών συντρόφων, τα χαρακτηριστικά του εμβολίου κ.ά., προέβλεψαν ότι στην κοινότητα των ΗΠΑ τα αναμενόμενα περιστατικά καρκίνου που θα προέκυπταν από τα στελέχη 16 και 18 θα μειώνονταν κατά 95,4% με το γυναικείο εμβόλιο. Δηλαδή, θα έπεφταν από τα 9.147 περιστατικά στα 422 που αντιστοιχεί σε επιπλέον 6,1 ημέρες ποιοτικά προσαρμοσμένης ζωής ανά γυναίκα και το ICER θα έφτανε τα \$14.583 ανά κερδισμένο QALY.

Στην περίπτωση που εμβολιάζονται και άντρες ή αγόρια με το εμβόλιο που προστατεύει από τους τύπους 16,18, το συνολικό ποσοστό καρκίνο τραχήλου της μήτρας θα μειωθεί κατά 63,9 % και η κάλυψη του πληθυσμού θα αυξηθεί σημαντικά. Αν και κλινικά, συνίσταται εμβολιασμός και στους άντρες- αγόρια, αυτή η στρατηγική δεν είναι cost-effective (οικονομικά αποτελεσματική) για τη δημόσια υγεία. Το μόνο όφελος που θα επιφέρει μια τέτοια πρωτοβουλία θα είναι 0,21 επιπλέον μέρες προσαρμοσμένης ποιοτικά ζωής (QALY) ανά γυναίκα και ένα ICER ίσο με \$442.039 ανά QALY. Συγκρίνοντας το ICER αυτό με το ICER της αντίστοιχης στρατηγικής για εμβολιασμό μόνο των κοριτσιών ή γυναικών (\$14.583 ανά QALY), είναι φανερό πως είναι προτιμότερο να επιλεγεί η στρατηγική εμβολιασμού μόνο του γυναικείου φύλου. Το εμβόλιο θα είναι στα θεμιτά όρια του κόστους-αποτελεσματικότητας και για τα 2 φύλα, μόνο αν μειωθεί η τιμή του σε τέτοιο ποσοστό που το ICER πλέον θα είναι ικανοποιητικό. Κάτι αντίστοιχο ισχύει και για τον εμβολιασμό των παιδιών (<12 ετών) καθώς το ICER είναι \$27.600 ανά QALY, σαφώς μεγαλύτερο από την κυρίαρχη στρατηγική και με πολύ μικρό όφελος στις επιπλέον ημέρες και στη μείωση των περιστατικών του καρκίνου, ενώ ο εμβολιασμός ατόμων 18 ετών και άνω έχει όλο και

μικρότερη αποτελεσματικότητα και το κόστος αυξάνεται λόγω αύξησης της δόσης- 3 δόσεις για άτομα 15 ετών και άνω, 2 δόσεις σε άτομα ηλικίας 12 ετών.

Οι Giampiero Favato et al. (2017) όπως και οι Mireia Diaz et al. (2018) επίσης, μελέτησαν την αποτελεσματικότητα του εμβολίου και στα 2 φύλα. Και οι δυο μελέτες σύμφωνα με στοιχεία από το WHO κατέγραψαν ότι το επιθυμητό όριο-κατώφλι κάτω από το οποίο θα είναι οικονομικά και κλινικά αποτελεσματικό το εμβόλιο είναι κάτω από \$50,000 ανά κερδισμένο QALY για τις ΗΠΑ (μερικές φορές το κατώφλι ορίζεται ανάμεσα σε \$50.000-\$100.000 ανά κερδισμένο QALY), ενώ για τις ευρωπαϊκές χώρες τα ICER που είναι αποδεκτά είναι: 20.000-30.000 λίρες για την Αγγλία (σύμφωνα με το NICE) και 20.000- 50.000 ευρώ στην υπόλοιπη Ευρώπη (αναλόγως τη χώρα). Ακόμα θεωρείται ότι μια παρέμβαση σχετικά με το εμβόλιο είναι πολύ οικονομικά αποδοτική όταν το ICER είναι μικρότερο από το κατά κεφαλήν ΑΕΠ της χώρας και οικονομικά αποδοτική όταν το ICER είναι 3 φορές μικρότερο από το κατά κεφαλήν ΑΕΠ.

Οι παραπάνω μελέτες αποδεικνύουν πως το καταλληλότερο γκρουπ (target group) για εμβολιασμό είναι τα κορίτσια ηλικίας έως 12 ετών. Στη μελέτη περίπτωσης εμβολιασμού γυναικών από 26 και άνω ή νεαρότερων γυναικών 15-26, το εμβόλιο είναι αποτελεσματικό αλλά όχι πλήρως. Καθώς αυξάνεται η ηλικία, η αποτελεσματικότητα του εμβολίου πέφτει όπως και η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας. Αν το 85% των θανάτων από καρκίνο τραχήλου της μήτρας μπορεί να αποφευχθεί από τον εμβολιασμό δωδεκάχρονων κοριτσιών, μόνο το 40% των θανάτων μπορεί να αποφευχθεί από τον εμβολιασμό γυναικών ηλικίας 40 ετών.

Παράλληλα, βρέθηκε πως αν το κόστος του εμβολίου μειωνόταν, ο εμβολιασμός μεγαλύτερου μέρους του πληθυσμού θα ήταν οικονομικά αποτελεσματικός. Το εμβόλιο αν και στην αρχή κοστολογούνταν από 225 έως και 400 ευρώ και για τις τρεις δόσεις, η τιμή του σήμερα έχει πέσει μέχρι και 75% της αρχικής. Η αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού που αυξάνεται με τις νεότερες εκδόσεις του, η μείωση στην τιμή του, τα εμβόλια που προστατεύουν από πολλούς περισσότερους τύπους, η δυνατότητα όλο και λιγότερων δόσεων και το HPV DNA ως πρώτη επιλογή για τον προ-συμπτωματικό έλεγχο, φαίνεται να ανατρέπουν τα δεδομένα κάνοντας το εμβόλιο ελκυστικό και στις μεγαλύτερες ηλικίες.

Στις περισσότερες μελέτες στις οποίες αναφέρονταν στα δυο παραπάνω άρθρα, ο εμβολιασμός και των αγοριών δεν είναι τόσο οικονομικά αποτελεσματικός ή είναι αμφιλεγόμενος, καθώς αν και προάγει την ισότητα μεταξύ των δυο φύλων και αυξάνει την προστασία του πληθυσμού (ειδικά των γυναικών και των ομοφυλόφιλων ανδρών),

το ICER αυξάνεται σε τέτοιο βαθμό που ξεπερνά τα καθορισμένα όρια για την αποτελεσματικότητα του εμβολίου. Ακόμα, διαπιστώθηκε από τους Ellen Wolff et al. (2018) ότι αν μειωνόταν το ποσοστό εμβολιασμού των αγοριών, δε θα υπήρχε σημαντική διαφορά στα αποτελέσματα, ενώ αν μειωνόταν το ποσοστό κάλυψης εμβολιασμού των κοριτσιών, το ουδέτερο εμβόλιο θα ήταν πιο αποτελεσματικό.

Ωστόσο οι παραπάνω -Ellen Wolff et al. (2018)- πιστεύουν πως το εμβόλιο και των δύο φύλων είναι οικονομικά αποτελεσματικό τουλάχιστον στη χώρα που μελετάται, τη Σουηδία. Η μελέτη έδειξε πως ο συνεχιζόμενος εμβολιασμός των γυναικών μείωνε τα περιστατικά του καρκίνου στα κορίτσια κατά 86% και στα αγόρια κατά 69%, ενώ το εμβόλιο και για τα δυο φύλα μείωνε τα περιστατικά κατά 93% και κατά 84% για τις γυναίκες και για τους άντρες αντίστοιχα. Το κόστος του εμβολίου στη Σουηδία κατά τη χρονιά 2014-2015 ήταν 87 ευρώ ανά δόση, ενώ το εμβόλιο και των 2 φύλων οδηγεί σε κόστος σχεδόν 200,00 ευρώ, με επιπρόσθετα 5.600 QALY και ICER ίσο με 40.000 ευρώ που είναι στα όρια του οικονομικά αποδοτικού (κατώφλι 50.000 ευρώ) -αν και πρέπει να αναφερθεί πως τα μεγαλύτερα οφέλη από τον εμβολιασμό τα αποκομίζουν τα κορίτσια μέσω της πληθυσμιακής ανοσίας (λόγω της υψηλότερης εκδήλωσης του ιού στη γυναίκα από ότι στον άντρα).

Σύμφωνα με τους Ng SS et al. (2018) που ένα από τα αντικείμενα μελέτης τους ήταν και η ουδετερότητα του εμβολίου, η εκτίμηση του κόστους-αποτελεσματικότητας για το ουδέτερο εμβόλιο θα ήταν σε επιθυμητά όρια: 1) στην περίπτωση που το ποσοστό εμβολιασμού των γυναικών-κοριτσιών δεν ξεπερνούσε το 75% του γενικού γυναικείου συνόλου και 2) στην περίπτωση που η τιμή του έπεφτε. Ακόμα, στην ίδια έρευνα έγινε μια ανασκόπηση των ερευνών που υπάρχουν για τον εμβολιασμό των γυναικών σε διαφορετικά ηλικιακά γκρουπ- περιλαμβάνοντας και γυναίκες μεγαλύτερων ηλικιών- , αποδεικνύοντας ότι το πιο αποτελεσματικό και οικονομικά αποτελεσματικό είναι να εμβολιαστούν κορίτσια ηλικίας 9-14, δηλαδή κορίτσια που κατά πάσα πιθανότητα δεν έχουν ξεκινήσει τη σεξουαλική τους ζωή.

Οι Wichai Termrungruanglert et al. (2012) μελετώντας τα οφέλη και το κόστος από την εφαρμογή του τετραδύναμου εμβολίου σε κορίτσια 12 ετών στην Ταϊλάνδη, συμπέραναν επίσης πως η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας επηρεάζεται κυρίως από τις μεταβολές στην τιμή του εμβολίου και από το ποσοστό κάλυψης του εμβολίου. Τα επιθυμητά σενάρια για να είναι αποτελεσματικό το εμβόλιο είναι: 1) το ICER να μην ανέβει πάνω από το επιτρεπτό όριο-κατώφλι (συγκεκριμένα για την Ταϊλάνδη είναι 160.649,50 bahts ανά QALY), 2) το ποσοστό κάλυψης του εμβολίου να μην πέσει κάτω



από το 80% του πληθυσμού και 3) ακόμα και αν η αποτελεσματικότητα του εμβολίου πέσει κάτω από 90% , το εμβόλιο θα πρέπει να είναι και πάλι οικονομικά αποτελεσματικό. Επιπλέον, υπολογίστηκε πως το εμβόλιο εκτιμάται να προσδίδει επιπλέον 9 μέρες ποιοτικά προσαρμοσμένης ζωής κατά άτομο (2.518,5 χρόνια ανά 100.000 άτομα).

