



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΟΤΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΩΝ ΣΤΑΣΕΩΝ,
ΓΝΩΣΕΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΗΡV»

Πολένη Αικατερίνη, Α.Μ.:19679141

Επιβλέπουσα καθηγήτρια: Μπαρμπούνη Αναστασία

Αθήνα 2023



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΟΤΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

Τίτλος εργασίας

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΩΝ ΣΤΑΣΕΩΝ, ΓΝΩΣΕΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗΣ
ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΗΡV

Μέλη Επιτροπής Εξέτασης συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή Η διπλωματική
εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Επιτροπή Εξέτασης:

ΕΠΩΝΥΜΟ ΟΝΟΜΑ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
ΛΑΓΙΟΥ ΑΡΕΤΗ	Διδακτικό Ερευνητικό Προσωπικό (ΔΕΠ) Καθηγήτρια Μέλος Συμβουλίου Διοίκησης ΠΑΔΑ Καθηγήτρια Επιδημιολογίας – Πρόληψης Νοσημάτων – Δημόσιας Υγείας	
ΜΠΑΡΜΠΟΥΝΗ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ	Διδακτικό Ερευνητικό Προσωπικό (ΔΕΠ) Καθηγήτρια Αναπληρώτρια Πρόεδρος Τμήματος Καθηγήτρια Δημόσιας Υγείας-Υγιεινής και Πρόληψης Νόσων	
ΚΕΣΑΝΟΠΟΥΛΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ	Εργαστηριακό Διδακτικό Προσωπικό (ΕΔΠ)	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Πολένη Αικατερίνη του Γεωργίου με αριθμό μητρώου 19679141 φοιτήτρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Δημόσιας Υγείας του Τμήματος Δημόσιας και Κοινωνικής Υγείας, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

*Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι 10/12/2023 και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του/της επιβλέπουσας καθηγήτριας

Η Δηλούσα

* Ονοματεπώνυμο /Ιδιότητα

Ψηφιακή Υπογραφή Επιβλέποντα

*** Σε εξαιρετικές περιπτώσεις και μετά από αιτιολόγηση και έγκριση του επιβλέποντα, προβλέπεται χρονικός περιορισμός πρόσβασης (embargo) 6-12 μήνες. Στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να υπογράψει ψηφιακά ο/η επιβλέπων/ουσα καθηγητής/τρια, για να γνωστοποιεί ότι είναι ενημερωμένος/η και συναινεί. Οι λόγοι χρονικού αποκλεισμού πρόσβασης περιγράφονται αναλυτικά στις πολιτικές του Ι.Α. (σελ. 6):**

https://www.uniwa.gr/wpcontent/uploads/2021/01/%CE%A0%CE%BF%CE%BB%CE%B9%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%B5%CC%81%CF%82_%CE%99%CE%B4%CF%81%CF%85%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CF%85%CC%81_%CE%91%CF%80%CE%BF%CE%B8%CE%B5%CF%84%CE%B7%CF%81%CE%B9%CC%81%CE%BF%CF%85_final.pdf

Συντομογραφίες

AGC	άτυπα αδενικά κύτταρα (atypical glandular cells)
AIN	ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του πρωκτού (anal intraepithelial neoplasia)
APC	αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο (Antigen-presenting cell)
BOTSCC	καρκίνος της βάσης της γλώσσας από πλακώδη κύτταρα
CC	καρκίνος του τραχήλου της μήτρας (Cancer of the cervix uteri ή cervical cancer)
CIN	ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία τραχήλου μήτρας (Cervical Intraepithelial Neoplasia)
CTL	κυτταροτοξικό T λεμφοκύτταρο (Cytotoxic T lymphocyte)
CTLA4	πρωτεΐνη 4 που σχετίζεται με τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4).
dVIN	διαφοροποιημένη ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του αιδοίου (differentiated vulvar intraepithelial neoplasia)
ECC	Ευρωπαϊκή Οργάνωση για τον Καρκίνο (European Cancer Organisation)
ECDC	Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (European Centre for Disease Prevention and Control)
HIV	ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus)
HLA	ανθρώπινο λευκοκυτταρικό αντιγόνο (Human leukocyte antigen)
HPV	ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (Human Papillomavirus)
HSIL	υψηλού βαθμού πλακώδης ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση (high-grade squamous intraepithelial lesion)
IARC	Διεθνής Οργανισμός Ερευνών για τον Καρκίνο (International Agency for Research on Cancer)
ICESCC	Διεθνής Συνεργασία Επιδημιολογικών Μελετών για τον Καρκίνο του Τραχήλου της Μήτρας (International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer)
IFN	ιντερφερόνη (Interferon)
IL-10	ιντερλευκίνη 10 (Interleukin 10)
LCR	μακρά περιοχή ελέγχου (Long control region)
LCs	κύτταρα Langerhans
LLO	Lm-λιστεριολυσίνη O
LSIL	χαμηλού βαθμού πλακώδης ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση (low-grade squamous intraepithelial lesion)
OPSCC	πλακώδους καρκινώματος του στοματοφάρυγγα (oropharyngeal squamous cell carcinoma)
ORF	ανοικτά πλαίσια ανάγνωσης (Open reading frames)
PAE	Θέση της πρώιμης θέσης πολυαδενυλίωσης (Position of the early polyadenylation site)
PAL	Θέση της όψιμης θέσης πολυαδενυλίωσης (Position of the late polyadenylation site)
PD-1	πρωτεΐνης προγραμματισμένου θανάτου 1 (programmed death protein 1)
PE	πρώιμος υποκινητής (Early promoter, αναφέρεται επίσης ως p970)
PL	όψιμος υποκινητής (late promoter)
PSCC	πλακώδες καρκίνωμα του πέους (penile squamous cell carcinoma)
PV	ιοί ανθρώπινων θηλωμάτων (Papillomaviruses)