Οι Sanders GD et al. (2003) επισήμαναν ότι ένα εμβόλιο που παρέχεται σε κορίτσια ηλικίας 12 ετών, μπορεί να αποτρέψει περισσότερες από 272.740 περιπτώσεις HPV, 174.208 περιπτώσεις SIL, 7.992 περιπτώσεις καρκίνου και 3.093 θανάτους σε μια ανοιχτή μελέτη παρακολούθησης. Το εμβόλιο που έχει 75% πιθανότητα να προκαλέσει ανοσία απέναντι σε υψηλού κινδύνου τύπους του ιού, εκτιμάται ότι αυξάνει το προσδόκιμο ζωής κατά 2,8 ημέρες ή αυξάνει τις ποιοτικά προσαρμοσμένες ημέρες ανά 4, στο κόστος των \$246 (ICER \$22.755 ανά QALY). Ακόμα και στην περίπτωση της αναμνηστικής δόσης κάθε 3 έτη, το εμβόλιο θα παρέμενε οικονομικά αποτελεσματικό (ICER \$45.599/QALY). Ενώ στην περίπτωση που τα κορίτσια περίμεναν να εμβολιαστούν στην ηλικία των 15, ούτε κλινικά αλλά ούτε και οικονομικά δεν θα ήταν η κατάλληλη στρατηγική (κυριαρχούμενη στρατηγική- ICER \$ 40.440 ανά επιπλέον QALY). Αυτό συμβαίνει επειδή ενδεχομένως στην ηλικία των 15 τα κορίτσια είναι σεξουαλικά ενεργά και να είναι ήδη εκτεθειμένα στο ιό, μειώνοντας την αποτελεσματικότητα του εμβολίου. Παράλληλα η στρατηγική αυτή οδηγεί σε μειωμένο προσδόκιμο ζωής (0,2 χαμένα QALY) παρά το μειωμένο κόστος (\$ 20).

Οι Shalini L Kulasingam et al. (2008) ανέφεραν ότι με το εμβολιασμό, ο κίνδυνος καρκινογένεσης κατά τη διάρκεια ζωής μειώνεται από 0,71 σε 0,29%. Σε έναν πληθυσμό 100.000 γυναικών, εκτιμάται ότι θα αποτραπούν 418 καρκίνοι, 128 θάνατοι, 2.554 CIN 1, 1.683 CIN2, 2.479 CIN3 και 4.798 κονδυλώματα.

Ο συνδυασμός χαμηλότερης κάλυψης, αποτελεσματικότητας και μικρής διάρκειας επηρεάζει το ICER της στρατηγικής του εμβολιασμού μαζί με screening, συγκρινόμενης με της στρατηγικής που βασίζεται μόνο σε screening. Το εμβόλιο φαίνεται να είναι αποτελεσματικό αν μετατεθεί το έτος αρχής για προσυμπτωματικό έλεγχο για αργότερα-σε μεγαλύτερη ηλικία- ή το μεσοδιάστημα μεταξύ των screening αυξηθεί (ICER= 21.059 λίρες ανά QALY και 34.687 λίρες ανά LYS).

Η διάρκεια του εμβολίου επίσης φαίνεται να επηρεάζει το ICER, όπως προαναφέρθηκε. Αν το εμβόλιο είναι μικρής διάρκειας δηλαδή 10 ετών (ICER=68.417 λίρες ανά QALY ή 116.743 λίρες ανά LYS) θα χρειαστεί αναμνηστική δόση στα 22 ,

κάτι που θα μεταβάλλει το ICER (26.782 λίρες ανά QALY ή 44.114 λίρες ανά LYS) υπό την προϋπόθεση ότι το ποσοστό κάλυψης είναι 50%.

#### 4.5.2 Ανάλυση κόστους – αποτελεσματικότητας μεθόδων screening

Το κόστος για την κάθε φάση της ασθένειας συνδυασμένο με τα δεδομένα επιβίωσης, μπορούν να παρέχουν πληροφορίες αξιόπιστες και μια μακροπρόθεσμη αξιολόγηση για την εθνική οικονομική επιβάρυνση από την ασθένεια. Η αποτελεσματικότητα των μεθόδων screening είναι κάτι που εξετάζεται από κοινού με το κόστος, για να αποδοθεί τελικώς πιο είναι το πιο αποδοτικό και αποτελεσματικό μέσο για τον προ-συμπτωματικό έλεγχο. Το αν η στρατηγική που εξετάζεται είναι αποτελεσματική, εξαρτάται από το κόστος ανά μονάδα κερδισμένης υγείας, από την αντικατάσταση της με μια άλλη μέθοδο screening και την τιμή που η κοινωνία είναι διατεθειμένη να πληρώσει (WTP) για μια επιπρόσθετη μονάδα υγείας. Το κατώφλι για προθυμία του ασθενή να πληρώσει στις ανεπτυγμένες χώρες βρίσκεται ανάμεσα στα 20,00 με 50,00 ευρώ ανά έτος ζωής ή ανά κερδισμένο QALY. Ακόμα, μια στρατηγική θεωρείται κυριαρχούμενη, όταν έχει μεγάλο κόστος ή μικρότερο ή ίσο με μια εναλλακτική ή έχει μια υψηλότερη σχέση κόστους αποτελεσματικότητας σε σχέση με υπόλοιπες στρατηγικές. Οι μη-κυριαρχούμενες στρατηγικές θεωρούνται αποτελεσματικές.

Όπως φαίνεται και από τον παρακάτω πίνακα, οι διαφορετικές μέθοδοι screening, έχουν και διαφορετική απόδοση, με πολλές από αυτές να οδηγούν σε αμφίβολα και ψευδώς αρνητικά ή θετικά αποτελέσματα<sup>3</sup>, δημιουργώντας περισσότερες δαπάνες από το αναγκαίο. Έρευνες, μάλιστα έχουν δείξει πως ενώ υπάρχει μια μείωση στον καρκίνο που προκύπτει στα πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα, ταυτόχρονα υπάρχει μια αύξηση στις περιπτώσεις αδenoκαρκινώματος. Αυτό είναι δυνατόν να προκύπτει καθώς η συμβατική κυτταρολογία (test Pap) δεν μπορεί να ανιχνεύσει αποτελεσματικά το αδenoκαρκίνωμα ή έναν μεγαλύτερο αριθμό μολύνσεων από ογκογονικούς τύπους σε μικρότερης ηλικίας γυναίκες.

---

<sup>3</sup> ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα: υπολογίζεται από την ευαισθησία (sensitivity) ενός τεστ. Οι άνθρωποι που λαμβάνουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα δεν θα λάβουν τη θεραπεία που χρειάζονται (γιατί η κατάσταση τους ήταν απαρατήρητη)  
ψευδώς θετικό αποτέλεσμα : υπολογίζεται από την ειδικότητα (specificity) του τεστ. Άτομα που λαμβάνουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα θα λάβουν περιττή θεραπεία.

**Πίνακας 4.1: Δοκιμασία, Ευαισθησία, Ακρίβεια, Χαρακτηριστικά μεθόδων screening**

Screening test	Ευαισθησία	Ακρίβεια- Ειδικότητα	Χαρακτηριστικά
<b>Συμβατική κυτταρολογία (Pap)</b>	Μέτρια (44-78%)	Υψηλή (91-98%)	Απαιτείται επαρκής φροντίδα υγείας, γίνεται εργαστηριακός έλεγχος, απαιτείται αυστηρή εκπαίδευση και έλεγχος ποιότητας
<b>HPV DNA test</b>	Υψηλή (66-100%)	Μέτρια (61-96%)	Εργαστηριακός έλεγχος, υψηλή απόδοση, αντικειμενικότητα, μπορεί να αναπαραχθεί, ανθεκτικό, σχετικά ακριβή εξέταση σε όρους κόστους
<i>Μέθοδοι οπτικής εξέτασης και ελέγχου</i>			
<b>VIA</b>	Μέτρια (67-79%)	Χαμηλή (49-86%)	Χαμηλή τεχνολογία, χαμηλό κόστος
<b>VIAM</b>	Μέτρια (62-73%)	Χαμηλή (86-87%)	Σύνδεση με άμεση θεραπεία, κατάλληλο για την περίπτωση που υπάρχουν χαμηλοί πόροι
<b>Κολποσκόπηση</b>	Χαμηλή (44-77%)	Χαμηλή (85-90%)	Ακριβή σε κόστος, μη κατάλληλη όταν οι πόροι είναι λίγοι

Πηγή: Cervical Cancer. Disease Control Priorities • Third Edition

Το τεστ Pap είναι από τις πιο κοινές μεθόδους διάγνωσης νεοπλασματικών κυττάρων και ανωμαλιών στον γυναικείο κόλπο. Πολλοί ερευνητές προτείνουν ως αρχική εξέταση το τεστ Pap και μετέπειτα περαιτέρω εξετάσεις στην περίπτωση που υπάρχει

μη φυσιολογικό αποτέλεσμα. Για παράδειγμα, οι Sue J.Goldie et al. (2004), προτείνουν τη συμβατική κυτταρολογία (Pap) ως αρχική και κύρια εξέταση στις μικρότερες ηλικίες (<30 ετών). Παρόλα αυτά με την εισαγωγή του HPV DNA test στην ιατρική διαγνωστική, ολοένα και περισσότεροι ειδήμονες τάσσονται υπέρ αυτού ως πρωταρχικής εξέτασης screening, αφήνοντας πίσω το πρώτο (τεστ Pap) ή προτείνοντας μια συνδυαστική στρατηγική με HPV test και Pap.

Η εφαρμογή του HPV DNA test είναι σημαντική σύμφωνα με τους Sue J.Goldie et al. (2004), για αυτό και μελέτησαν την εξέταση γυναικών άνω των 30 ετών με την παραπάνω στρατηγική. Η έρευνα δείχνει ότι ακόμη και αν το screening αρχίσει σε μικρότερη ηλικία για παράδειγμα 18 ετών, ο κίνδυνος να φανεί μόλυνση από τον ιό είναι 60-80%, ενώ σε ηλικίες 30 και πάνω ο κίνδυνος πέφτει στα 15-20%. Το screening σε μικρότερη ηλικία δεν έχει ιδιαίτερο νόημα, μιας που οι περισσότερες μολύνσεις αυτοϊώνται σε μικρό χρονικό διάστημα. Το κόστος για να ξεκινήσει μια γυναίκα νεαρότερης ηλικίας να κάνει screening για ανίχνευση του HPV χωρίς ανωμαλίες στο Pap είναι αρκετά μεγαλύτερο (\$4,500 – σχεδόν \$1,000 περισσότερα από τη στρατηγική του screening με HPV test σε γυναίκες 30 και πάνω) και το όφελος είναι πολύ μικρό (<10%) για αυτό και δε συνίσταται σαν στρατηγική.

Όπως φαίνεται είναι πιο cost-effective, το λιγότερο συχνό screening (μεγαλύτερα διαστήματα μέχρι το επόμενο screening) με HPV DNA test και κυτταρολογικές σε γυναίκες άνω των 30, απ' ότι είναι το ετήσιο test Pap. Η βέλτιστη επιλογή είναι το 2ετές ή 3ετές Pap (κυτταρολογία υγρής φάσεως ή συμβατική) για γυναίκες με φυσιολογικά αποτελέσματα ή γυναίκες νεαρότερες σε ηλικία (<30) και ταυτόχρονη 3ετής κυτταρολογία με HPV DNA test για γυναίκες με ASCUS ή γυναίκες άνω των 30 ετών. Κατά αυτόν τον τρόπο αυξάνονται τα οφέλη συγκριτικά με το ετήσιο τεστ Pap, με ταυτόχρονη μείωση του κόστους ανά μονάδα κερδισμένης ζωής- επιτυγχάνεται το μικρότερο δυνατό κόστος με τη μεγαλύτερη δυνατή αποτελεσματικότητα.

Ανάλογα με τις στρατηγικές screening ή καθόλου screening, υπολογίστηκε η μείωση του κινδύνου να αποκτήσει μια γυναίκα καρκίνο, η μείωση στην ποιότητα ζωής της και το κόστος screening εφ' όρους ζωής. Παρατηρήθηκε ότι ένα ετήσιο πρόγραμμα screening με συμβατική κυτταρολογία Pap κόστιζε \$ 2.457 κατά τη διάρκεια ζωής μιας γυναίκας και μείωνε τον κίνδυνο για καρκίνο τραχήλου της μήτρας κατά 89 %, ενώ το τριετές screening με κυτταρολογία υγρής φάσεως (κάνοντας και HPV DNA test μόνο σε γυναίκες με ASCUS- άτυπα πλακώδη κύτταρα απροσδιορίστου σημασίας), κοστίζει \$ 1.358 για την κάθε γυναίκα κατά της διάρκεια της ζωής της και μειώνει τον κίνδυνο

καρκίνου στα 90%. Παρομοίως, το HPV DNA test κάθε τρία χρόνια με συνδυασμό κυτταρολογία σε γυναίκες >30 ετών μειώνει τον κίνδυνο από 90 στα 92% και είναι περίπου 30% λιγότερο ακριβό από την ετήσια εξέταση τεστ Pap.

Γενικότερα, μια στρατηγική είναι κυρίαρχη σε σχέση με μια άλλη, αν η αλλαγή στο κόστος μιας εξέτασης (πχ η αύξηση του άμεσου κόστους λόγω αξιολόγησης του αποτελέσματος και συζήτησης με τον ιατρό) ή και περισσότερων εξετάσεων -όταν μιλάμε για συνδυαστικές εξετάσεις- δεν επηρεάζουν το αποτέλεσμα του συνολικού κόστους εφ' όρους ζωής ή το ICER. Ακόμα, κάποιες στρατηγικές μπορεί να παρέχουν υψηλότερη προστασία αλλά το επιπρόσθετο όφελος να είναι απλώς λίγες παραπάνω ώρες ζωής, ενώ το κόστος είναι πολύ υψηλό. Επίσης, η κυριαρχία εξαρτάται και από την ευαισθησία και ακρίβεια της κάθε εξέτασης, που μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα και άρα τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου τραχήλου της μήτρας.

Μια ακόμα μελέτη, αυτή των JeanneS. Mandelblatt et al. (2002), που αναφέρεται στα οφέλη του HPV DNA test διαλέγει να εξετάσει τις στρατηγικές: 1) μόνο Pap, 2) HPV test με Pap και 3) HPV test μόνο του ανά δυο ή τρία έτη από την ηλικία των 20 έως τα 65 ή τα 75 (σε περίπτωση που υπήρχαν μη φυσιολογικά αποτελέσματα στο παρελθόν ή καρκίνος) ή μέχρι και το θάνατο. Στην περίπτωση που οι γυναίκες είχαν απλά μόλυνση από τον ιό, ή LSIL, θεωρούνταν σχεδόν υγιής αφού θα μπορούσαν να ξαναγυρίσουν στην κατάσταση υγείας χωρίς καμία παρέμβαση, ενώ γυναίκες που είχαν Pap με ASCUS και HPV test θετικό, οδηγούνταν σε κολποσκόπηση.

Όπως, και στην προηγούμενη μελέτη, έτσι και σε αυτή πιστεύεται πως η βέλτιστη στρατηγική screening είναι ο συνδυασμός HPV DNA με κυτταρολογία. Το Pap έχει αποδειχθεί πως έχει χαμηλή ευαισθησία, μικρή δυνατότητα για αναπαραγωγή και μεγάλη πιθανότητα να φέρει ψευδές αποτέλεσμα. Η παράλληλη εξέταση με κυτταρολογία και HPV test φέρνει βέλτιστα αποτελέσματα καθώς αυξάνεται το αποτέλεσμα της ευαισθησίας, ενώ την ίδια στιγμή επιτυγχάνεται μια επιπρόσθετη αύξηση στο προσδόκιμο ζωής σε ένα λογικό αποτέλεσμα ICER (\$70.347/QALY για κυτταρολογία με HPV ανά 2 έτη έως την ηλικία των 75, \$76.183/QALY για κυτταρολογία με HPV ανά 2 έτη έως την ηλικία των 100 χρόνων).

**Table 3.** Costs, Health Effects, and Cost-effectiveness (CE) of 18 Cervical Cancer Screening Strategies\*

Strategy	Screening Frequency, y	Screening Cessation Age, y	Costs		Health Effects, No.†			Incremental CE Ratio, \$	Result
			Maximum No. of Screens	Cost, \$	Cases	Deaths	QALYs Saved		
No screening				5018	3382	1822	26.8666		
Pap	3	65	16	6804	1020	434	27.0175	11 835	Not CE
Pap	3	75	19	6833	817	305	27.02	11 830	Frontier
Pap	3	100	27	6851	750	253	27.0204	45 250	Not CE
HPV	3	65	16	6904	1009	418	27.0183	-41 529	Dominated
HPV	3	75	19	6941	800	284	27.0209	119 644	Not CE
HPV	3	100	27	6964	729	229	27.0213	100 869	Not CE
Pap	2	65	16	7230	796	352	27.0315	34 529	Not CE
Pap	2	75	19	7280	523	185	27.035	29 781	Frontier
Pap	2	100	27	7308	437	124	27.0355	56 440	Frontier
Pap + HPV	3	65	16	7348	749	319	27.0321	-11 871	Dominated
HPV	2	65	16	7388	792	348	27.0314	-19 615	Dominated
Pap + HPV	3	75	19	7393	525	182	27.0347	-106 525	Dominated
Pap + HPV	3	100	27	7422	450	127	27.0352	-381 467	Dominated
HPV	2	75	19	7452	515	177	27.035	-288 780	Dominated
HPV	2	100	27	7489	425	113	27.0356	1 810 900	Not CE
Pap + HPV	2	65	16	7857	607	285	27.0408	103 504	Not CE
Pap + HPV	2	75	19	7934	317	113	27.0444	70 347	Frontier
Pap + HPV	2	100	27	7980	225	51	27.045	76 183	Frontier

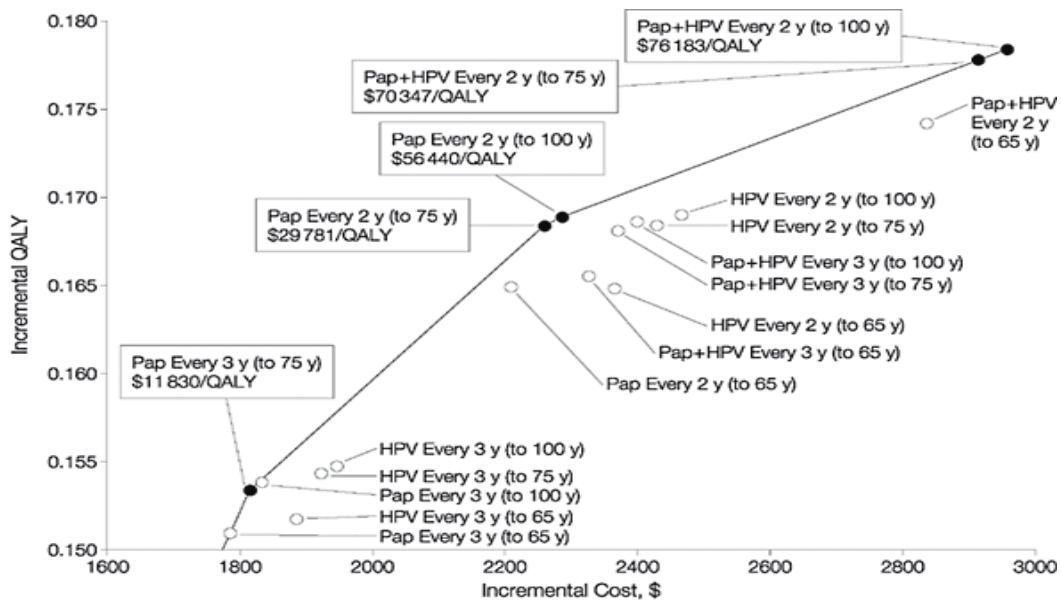
\*Strategies are listed in order of increasing cost. QALY indicates quality-adjusted life-year; Pap, Papanicolaou test; and HPV, human papillomavirus test.  
†Number of cases of invasive cancer and number of deaths are per 100 000 women.

Πηγή: (Jeanne S. Mandelblatt et al. 2002)

#### **Εικόνα 4.1: Κόστος, συνέπειες στην υγεία και κόστος αποτελεσματικότητα 18 στρατηγικών screening για καρκίνο τραχήλου της μήτρας**

Συγκρίνοντας τις στρατηγικές μεταξύ τους, η επικρατέστερη είναι το 2ετές screening με ταυτόχρονη κυτταρολογία και HPV test από την ηλικία των 20 έως το θάνατο, δίνοντας το μέγιστο προσδόκιμο ζωής στο κόστος των \$76.183 ανά QALY. Λαμβάνοντας υπόψη τη φυσική εξέλιξη του ιού σε καρκινογένεση, αυτή η στρατηγική είναι η βέλτιστη, διότι: i) έχει οφέλη και είναι η πιο οικονομική στρατηγική σε σύγκριση με άλλες στρατηγικές που έχουν σαν μέθοδο διάγνωσης μόνο το ένα μέσο (HPV DNA test ή Pap) ή ii) το χρονικό διάστημα μέσα στο οποίο γίνεται η εξέταση αποφέρει τα μέγιστα οφέλη της πρόληψης για την υγεία ή iii) δε σπαταλά παραπάνω οικονομικούς πόρους από όσους χρειάζονται τελικά. Η προσθήκη του HPV στο 2ετές Pap δίνει επιπλέον 3,5 ημέρες ποιοτικά προσαρμοσμένης ζωής ανά γυναίκα, αποφεύγοντας 225 διηθητικούς καρκίνους ανά 100.000 γυναίκες και μειώνοντας το ποσοστό θνησιμότητας από τον καρκίνο ένα επιπρόσθετο 59%. Το 2ετές Pap από την ηλικία των 20 και εφ' όρους ζωής μπορεί να πυροδοτήσει 2.700 κολποσκοπήσεις σε εύρος 1.000 γυναικών με 1.400 ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Αντίστοιχα, το ίδιο

μπορεί να γίνει και με το HPV test, με μεγαλύτερο ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, ενώ σώζονται λιγότερες ζωές σε μεγαλύτερο κόστος.



Πηγή: (Jeanne S. Mandelblatt et al. 2002)

**Εικόνα 4.2: Διαγραμματική απεικόνιση των QALY και των ICER για κάθε συγκρινόμενη στρατηγική**

Η απόλυτη αξία του cost-effectiveness ratio (ICER) μπορεί να αλλάξει, αν αλλαχθούν οι προϋποθέσεις της επικείμενης έρευνας. Για παράδειγμα, αν αλλάξει το ποσοστό κάλυψης screening στον πληθυσμό, αν αλλάξουν τα μεταβατικά στάδια της φυσικής εξέλιξης του ιού και η πρόοδος της ασθένειας, αν αυξηθεί η ευαισθησία ή η ακρίβεια μιας εξέτασης, αν θεωρηθεί η κατάσταση ASCUS ως θετικό αποτέλεσμα, τότε θα υπάρξουν και αλλαγές στην επικρατέστερη στρατηγική. Για παράδειγμα, στην τελευταία περίπτωση, η εκτίμηση του κόστους-αποτελεσματικότητας για 2ετες συνδυασμένο screening θα είναι \$79.470 ανά QALY.

Οι Inge M.C.M. de Kok et al. (2018) σε μια έρευνα τους μελέτησαν το επίπεδο κόστους-αποτελεσματικότητας κάποιων στρατηγικών screening με βάση την ποιότητα ζωής των ασθενών ή των ατόμων που ελέγχονται προληπτικά (QOL). Το μέτρο που χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση της ποιότητας ζωής τους, ήταν το QADL, που βρίσκονταν μέσω της κλίμακας SF (6 διαστάσεων) και EQ (5 διαστάσεων). -Αν και οι δυο κλίμακες είναι αρκετά παρόμοιες, διακρίνεται μια απόκλιση στις λιγότερο σοβαρές ιατρικές καταστάσεις, με το SF να δίνει χαμηλότερα ποσοστά χρησιμότητας-. Παρόλα

αυτά, στις πιο κρίσιμες καταστάσεις όπως αυτή της διάγνωσης του καρκίνου, τα ποσοστά που δίνουν οι κλίμακες είναι πάνω κάτω τα ίδια. -

Τα παραπάνω χρησίμευσαν στη λήψη απόφασης σχετικά την καλύτερη στρατηγική screening ανάμεσα στο Pap, το HPV DNA test, το triage<sup>4</sup>, την κολποσκόπηση. Μερικές από τις έρευνες που μελετήθηκαν πρότερα από τους ερευνητές δείχνουν πως με βάση το EQ-5D, καλύτερη στρατηγική είναι το HPV DNA λόγω των υποθέσεων ότι κατά τα θετικά αποτελέσματα χάνεται λιγότερη χρησιμότητα δηλαδή QADL συγκριτικά με την κυτταρολογία. Μερικές άλλες δείχνουν πως η κυτταρολογία προτιμάται του τεστ Pap με γνώμονα το ερωτηματολόγιο από την κλίμακα SF-6D. Αυτό συμβαίνει γιατί το εκτιμώμενο QOL όντας μικρό (λόγω της εκτίμησης με βάση το SF-6D) θα μειωθεί περισσότερο με το triage και την παραπομπή για κολποσκόπηση- μια κατάσταση που προκύπτει πολύ συχνά με το HPV DNA test ως πρωταρχική στρατηγική screening-. Για παράδειγμα, μετά τη διάγνωση μη φυσιολογικού αποτελέσματος και συγκεκριμένα 16 εβδομάδες μετά τη διάγνωση τα QALY σύμφωνα με το SF-6D μειώνονται κατά 0,007-0,009 που αντιστοιχεί σε 2,4-3,2 χαμένες ημέρες πλήρους υγείας. Παρατηρείται, λοιπόν, πως η καλύτερη στρατηγική σε αυτή την περίπτωση είναι η επιλογή της κυτταρολογίας έναντι του HPV-DNA test και ότι ανάλογα με τον τρόπο που θα επιλεγεί για να μετρηθούν τα QALY (περίπτωση ερωτηματολογίου), θα επιλεγεί ενδεχομένως και διαφορετική στρατηγική που θα επηρεάσει και την ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας στην επιλογή της καταλληλότερης στρατηγικής.

Οι Frederic Gervais et al. (2017) που μελέτησαν την περίπτωση της ανάλυσης κόστους αποτελεσματικότητας των μεθόδων screening ταυτόχρονα με τον εμβολιασμό κατά του καρκίνου τραχήλου της μήτρας σε Ευρώπη, Αμερική και Αυστραλία, διαπίστωσαν πως κλινικά είχε μεγαλύτερο όφελος το πιο συχνό screening, αλλά από οικονομικής απόψεως δεν προσέδιδε πολλά. Ο συνδυασμός εμβολίου κατά του καρκίνου του τράχηλου της μήτρας με το screening, θα μπορούσε να δώσει το περιθώριο αύξησης του χρόνου ανάμεσα στα screening, με μια πολύ μικρή μεταβολή στο όφελος και μια μεγάλη μείωση στο κόστος. Η εισαγωγή ενός ακόμα πιο ισχυρού εμβολίου στην αγορά (πχ 9-δύναμο εμβόλιο) και η κάλυψη του πληθυσμού με αυτό το εμβόλιο, μπορεί να εξαλείψει πλήρως τα αρνητικά αποτελέσματα της αύξησης των χρονικών περιόδων ανάμεσα στα screening.

---

<sup>4</sup> Triage= διαλογή



Η καλύτερη στρατηγική σύμφωνα με τη συγκεκριμένη μελέτη είναι ο εμβολιασμός ταυτόχρονα με το HPV DNA test σαν πρώτη μέθοδο screening και επακόλουθα το Παρ-κυτταρολογία καθώς τα οφέλη είναι περισσότερα από το να συνέβαιναν αντίστροφα οι δυο εξετάσεις ή να γίνονταν μεμονωμένα. Επίσης, κατά το διαχωρισμό υγρής με συμβατικής κυτταρολογίας σε εμβολιασμένες γυναίκες οι Goldie SJ et al. (2004) ανέφεραν μια πολύ μικρή αύξηση στα QALY και μια οριακή μείωση του κινδύνου για καρκίνο με μια μεγαλύτερη αύξηση στο κόστος από την υγρή κυτταρολογία. Αναφέρθηκε επίσης και στην ηλικία και την καθυστέρηση στο screening, λέγοντας ότι η καθυστέρηση από τα 21 στα 25 έτη σχετίζεται με εξοικονόμηση χρημάτων, ενώ από την ηλικία των 30-35 η καθυστέρηση του προσυμπτωματικού ελέγχου δεν είναι οικονομικά αποτελεσματική (κάτι που υποστήριξαν και οι Coupe VMH et al. (2008) ,Tully SP et al. (2011)). Σχετικά με τη συμμόρφωση στο screening, αναφέρθηκε πως μια μείωση της τάξης του 10% στην παρακολούθηση για τις εμβολιασμένες γυναίκες, οδήγούσε σε μια πολύ μικρή μείωση στα αποτελέσματα του κόστους-αποτελεσματικότητας σε σχέση με τις μη-εμβολιασμένες γυναίκες.

post-vaccination area		Cytology/Change in age initiation	Cytology/Change in screening intervals	DNA HPV test (triage or primary test)	Others
Acetta et al. 2010 [38] (Italy)	Findings support changing the Pap screening policy to the use of HPV DNA as a primary test with Pap test triage for both vaccinated and unvaccinated women.	X	X	X	
Berkhof et al. 2013 [44] (Slovenia, Poland)	Screening with short intervals of 3 years yield only moderate benefits in term of cancer risk reduction compared to longer screening intervals. Combined vaccination and 6 to 10-yearly HPV (DNA) screening were generally cost-effective.	X	X	X	
Burger et al. 2012 [42] (Norway)	Strategies involving a switch to HPV testing for primary screening in older women are expected to be cost-effective compared with current recommendations in Norway. In the primary analysis and regardless of vaccination status, the current cytology-based screening strategy was less effective and more costly (i.e. strongly dominated) than proposed strategies that involve switching to primary HPV testing at 34 years of age.	X		X	
Coupe, de Melker et al. 2009 [35] (Netherlands)	Screening 5 times with HPV DNA (D 11,133/QALY) or 7 times with cytology (D 17,627/QALY) were scenarios with comparable costs and effects and incremental cost-effectiveness ratios below the threshold in The Netherlands (D 20,000 per QALY).	X	X	X	
Coupe, van Ginkel et al. 2009 [36] (Netherlands)	The influence of a decreasing screening compliance in vaccinated women (70% instead of 80%) has only a limited effect on the cost-effectiveness of HPV16/18 vaccination.				Changes in compliance of screening
Coupe et al. 2012 [37] (Netherlands)	In a cohort of HPV16/18 vaccinated women, four rounds of HPV DNA screening is cost-effective. One screen during lifetime remains cost-effective in addition to broad spectrum vaccination offering protection against many high-risk HPV types. In addition to broad spectrum vaccination, one screen during lifetime was cost-effective up to an 11-valent vaccine.	X	X	X	
Demarteau et al. 2011 [41] (France)	The change in screening interval was only assessed in a sensitivity analysis and had only a small effect on the ICER.		X		
Diaz et al. 2010 [43] (Spain)	After the introduction of HPV vaccination, screening will need to continue, and strategies that incorporated HPV testing are more effective and cost-effective than those with cytology alone. For vaccinated girls, 5-year organized cytology with HPV testing as triage from ages 30 to 65 costs 24,350€ per year of life saved (YLS), assuming life-long vaccine immunity against HPV-16/18 by 3 doses with 90% coverage. If high vaccination coverage among pre-adolescent girls is achieved, organized cytology screening with HPV triage starting at ages 30 to at least 65 every 4–5 years represents the best balance between costs and benefits.	X	X	X	
Goldie et al. 2004 [29] (US)	If one imposed a minimum threshold (e.g. the reduction in cervical cancer risk over a woman's lifetime must be at least equivalent to or greater than that in our current screening program), then the most effective strategy with an incremental cost-effectiveness ratio of less than \$60,000 per QALY is one combining vaccination at age 12 with triennial conventional cytological screening beginning at age 25 years.	X	X		Liquid-based cytology is assessed
Goldhaber-Fiebert et al. 2008 [33] (US)	For both vaccinated and unvaccinated women, age-based screening by use of HPV DNA testing as a triage test for equivocal results in younger women and as a primary screening test in older women is expected to be more cost-effective than current screening recommendations.	X	X	X (HPV primary & triage)	Different screening strategy for younger and older women
Kim et al. 2008 [31] (US)		X	X	X	Windows.

Πηγή: (Frederic Gervais et al. 2017)

### Εικόνα 4.3α: Μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας που συμπεριλαμβάνονται στην παραπάνω μελέτες

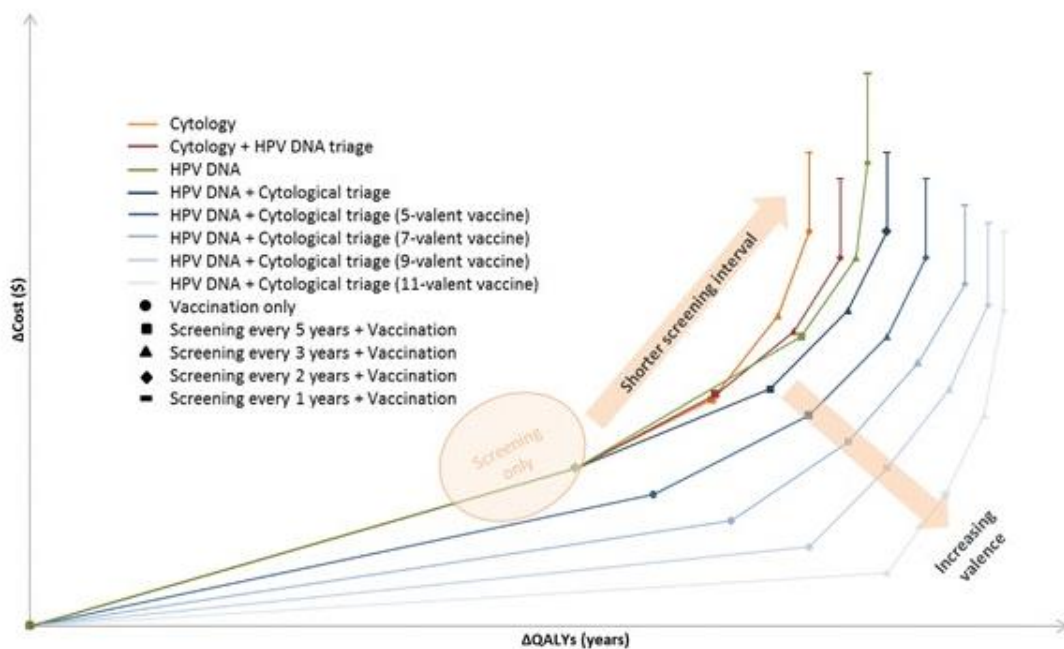
**Table 3** Overview of cost-effectiveness studies included in the review (Continued)

	The cost-effectiveness ratios of vaccination strategies were more favourable if screening was delayed and performed at less frequent screening intervals and with more sensitive tests. The analyses concluded that cytology starting at age 25 every 3 years (with HPV DNA testing as triage), with a switch to cytology combined with HPV DNA testing starting at age 35 was similar to the base case in term of cost-effectiveness. (Base-case analysis assumes current cytology screening beginning at an average age 20–53% screened annually, 17% every 2 years, 11 every 3 years, 14% every 5 years and 5% never screened).			
Kim et al. 2009 [30] (US)	This study confirmed the results of Kim et al. 2008. Vaccinating preadolescent girls with cytology (HPV test for triage) every 3 years starting at age 25 and a switch to a combined cytology at age 35 had a cost-effectiveness ratio below \$50,000/QALY.	X	X	X
Kim, Ortendahl et al. 2009 [34] (US)	This US study assessed the cost-effectiveness of different strategies that combined HPV vaccination given to women older than 30 years in with different screening policies and concluded that none of the strategies were not cost-effective.		X	X
Kulasingam et al. 2003 [27] (US)	Screening with pap tests may be delayed to a later age than currently recommended when an HPV16-18 vaccine has been given. Vaccination plus biennial screening delayed until age 24 years had the most attractive cost-effectiveness ratio (\$44,889) compared with screening only beginning at age 18 years and conducted every 3 years.	X	X	
Kulasingam et al. 2007 [39] (Australia)	Vaccination of young girls and changing the screening interval and or/age of first screening would reduce costs considerably and would still be more effective than the current screening program at reducing cancer incidence and mortality.	X	X	
Sanders et al. 2003 [28] (US)	The availability of the vaccine may justify less frequent pap tests.		X	
Taira et al. 2004 [32] (US)	With a vaccine program in place, physicians must be comfortable moving to less frequent screening.		X	
Tully et al. 2012 [40] (Canada)	With a vaccine program in place for girl's aged 12 and a coverage rate of 80%, delaying initial screening until age 21 or 25 saves costs but may cause small increases in SCC incidence and life-years lost. However, delaying the initial age of screening combined with catch-up immunization (at age 21 or 25) is predicted to save costs and reduce cancer incidence, but reduce QALYs.	X	X	

X indicates inclusion in the respective study

Πηγή: (Frederic Gervais et al. 2017)

**Εικόνα 4.3β: Μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας που συμπεριλαμβάνονται στην παραπάνω μελέτες**



Πηγή: (Frederic Gervais et al. 2017)

**Εικόνα 4.4: Σχεδιάγραμμα σχετικό με τις στρατηγικές screening, τα χρονικά περιθώρια ανάμεσα στα screening και τις ηλικίες έναρξης ή λήξης του screening για την εύρεση της κατάλληλης στρατηγικής**

Οι Jeremy D.Goldhaber-Fiebert et al. (2008) στις ΗΠΑ οριοθετώντας ένας εύρος μεταξύ \$50.000-\$100.000 ανά QALY για την οικονομική αποτελεσματικότητα και τη σωστή αξιοποίηση των πόρων, εξέτασαν την περίπτωση screening με HPV DNA test σε συνδυασμό με το διδύναμο εμβόλιο –προστασία από τύπους 16,18 του ιού-. Ο εμβολιασμός σε προεφηβική ηλικία με τη στρατηγική κυτταρολογίας+HPV triage κάθε 5 έτη με έτος βάσης τα 25 και με HPV DNA+κυτταρολογία triage στα 35, έχει ICER \$41.000 ανά QALY-οικονομικά αποδοτική μέθοδος ελέγχου και πρόληψης κατά του ΚΤΜ. Αντιθέτως, το 3ετες screening που έχει ICER \$188.000 ανά QALY, κάτι που δε συμφωνεί με το αποτέλεσμα τον προηγούμενων ερευνών.

Αν το εμβόλιο δε έχει πραγματοποιηθεί, η καλύτερη στρατηγική screening είναι οι κυτταρολογικές σε συνδυασμό με HPV triage για ASCUS κάθε 3 χρόνια κατά τις ηλικίες των 21-25 και έπειτα από την ηλικία των 30 η στρατηγική που δεσπόζει είναι το HPV DNA με triage κυτταρολογικών. Το κόστος για να ξεκινήσει κάποια γυναίκα screening στα 25 είναι \$53.000 ανά QALY, ενώ για την ηλικία των 21 τα \$78.000 ανά QALY. Οι στρατηγικές όπου το screening αρχίζει σε μικρότερη ηλικία και με μικρότερο διάστημα ανάμεσα στα screening δεν είναι οικονομικά αποδοτικές, καθώς το κόστος είναι πάνω 3 φορές μεγαλύτερο και τα επιπρόσθετα QALY είναι ελάσσονος σημασίας. Φαίνεται πως οι γυναίκες που ελέγχονται με κυτταρολογικές και HPV DNA triage αρχίζοντας από την ηλικία των 25 και στην ηλικία των 35 αλλάζουν τη στρατηγική screening με HPV DNA και κυτταρολογικές triage κάθε 3 έτη, αναμένεται να μειώσουν τον κίνδυνο για ΚΤΜ (71%), ενώ το εμβόλιο μόνο του σε προέφηβες μειώνει τον κίνδυνο κατά 75%.

Εφόσον το Pap έχει χαμηλή ευαισθησία και υψηλή ακρίβεια για να είναι αποτελεσματικό, προτείνεται ο συχνός προσυμπτωματικός έλεγχος. Επειδή όμως οι κυτταρολογικές είναι ακριβές, πολλοί συμμετέχοντες απλά είναι τακτικοί σε σχέση με το προγραμματισμένο screening. Αντιθέτως, το HPV DNA έχει μεγαλύτερη ευαισθησία αλλά μικρότερη ακρίβεια αυξάνοντας τον αριθμό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, μειώνοντας έτσι την ποιότητα ζωής των ασθενών λόγω άγχους και τις συνεχείς διαγνωστικές εξετάσεις. Πόροι μπορούν να εξοικονομηθούν αυξάνοντας την περίοδο ανάμεσα στα screening, επειδή: i) υπάρχει υψηλή προγνωστική αξία για ένα αρνητικό αποτέλεσμα με HPV DNA και ii) ο ιός εξελίσσεται αργά σε καρκίνο. Παραδόξως όμως, ενώ σε πολλές βιομηχανοποιημένες χώρες, το screening γίνεται κάθε 3 με 5 έτη, στην Γερμανία, Αυστρία, Λουξεμβούργο το screening γίνεται με Pap και μάλιστα κάθε χρόνο.

Οι Mühlberger N. et al. (2008) με την έρευνα τους εξέτασαν την περίπτωση εισαγωγής του HPV DNA test στην κύρια στρατηγική προσυμπτωματικού ελέγχου της χώρας -το τεστ Παπ. Τα δεδομένα έδειξαν πως το HPV DNA test θα ήταν οικονομικά αποτελεσματικό μόνο στην περίπτωση που τα χρόνια ανάμεσα στα screening αυξανόταν. Δείχθηκε ότι κατά τη σύγκριση με τη δοκιμασία Παπ σε χρονικό διάστημα του ενός, τριών και πέντε ετών, το HPV DNA ήταν οικονομικά αποτελεσματικό κατά 55%, 83% και 92% αντίστοιχα.

Ενώ η κυτταρολογία έχει αποδειχθεί επιτυχής μέθοδος στις HIC (High Income Countries), το ίδιο δε συμβαίνει και για τις LMICs λόγω της δυσκολίας που υπάρχει στις υποδομές και στις απαιτήσεις για ποιότητα. Για αυτό από το WHO, προτείνεται ως στρατηγική ελέγχου το VIA και το HPV DNA test, αφήνοντας πίσω την επιλογή της κυτταρολογίας.

Για screening που γινόταν μια φορά στη ζωή μιας γυναίκας, το HPV test φάνηκε να είναι το πιο αποτελεσματικό και συγκεκριμένα το είδος του HPV DNA που συλλέγεται από τον πάροχο υγείας (σε σχέση με τις υπόλοιπες μεθόδους screening), εκτός των περιπτώσεων που η συλλογή δειγμάτων από τις ίδιες τις ασθενείς συμβάλλει στη μεγαλύτερη πληθυσμιακή κάλυψη για screening. Ενώ το VIA κάποιες φορές ήταν η κυρίαρχη στρατηγική λόγω χαμηλότερου κόστους από το HPV DNA (αυξημένα άμεσα κόστη), υψηλής αποτελεσματικότητας και λιγότερων επισκέψεων, το HPV DNA μπορεί να είναι η πιο αποτελεσματική στρατηγική -όταν η μέθοδος VIA είχε χαμηλή ευαισθησία σε σχέση με το HPV DNA και οδηγούσε σε ίδιο αριθμό επισκέψεων. Η κυτταρολογία είναι η λιγότερο προτιμητέα στρατηγική για τους λόγους που αναφέρθηκαν πιο πάνω και για την χαμηλή της ευαισθησία αλλά και για τη δυσκολία στην παρακολούθηση της στρατηγικής αυτής καθώς απαιτεί 3 επισκέψεις στον πάροχο υγείας- οπότε χάνεται η συνέχιση της παρακολούθησης. Ενώ στην ταυτόχρονη στρατηγική του VIA και HPV DNA οι επισκέψεις συρρικνώνονται στις δυο, οπότε βρέθηκε να είναι κυριαρχούμενη λόγω υψηλότερου κόστους και ίσης ή μεγαλύτερης αποτελεσματικότητας από τις άλλες δυο μεθόδους. (Mezei AK et al., 2017).

#### **4.6 Ανακεφαλαίωση**

Το κόστος θεραπείας του καρκίνου εξαρτάται από πολλές συνιστώσες με κύριες: τα άμεσα ιατρικά, άμεσα μη-ιατρικά, έμμεσα και άυλα κόστη. Το τελευταίο δεν μπορεί να αποδοθεί χρηματικά, ενώ το έμμεσο είναι το δυνητικό κόστος από τη χαμένη παραγωγικότητας της εργασίας λόγω απουσιών ή μειωμένης απόδοσης. Τα πρώτα δυο

συντελούν στην κοστολόγηση της τελικής δαπάνης για κάθε θεραπεία ή μέθοδο διάγνωσης. Κάτι που διαφέρει ανάλογα και με το στάδιο του καρκίνου και οδηγεί στην τελική λήψη απόφασης για την καταλληλότερη στρατηγική σε κάθε ασθενή.

Υπάρχουν διάφορες στρατηγικές screening ανά τον κόσμο και κάποιες που σε μια χώρα φαίνονται να είναι κυρίαρχες, σε μια άλλη χώρα μπορεί να είναι κυριαρχούμενες από μια άλλη στρατηγική. Οι περισσότερες έρευνες καταλήγουν στο συνδυασμό HPV DNA και κυτταρολογίας ανά 2 ή 3 έτη στις αναπτυγμένες χώρες, ενώ στις χώρες με χαμηλό κατά κεφαλήν ΑΕΠ προτείνουν το συνδυασμό HPV DNA και VIA ως μια αποτελεσματική στρατηγική. Η τελευταία μειώνει το κόστος μεταφοράς των ασθενών στο ιατρείο ή το νοσοκομειακό περιβάλλον που θα προσέλθουν, συμβάλλοντας στη συμμόρφωση τους στο προγραμματισμένο screening.

Ακόμα η εισαγωγή του εμβολίου σαν πρωτοβάθμια πρόληψη από τον καρκίνο, έχει οδηγήσει στη μείωση της αναγκαιότητας για συχνό screening, αυξάνοντας το χρονικό διάστημα ανάμεσα σε δυο screening. Αυτό βέβαια δεν αναιρεί το γεγονός ότι το screening είναι αναγκαίο για την ανίχνευση των πρώιμων καρκινικών αλλοιώσεων και της εμφάνισης του καρκίνου, για αυτό ο συνδυασμός των δυο αυτών προληπτικών μέτρων αποτελεί τον καταλληλότερο τρόπο προφύλαξης από τις οδυνηρές συνέπειες του HPV.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Φαίνεται πως τα μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου τραχήλου της μήτρας εκδηλώνονται σε χώρες χαμηλού εισοδήματος ή χώρες με μια μέτρια ή χαμηλή ανάπτυξη, χώρες δηλαδή που δε μπορούν να επενδύσουν περισσότερα χρήματα για υγειονομικές δαπάνες ή να καταναείμουν τους πόρους ορθά έτσι ώστε να παράγουν το βέλτιστο δυνατό αποτέλεσμα στην υγεία. Γεωγραφικά, τα περισσότερα περιστατικά αναφέρονται στη Λατινική Αμερική, την Καραϊβική, Υποσαχάρια Αφρική και τη Νοτιοκεντρική Ασία.

Οι περισσότεροι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα πως η καλύτερη μέθοδος για πρόληψη στις χώρες αυτές είναι το HPV DNA test και η μέθοδος οπτικού ελέγχου με οξικό οξύ (VIA). Η πρώτη μέθοδος παρουσιάζει το πλεονέκτημα της συλλογής δείγματος από την ίδια την ασθενή, δίνοντας της τη δυνατότητα να μεταφερθεί στο ιατρείο-ή τον πάροχο υγειονομικής φροντίδας μόνο μια φορά ώστε να παραλάβει τα αποτελέσματα της εξέτασης, μειώνοντας έτσι τα κόστη μεταφοράς στο μισό. Επίσης δε χρειάζεται ιδιαίτερη εκπαίδευση για τη λήψη υγρού που διατίθεται προς διάγνωση. Παράλληλα, το VIA, είναι μια φθηνή μέθοδος προσυμπτωματικού ελέγχου που μπορεί άμεσα (εντός λίγων λεπτών) να ανιχνεύσει καρκινικές και προκαρκινικές αλλοιώσεις στον κόλπο χωρίς ιδιαίτερο εξοπλισμό, έξοδα για αναλωσίμων και έξοδα εκπαίδευσης του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού. Επομένως μέσω του συνδυασμού αυτών των μεθόδων διάγνωσης επιτυγχάνεται το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα, δαπανώντας τα λιγότερα έξοδα για κόστη και διάγνωση.

Ακόμα, μέθοδος πρόληψης που πλέον δεν παραλείπεται ειδικά σε χώρες σαν και αυτές είναι ο εμβολιασμός των κοριτσιών προεφηβικής ηλικίας για την αποφυγή όσο το δυνατόν περισσότερων περιστατικών μελλοντικού καρκίνου, μιας και το εμβόλιο κατά του ΚΤΜ μπορεί να έχει αποτελεσματικότητα έως και 80%. Μέσω του συνδυασμού εμβολιασμού μαζί με τις παραπάνω μεθόδους διάγνωσης, μπορούν να αποτραπούν πολλά περιστατικά καρκίνου.

Αντιθέτως στις χώρες υψηλού εισοδήματος αλλά και σε κάποιες χώρες μέσου εισοδήματος προτείνεται ως καλύτερη στρατηγική, ο συνδυασμός HPV DNA test και κυτταρολογικών εξετάσεων. Οι κυτταρολογικές εξετάσεις (τεστ Παπ) από μόνες τους δεν είναι ικανές να ανιχνεύσουν όλα τα περιστατικά καρκίνου καθώς εμφανίζουν αρκετά μεγάλο ποσοστό λάθους. Για αυτό, συστήνεται ως πρώτη εξέταση το HPV

DNA test και συμπληρωματικά ο έλεγχος με τεστ Παπ για πιο ακριβή αποτελέσματα. Ο χρόνος στον οποίο μια τέτοια στρατηγική θεωρείται οικονομικά αποτελεσματική ποικίλει από μελέτη σε μελέτη. Οι πιο πολλές από αυτές αναφέρουν πως το screening πρέπει να γίνεται ανά 3 έτη, ενώ άλλες αναφέρουν τα 2 ή και τα 5 έτη με HPV test και Παπ, ως κυρίαρχες στρατηγικές screening, στρατηγικές δηλαδή που είναι αποτελεσματικές τόσο κλινικά όσο και οικονομικά.

Εξίσου σημαντικό όπως αναφέρθηκε και παραπάνω είναι το εμβόλιο του HPV. Οι επιστήμονες τα τελευταία χρόνια αμφιταλαντεύονται για την οικονομική αποτελεσματικότητα του εμβολίου και στα δυο φύλα, για την αποφυγή των αντίστοιχων καρκίνων και τη μείωση του ΚΤΜ, την αποτελεσματικότητα του εμβολίου σε γυναίκες μεγαλύτερων ηλικιών που πιθανώς έχουν ήδη εκτεθεί σε στελέχη του ιού κατά τη σεξουαλική τους ζωή, τη δυναμικότητα και την απόδοση του εμβολίου ανάμεσα στα χρόνια. Την ανάγκη ή όχι για επαναληπτική δόση κ.ά. Η παρούσα εργασία εστιάζει κυρίως στα δυο πρώτα ζητήματα καταλήγοντας στο ότι οι περισσότεροι μελετητές πιστεύουν πως η μαζική ανοσοποίηση θα επιτευχθεί καλύτερα μέσω του εμβολιασμού μόνο των κοριτσιών και κυρίως εκείνων που είναι στην ηλικία των 9-12. Ο εμβολιασμός των γυναικών μεγαλύτερων ηλικιών δεν έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με την παραπάνω ομάδα, μειώνει όμως τα περιστατικά του ΚΤΜ σε ένα μικρότερο ποσοστό. Ο εμβολιασμός των αγοριών είναι αποτελεσματικός, μόνο κατά την περίπτωση που το ποσοστό των κοριτσιών που εμβολιάζονται στο σύνολο του πληθυσμού δεν είναι ικανοποιητικό για τη μαζική ανοσοποίηση, ή η σχέση κόστους αποτελεσματικότητας δεν υπερβαίνει κάποια λογικά όρια για κάθε κράτος. Αν και το εμβόλιο για τα δυο φύλα έχει αρχίσει να πραγματοποιείται ήδη σε χώρες με υψηλό εισόδημα, δε δείχνει να είναι οικονομικά αποτελεσματική σε στρατηγική, κατά την πλειοψηφία των ερευνών.

Μεγάλο ενδιαφέρον όμως για τα οικονομικά της υγείας παρουσιάζει και η ποιότητα ζωής του ατόμου και συγκεκριμένα της γυναίκας που θα διαγνωσθεί με ΚΤΜ όπως επίσης και τα χαμένα έτη ζωής, παραμέτρους σημαντικούς για την παραγωγικότητα στην εργασία, την απώλεια εισοδημάτων και την επιρροή που έχει μια ασθένεια στο ΑΕΠ μιας χώρας. Για αυτό και πέρα από τα άμεσα ιατρικά και μη ιατρικά κόστη, υπολογίζονται και τα έμμεσα κόστη για την κάθε ασθένεια, κόστη που σχετίζονται με την παραγωγικότητα της εργασίας, τις απουσίες από τον εργασιακό χώρο, τα χαμένα κέρδη από πρόωρη θνησιμότητα κ.α. Ωφέλιμο θα ήταν να μελετηθεί περισσότερο η σχέση του έμμεσου κόστους από ΚΤΜ με το κατά κεφαλήν ΑΕΠ της κάθε χώρας.



Περιορισμός υπάρχει στη μελέτη της παραπάνω σχέσης καθώς δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα αναρτημένα στο διαδίκτυο όσον αφορά της δαπάνες από τη συγκεκριμένη ασθένεια, κάτι το οποίο ισχύει και για την Ελλάδα. Τα δεδομένα τα οποία υπάρχουν είναι από έρευνες των τελευταίων ετών και έτσι δεν υπάρχει μια επαρκής σειρά δεδομένων προς ανάλυση της παραπάνω σχέσης.

Στη μελέτη περίπτωσης της Ελλάδας οι γνώσεις των νέων για τον ιό, ειδικά των αγοριών δεν κρίνονται ικανοποιητικές. Διαπιστώθηκε πως ανάλογα με την ηλικία αυξάνονταν και οι γνώσεις για τον ιό, τις συνέπειες του, τους τρόπους προφύλαξης κ.ά. Λογική απόρροια αυτού είναι η αύξηση του ποσοστού screening ή της δευτεροβάθμιας πρόληψης να σχετίζεται με την αύξηση της ηλικίας, κάτι που όντως συμβαίνει. Στην αύξηση του ποσοστού των γυναικών που κάνουν προσυμπτωματικό έλεγχο βέβαια, συμβάλλουν και άλλοι παράγοντες –δημογραφικοί- όπως το επίπεδο μόρφωσης και η εργασία. Μεγαλύτερη εκδήλωση του HPV έχουν γυναίκες ηλικιών 20-29 και 50-59 και συχνότερα με την ύπαρξη ενός ή περισσότερων υψηλού κινδύνου τύπων όπως 16, 18, 33 κ.ά. Έκπληξη όμως αποτελεί το γεγονός ότι η αποδοχή του εμβολιασμού για τον HPV στην Ελλάδα, έχει πέσει κατακόρυφα μετά τα πρώτα χρόνια της εμφάνισης του εμβολίου στην αγορά.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, πρόταση θα αποτελούσε η εκτενέστερη έρευνα γύρω από δεδομένα δαπανών για τις χώρες του κόσμου και η σύνδεση τους με τον επιπολασμό του καρκίνου τραχήλου της μήτρας και τα ποσοστά θνησιμότητας από την ασθένεια. Έτσι θα μπορούσαν να εφευρεθούν νέες πολιτικές γύρω από τη μείωση του επιπολασμού της ασθένειας με ταυτόχρονη μείωση και ορθολογικότερη εκμετάλλευση των οικονομικών πόρων για την υγεία, δίνοντας τη δυνατότητα της κατανομής των πόρων σε άλλες ασθένειες που μαστίζουν περισσότερο στην εποχή μας και χρήζουν άμεσης αντιμετώπισης.



## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

### Ελληνική

- Α.Ευκαρπίδης, Γ.Κουλιέρης, Π.Ευκαρπίδης, Μ.Σακελλαρίου, Α.Ταξίδης. 2018. «Διερεύνηση γνώσεων και πεποιθήσεων μαθητών Λυκείου νησιωτικής περιοχής της Ελλάδας για τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων.» *ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ*, 241-151.
- Α.Μορτάκης. 2016. «ΓΥΝΑΙΚΑ ΚΑΙ HPV. Γιατί Δεν Πρέπει Να Ανησυχείτε, Μάθετε Πως Να Διαφυλάξετε Την Υγεία Σας, Την Υγεία Των Παιδιών Σας Και Τη Σχέση Με Τον Σύντροφο Σας.» *ΠΑΤΑΚΗΣ*
- Ε.Αραβαντινού, Δ. Κρικέλης, Γ. Λαζαρίδης, Γ. Μηλάκη. «ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ. Πληροφόρηση Των Ασθενων Με Βαση Τις Κατευθυντηριες Οδηγιες Κλινικης Πρακτικης Του ESMO.» *Anticancer Fund & ESMO*
- Θ.Αγοραστός, Δ.Βαβίλης, Ι.Ν.Μπόντης. 2008. «Λοίμωξη από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV)». Θεσσαλονίκη. *University Studio Press*
- Μ.Ιατράκης, Γεώργιος. 2015. «Γυναικολογικά Προβλήματα & Λύσεις.» Αθήνα. *ΚΑΛΛΙΠΟΣ, Ελληνικά Ακαδημαϊκά Συγγράμματα και Βοηθήματα.*
- Ν.Α.Οικονόμου, Γ.Τούντας. 2007. «Αξιολόγηση της αποδοτικότητας στο χώρο της υγείας.» *ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ*, 34-47.
- Π.Παναγάκης, Γεώργιος. 2017. «Καρκίνος Τραχήλου Μήτρας Κατευθυντήριες Γραμμές.» *International Journal of Gynecological Cancer*, 1-39.
- Χριστίνα Νάνου, Ελευθερία Αναστασιάδου, Βικτωρία Βιβιλάκη, Κλεάνθη Γουρουντή, Αικατερίνη Λυκερίδου. 2015. «Γνώσεις και Στάσεις Φοιτητριών, Ηλικίας 18-25 Ετών για τον Ιό HPV.» *ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ* , 165-174.

### Ξενόγλωσση

- Acceta G., Biggeri A., Carreras G., Lippi G., Carozzi FM., Confortini M. , Zappa M., Paci E. 2010. «Is human papillomavirus screening preferable to current policies in vaccinated and unvaccinated women? A cost effectiveness sanalysis.» *Journal of Medical Screening*, January,17(4):181-189.

- Agorastos Theodoros, Alexandros F. Lambropoulos, Alexandros Sotiriadis, Themistoklis Mikos, Eleonora Togaridou and Christos J. Emmanouilides. 2009. «Prevalence and distribution of high-risk human papillomavirus in Greece.» *European Journal of Cancer Prevention* , November: 18(6): 504-511.
- Agorastos Theodoros, Alexandros Sotiriadis, Christos J. Emmanouilides. 2010. «Effect of Type-Specific Human Papillomavirus Incidence on Screening Performance and Cost.» *Int J Gynecol Cancer* , February: 20(2): 276-282.
- Agorastos Theodoros, Dinas K, Lloveras B, Bosch FX, Kornegay JR, Bontis JN, de Sanjose S. 2004. «Cervical human papillomavirus infection in women attending gynaecological outpatient clinics in northern Greece.» *European Journal of Cancer Prevention* , April: 13(2): 145-7.
- Agorastos-et.al. 2009. *Supplemental Digital Content 2: Assumptions on the natural history of HPV infection and performance and cost/Effect of type-Specific Human Papillomavirus Incidence on Performance and Cost.*
- Agorastos Theodoros, Kimon Chatzistamatiou, Menelaos Zafrakas, Vagia Siamanta, Taxiarchis Katsamagkas, Theodoros C. Constantinidis and Alexandros F. Lampropoulos. 2014. «Epidemiology of HPV infection and current status of cervical cancer prevention in Greece: final results of the LYSISTRATA cross-sectional study.» *European Journal of Cancer Prevention*. September: 23(5): 425-431.
- Anna Hidle, Gwati Gwati, Taiwo Abimbola, Sarah W Pallas, Terri Hyde, Amos Petu, Deborah McFarland and Portia Manangazira. 2018. «Cost of a human papillomavirus vaccination project, Zimbabwe». *Bull World Health Organ*. December: 96(12): 834–842.
- Argyri E, Papaspyridakos S, Tsimplaki E, Michala L, Myriokefalitaki E, Papassideri I, Daskalopoulou D, Tsiaoussi I, Magiakos G, Panotopoulou E. 2013. «A cross sectional study of HPV type prevalence according to age and cytology.» *BMC Infectious Diseases*, January: 1471-2334.
- AV. Taira, Christopher P. Neukermans, and Gilian D. Sanders. 2004. «Evaluating Human Papillomavirus Vaccination Programs.», *Emerging Infectious Diseases*, November: 10(11): 1915-1924.

- C.Pendrith, A.Thind,G.S.Zaric and S.Sarma. 2016. «Costs of cervical cancer treatment: population-based estimates from Ontario.» *Current Oncology* , April: 23(2): e109-115.
- Cervix uteri, GLOBOCAN International Agency for Research on Cancer. 2018. *WHO (World Health Organization)*.
- Centers for Disease Control and Prevention, National Center for HIV Viral Hepatitis STD and TB Prevention. 2013. «Incidence, Prevalence, and Cost of Sexually Transmitted Infections in the United States.» .CDC FACT SHEET, Centers for Disease Control and Prevention, National Prevention Information Network BETA
- Coupe VMH, Van Ginkel J, De Melker HE, Snijders PJF, Meijer CJLM, Berkhof J. 2008. «HPV 16/18 vaccination to prevent cervical cancer in Netherlands;model-based cost-effectivenesss .» *Internation Journal of Cancer*. 124(4): 970-8
- De Sanjose S, Almirall R, Lloveras B, Font R, Diaz M, Muñoz N, Català I, Meijer CJ, Snijders PJ, Herrero R, Bosch FX. 2003. «Cervical human papillomavirus infection in the female population in Barcelona, Spain.» *Sexually Transmitted Diseases*. 30(10): 788-793.
- De Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, Bosch FX. 2007. «Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis.» *Lancet Infectious Diseases*, July: 7(7): 453-459.
- Diamantopoulou S, Spathis A, Chranioti A, Anninos D, Stamataki M, Chrelias C, Pappas A, Panayiotides I, Karakitsos P. 2013. «Liquid based cytology and HPV DNA testing in a Greek population compared to colposcopy and histology.» *Clinical experimental Obstetrics and Gynecology*. 40(1): 131-136.
- Ellen Wolff, K.Miriam Elfstrom, Hedda Haugen Cange, Sofie Larsson, Helene Englund, Par Sparen, Adam Roth. 2018. «Cost-effectiveness of sex-neutral HPV-vaccination in Sweden, accounting for herd-immunity and sexual behaviour.» *Vaccine* .5160-5165.
- ESMO-health-professionals. 2014. «FDA Approves Bevacizumab to Treat Patients with Persistent, Recurrent or Metastatic Cervical Cancer.» *ESMO*.

- Frederic Gervais, Kyle Dunton, Yiling Jiang and Nathalie Llargeron. 2017. «Systematic review of cost-effectiveness analyses for combinations of prevention strategies against human papillomavirus (HPV) infection: a general trend.» *BMC Public Health*. March: 17(1):283.
- Geraldine McQuillan, Deanna Kruszon-Moran, Lauri E. Markowitz, Elizabeth R. Unger, Ryne Paulose-Ram. 2017. «Prevalence of HPV in Adults Aged 18–69: United States, 2011–2014.» U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, *Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics*. April: (280):1-8
- Giampiero Favato, Tania Easton, Riccardo Vecchiato, Emmanouil Noikokyris. 2017. «Ecological validity of cost-effectiveness models of universal HPV vaccination: A systematic literature review.» *Vaccine*. May: 35(20): 2622-2632
- Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch X, Franco E. 2004. «Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine.» *J Natl Cancer Inst*. April: 96(8): 604-15.
- Gwenaél Le Borgne, Mariette Mercier, Anne-Sophie Woronoff, Anne-Valérie Guizard, Edwige Abeillard, Agnes Cravati-Jouvencaux, Delphine Klein, Michel Velten, Florence Joly. 2012. «Quality of life in long-term cervical cancer survivors: A population based study.» *Gynecologic Oncology*. April: 129(1): 222-8
- Hans Krueger, Gavin Stuart, Richard Gallagher, Dan Williams. 2010. *HPV and other infectious agents in cancer*. Oxford.
- Hellen Gelband, Prabhat Jha, Rengaswamy Sankaranarayanan, Susan Horton. Corresponding authors: Rolando Herrero, Carol Levin, Jane J. Kim. 2015 «Cervical Cancer.» *Cancer. Disease Control Priorities*. Third Edition. 89-104. Washington (DC)
- Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, Hutchinson M, Morales J, Balmaceda I, Greenberg MD, Alfaro M, Burk RD, Wacholder S, Plummer M, Schiffman M. 2000. «Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica.» *Journal of the National Cancer Institute*. March : 92(6): 464-474.

- Inge M.C.M. de Kok, Ida J.Korfage, Wilbert B.van den Hout, Theo J.M. Helmerhost, J.Dik F.Habbema, Marie-Louise Essink-Bot, Marjolein van Ballegooijen. 2018. «Quality of life assumptions determine which cervical cancer screening strategies are cost-effective.» *International Journal of Cancer*. June: 142(11): 2383-2393
- Jane J. Kim, Sue J. Goldie. 2008. "Supplement to: Health and Economic Implications of HPV Vaccination in the United States." *The New England Journal of Medicine*. August: 359(8): 821-32.
- Jeanne S. Mandelblatt, William F.Lawrence, Sharita Mizell Womack, Denise Jacobson, Bin Yi, Yi-ting Hwang, Karen Gold, James Barter, Keerti Shah. 2002. «Benefits and Costs of Using HPV Testing to Screen for Cervical Cancer.» *JAMA*, May: 287(18): 2372-2428.
- Jeremy D. Goldhaber-Fiebert, Natasha K.Stout, Joshua A.Salomon, Karen M. Kuntz, Sue J.Goldie. 2008. «Cost-Effectiveness of Cervical Cancer Screening With Human Papillomavirus DNA Testing and HPV-16,18 Vaccination .» *Journal of the National Cancer Institute*, 100(5): 308-320.
- JT Cox. 1996. «Clinical role of HPV testing.» *Obstetrics and Gynecology clinics of North America* , December: 23(4): 811-851.
- Ju-Fang Shi, Jun-Feng Chen, Karen Canfell, Xiang-Xian Feng, Jun-Fei Ma, Young-Zhen Zhang, Fang-Hui Zhao, Rong Li, Li Ma,Zhi-Fang Li, Jie-Bin Lew, Yan Ning,You-Lin Qiao. 2012. «Estimation of the costs of cervical cancer screening, diagnosis and treatment in rural Shanxi Province,China: a micro-costing study.» *BioMed Central Health Services Research* . May 24;12:123
- Kim Jane J., Goldie Sue J. 2008. «Health and economic implications of HPV vaccination in the United States .» *The New England Journal of Medicine*, August: 359: 821-832.
- Lambert Erika C. 2001. «College Students' Knowledge of Human Papillomavirus and Effectiveness of a Brief Educational Intervention.» *Journal of American Board Family Medicine* May-Jun:14(3):178-183.
- Lari Wenzel, Israel DeAlba, Rana Habbal, Brenda Coffey Kluhsman, Diane Fairclough,Linda U. Krebs, Hoda Anton-Culver, Ross Berkowitz, Noreen Aziz. 2005.

- «Quality of life in long-term cervical cancer survivors.» *Gynecologic Oncology*. May: 97(2): 310-317.
- M.Nour Nawal. 2009. «Cervical Cancer: A Preventable Death.» *Reviews in Obstetrics and Gynecology*. Fall: 2(4):240-244.
- Malgorzata Pikala, Irena Maniecka-Bryla. 2019. «Years of Life Lost Due to Cervical Cancer in Poland in 2000 to 2015.» *International Journal of Environmental Research and Public Health*, May: 16(9).
- Matos E, Loria D, Amestoy GM, Herrera L, Prince MA, Moreno J, Krunfly C, van den Brule AJ, Meijer CJ, Muñoz N, Herrero R, και Proyecto Concordia Collaborative Group. 2003. «Prevalence of human papillomavirus infection among women in Concordia, Argentina: a population-based study.» *Sexually Transmitted Diseases*. August: 30(8): 593-599.
- Mezei AK, Armstrong HL, Pedersen HN, Campos NG, Mitchell SM, Sekikubo M, Byamugisha JK, Kim JJ, Bryan S, Ogilvie GS. 2017. «Cost-effectiveness of cervical cancer screening methods in low- and middle-income countries: A systematic review.» *International Journal of Cancer*, August: 141(3): 437-446.
- Mireia Diaz, Silvia de Sanjose,F. Xavier Bosch, Laia Bruni. 2018. «Present challenges in cervical cancer prevention: Answers from cost-effectiveness analyses.» *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*. Volume 23, Issue 6, November–December, 484-494
- Mühlberger N, Sroczynski G, Esteban E, Mittendorf T, Miksad RA, Siebert U. 2008. «Cost-effectiveness of primarily human papillomavirus-based cervical cancer screening in settings with currently established Pap screening: a systematic review commissioned by the German Federal Ministry of Health.» *International Journal of Technology assessment in health care*, Spring: 24(2): 184-192.
- Nathalie Broutet, Linda O'Neal Eckert, Andreas Ullrich,Paul Bloem. 2014. *Comprehensive Cervical Cancer Control*. Second Edition. WHO. Geneva, Switzerland
- Neerja Bhatla, Jonathan S. Berek, Mauricio Cuello Fredes,Lynette A. Denny,Seija Grenman, Kanishka Karunaratne, Sean T. Kehoe, Ikuo Konishi, Alexander B.



- Olawaiye, Jaime Prat, Rengaswamy Sankaranarayanan. 2019. «Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri.» *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. April: 145(1): 129-135
- Ng SS, Hutubessy R, Chaiyakunapruk N. 2018. «Systematic review of cost-effectiveness studies of human papillomavirus (HPV) vaccination: 9-Valent vaccine, gender-neutral and multiple age cohort vaccination.» *Vaccine*. May: 214(5): 36(19): 2529-2544.
- Ning Liu, Nicole Mittmann, Peter C. Coyte, Rebecca Hancock-Howard, Soo Jin Seung, Craig C. Earle. 2016. «Phase-specific healthcare costs of cervical cancer: estimates from a population-based study.» *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, May: 615.e1-615.e11.
- Obinna I. Ekwunife, Andreas Gerber Grote, Christoph Mosch, James F. O'Mahony, and Stefan K. Lhachimi. 2015. «Assessing cost-effectiveness of HPV vaccines with decision analytic models: what are the distinct challenges of low- and middle-income countries? A protocol for a systematic review.» *Systematic Reviews*. May: 4:68.
- Obinna I. Ekwunife, James F. O'Mahony, Andreas Gerber Grote, Christoph Mosch , Tatjana Paeck, Stefan K. Lhachimi. 2017. «Challenges in Cost-Effectiveness Analysis Modelling of HPV Vaccines in Low- and Middle-Income Countries: A systematic Review and Practice Recommendations.» *Pharmacoeconomics*, January: 35(1): 65-82.
- Panotopoulou E, Tserkezoglou A, Kouvousi M, Tsiaousi I, Chatzieftheriou G, Daskalopoulou D, Magiakos G. 2007. «Prevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, 18, 31, and 33 in a cohort of Greek women.» *Journal of Medical virology*. December: 79(12): 1898-1905.
- Paul J. J. M. Klinkhamer, Willem J. Meerdink, Peter F. W. M. Rosier, Antonius G. J. M. Hanselaar. 2003. «Liquid-Based Cervical Cytology: A Review of the Literature with Methods of Evidence-Based Medicine.» *Cancer*. October :99(5): 263-271.
- Peter A Gearhart, Thomas C Randall, Roland Michael Buckley, Robert V Higgins. 2019. «Human Papillomavirus (HPV) Treatment & Management.» *Medscape*.

- Rombert J.Lipsy. 2008. «Assessing the Short-term and Long-term Burden of Illness in Cervical Cancer.» *The American Journal of Managed Care*, June: 14(6 Suppl 1): S177-184.
- Rusdan Noor, Eng Hseon Tay, Jeffrey Low. 2014. «Gynecologic Cancer. » *Pan Stanford Publishing*.
- Sanders GD, Taira AV. 2003. «Cost effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus.» *Emerging Infectious Diseases*, January: 9(1): 37-45.
- Savas Tsikis, Lea Hoefler, Angella Charnot-Katsikas, John A. Schneider. 2016. «HPV infection by anatomical site among Greek men and women: A systematic review.» *European Journal of Cancer Prevention*, November: 25(6): 558-571.
- Schiffman M, Herrero R, Desalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriguez AC, Bratti MC, Sherman ME, Morales J, Guillen D, Alfaro M, Hutchinson M, Wright TC, Solomon D, Chen Z, Schussler J, Castle PE, Burk RD. 2005. «The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution.» *Virology* June: 337(1): 76-84.
- Shalini L Kulasingam, Steve Benard, Ruanne V Barnabas, Nathalie Largeron and Evan R Myers. 2008. «Adding a quadrivalent human papillomavirus vaccine to the UK cervical cancer screening programme: A cost-effectiveness analysis.» *Cost Effectiveness and Resource Allocation*. February 15: 6:4
- Sivalingam Nalliah, Barani Karikalan, Kumaraswamy Kademane. 2015. «Multifaceted Usage of HPV Related Tests and Products in the management of cervical cancer--a review. » *Asian Pacific Journal of cancer prevention*. 16(6): 2145-2150.
- Sotirios Tsiodras, John Georgoulakis, Aikaterini Chranioti, Zanis Voulgaris, Amanda Psyrris, Angeliki Tsivilika, John Panayiotides and Petros Karakitsos. 2010. «Hybrid capture vs. PCR screening of cervical human papilloma virus infections. Cytological and histological associations in 1270 women.» *BMC Cancer*. February: 10:53
- Sue J.Goldie, Jane J.Kim, Thomas C.Wright. 2004. «Cost-Effectiveness of Human Papillomavirus DNA Testing for Cervical Cancer Screening in Women Aged 30 Years or More.» *Obstetrics and Gynecology*. April: 103(4): 619-631.

- Tsiodras S, Hatzakis A, Spathis A, Margari N, Meristoudis C, Chranioti A, Kyrgiou M, Panayiotides J, Kassanos D, Petrikos G, Nasioutziki M, Loufopoulos A, Paraskevaïdis E, Karakitsos P. 2011. «Molecular epidemiology of HPV infection using a clinical array methodology in 2952 women in Greece.» *Clinical Microbiology and Infection*, August: 17(8): 1185-1188.
- Tully SP, Anonychuk AM, Sanchez DM, Galvani AP, Bauch CT. 2011. «Time for change? An economic evaluation of integrated cervical screening and HPV immunization programs in Canada.» *Vaccine*. January: 30(2): 425-35.
- WHO. «Vaccine Pricing: Gavi Transitioning Countries. 2009. Periodic Intensification of Routine Immunization: Lessons Learned and Implications for Action. » Geneva: WHO.
- Wichai Termrungruanglert, Piyalamporn Havanond, Nipon Khemapech, Somrat Lertmaharit, Sathirakorn Pongpanich, Chonlakiet Khorprasert, Surasak Taneepanichskul. 2012. «Cost and Effectiveness Evaluation of Prophylactic HPV Vaccine in Developing Countries.» *Value in Health*. January-February: 15 (1 Suppl): S29-34.
- Wilm Quentin, Yaw Adu-Sarkodie, Fern Terris-Prestholt, Rosa Leggod, Baafuor K. Opoku and Philippe Mayaud. 2011. «Costs of cervical cancer screening and treatment using visual inspection with acetic acid (VIA) and cryotherapy in Ghana: the importance of scale.» *Tropical Medicine and International Health*. March: 16(3): 379-389.
- Yabroff KR, Lamont EB, Mariotto A, Warren JL, Topor M, Meekins A, Brown ML. 2008. «Cost of care for elderly cancer patients in the United States.» *J Natl Cancer Inst*. May: 100(9): 630-41
- Yang BH, Bray FI, Parkin DM, Sellors JW, Zhang ZF. 2004. «Cervical cancer as a priority for prevention in different world regions: an evaluation using years of life lost.» *International Journal of Cancer*. April: 109(3): 418-424.

## Διαδικτυακές Πηγές

<https://www.youtube.com/watch?v=A8cabcHn3J4>

[https://www.youtube.com/watch?v=vmSEi\\_omuG0](https://www.youtube.com/watch?v=vmSEi_omuG0)

[https://www.youtube.com/watch?v=vmSEi\\_omuG0](https://www.youtube.com/watch?v=vmSEi_omuG0).

<http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>

<https://www.cancer.net/cancer-types/cervical-cancer/types-treatment>.

<https://www.everydayhealth.com/hpv/guide/treatment/>

<http://www.kondilomata-hpv.gr>

<http://www.venizeleio.gr>

<http://www.venizeleio.gr/wp->

<content/uploads/2017/10/%CE%95%CE%BC%CE%B2%CF%8C%CE%BB%CE%B9>

<%CE%BF-%CE%AD%CE%BD%CE%B1%CE%BD%CF%84%CE%B9->

[\[<%CE%B1%CE%BD%CE%B8%CF%81%CF%8E%CF%80%CE%B9%CE%BD%CF>\]\(%CF%84%CF%89%CE%BD-</a></p></div><div data-bbox=\)](%CF%84%CE%BF%CF%85-%CE%B9%CE%BF%CF%8D-</a></p></div><div data-bbox=)

[<%CE%B8%CE%B7%CE%BB%CF%89%CE%BC%CE%AC%CF%84%CF%89%CE>](%89%CE%BD-</a></p></div><div data-bbox=)

%BD.pdf">%BD.pdf

<http://www.bandolier.org.uk/painres/download/whatis/QALY.pdf>.

<https://www.celforpharma.com/insight/do-you-know-what-qaly-and-how-calculate-it>

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

<https://eclass.teiath.gr/modules/document/file.php/TIE227/%CE%BA%CF%85>

%CF%84%CF%84%CE%B1%CF%81%CE%BF%CE%BB%CE%BF%CE%B3%CE">%CF%84%CF%84%CE%B1%CF%81%CE%BF%CE%BB%CE%BF%CE%B3%CE

%B9%CE%BA%CE%AC%20%CE%B5%CF%80%CE%B9%CF%87%CF%81.pptx">%B9%CE%BA%CE%AC%20%CE%B5%CF%80%CE%B9%CF%87%CF%81.pptx.

<https://www.hesmo.gr/images/ESMO/ESMO-ACF-Greek-cervical-cancer-guide-patients.pdf>.

<https://www.news.gr/gynaika/article/47911/ola-osa-prepei-na-xerete-gia-ton-io-hpv.html>.

[http://www.med.auth.gr/depts/amg/docs/Stamatopoulos\\_-\\_HPV\\_Loimoksi\\_&\\_Prolipsi\\_Ca\\_Traxilou.pdf](http://www.med.auth.gr/depts/amg/docs/Stamatopoulos_-_HPV_Loimoksi_&_Prolipsi_Ca_Traxilou.pdf)

<http://www.hpvsociety.gr/index.php/latest-news/192-photostats-5>

<https://emedicine.medscape.com/article/253513-overview#a7>

<https://emedicine.medscape.com/article/219110-treatment#d9>

[https://books.google.gr/books?id=engBMqjQ6SQC&pg=PA326&lpg=PA326&dq=hpv+iatronet&source=bl&ots=RPG\\_9zTxlt&sig=ACfU3U3tfwIZkyb9Ojt6eSIwlZKLzq7zUg&hl=el&sa=X&ved=2ahUKEwi4kKfazL\\_kAhVFzqYKHYFgAJ0Q6AEwFH0ECAgQAQ#v=onepage&q=hpv%20iatronet&f=false](https://books.google.gr/books?id=engBMqjQ6SQC&pg=PA326&lpg=PA326&dq=hpv+iatronet&source=bl&ots=RPG_9zTxlt&sig=ACfU3U3tfwIZkyb9Ojt6eSIwlZKLzq7zUg&hl=el&sa=X&ved=2ahUKEwi4kKfazL_kAhVFzqYKHYFgAJ0Q6AEwFH0ECAgQAQ#v=onepage&q=hpv%20iatronet&f=false)

[https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2018/october/3\\_SAGE2018\\_WG\\_recommendation\\_FINAL.pdf?ua=1](https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2018/october/3_SAGE2018_WG_recommendation_FINAL.pdf?ua=1)

[https://www.who.int/immunization/programmes\\_systems/procurement/v3p/platform/module2/Factsheet\\_vacc\\_pricing\\_Gavi\\_transitioning.pdf?ua=1](https://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/v3p/platform/module2/Factsheet_vacc_pricing_Gavi_transitioning.pdf?ua=1)

<https://lnct.global/wp-content/uploads/2018/02/Vaccine-Pricing-for-GAVI-Transitioning-Countries-1.pdf>