Rb	ρετινοβλάστωμα
TAC	κύτταρα ενίσχυσης διέλευσης (Transit Amplifying Cells)
TGF	μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας (Transforming growth factor)
Th1/2	βοηθητικά T-κύτταρα 1/2 (Helpers T-cells)
TLR	αγωνιστές των υποδοχέων τύπου Toll (Toll-like receptors)
Tregs	ρυθμιστικά T-κύτταρα (Regulatory T-cells)
TSCC	καρκίνος της μύτης από πλακώδη κύτταρα (Tonsillar and base of tongue squamous cell carcinoma)
uVIN	ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του αιδοίου συνήθους τύπου (vulvar intraepithelial neoplasia of the usual type)
VaIN	ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του κόλπου (Vaginal Intraepithelial Neoplasia)
VEGF	αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας
vHSIL	υψηλού βαθμού πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις του αιδοίου (vulvar high-grade squamous intraepithelial lesions)
VIN	ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του αιδοίου (Vulvar Intraepithelial Neoplasia)
VLPs	σωματίδια που ομοιάζουν με ιούς (virus-like particles)
WHO	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organisation)
EE	Ευρωπαϊκή Ένωση
EOX	Ευρωπαϊκός Οικονομικός Χώρος

Πίνακας Περιεχομένων

Διδακτικό Ερευνητικό Προσωπικό (ΔΕΠ)	3
Περίληψη	8
Abstract.....	9
1. HPV, ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων.....	10
1.1. Ανάλυση του ιού.....	10
1.1.1. Φυσική πορεία της νόσου από ιό HPV	14
1.2. Επιδημιολογία.....	23
1.3. Ασθένειες και επιπτώσεις που προκαλούνται από τον HPV.....	26
1.4. Παράγοντες κινδύνου.....	31
1.5. Σύγχρονες θεραπείες	35
1.5.1. Επεμβατικές θεραπείες ανάλογα τον τύπο καρκίνου.....	35
1.5.2. Αποκατάσταση της λειτουργίας των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος.....	37
1.6. Εμβολιασμός	39
1.6.1. Θεραπευτικός εμβολιασμός κατά του HPV.....	39
1.6.2. Προφυλακτικά εμβόλια.....	41
2. Πολιτικές υγείας και θεραπείας από τον ιό του HPV.....	42
2.1. Οι έννοιες της γνώσης και της στάσης.....	42
2.2. Ελλάδα	43
2.3. Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας: Πρακτικές διάγνωσης και προσυμπτωματικού ελέγχου.....	44
2.4. ΠΟΥ και κατευθυντήριες γραμμές – Νομοθεσία στην ΕΕ	49
3. Ανασκόπηση.....	52
3.1. Στόχοι.....	52
3.2. Μέθοδοι	53
3.2.1 Στρατηγική αναζήτησης.....	53
3.2.2 Επιλογή μελετών.....	53
3.2.3 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού.....	54
3.2.4 Εξαγωγή δεδομένων.....	54
3.2.5 Σύνθεση και ανάλυση δεδομένων.....	55
3.3. Αποτελέσματα	58
4. Συμπεράσματα και συζήτηση	82
5. Βιβλιογραφία	86

Περίληψη

Εισαγωγή: Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) είναι μία από τις πιο συχνές σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις παγκοσμίως έχοντας σημαντικές επιπτώσεις στη δημόσια υγεία, με γνωστότερη τον καρκίνο της μήτρας. Η κατανόηση των στάσεων, των γνώσεων και των πρακτικών πρόληψης γύρω από τον HPV είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη αποτελεσματικών παρεμβάσεων και πολιτικών δημόσιας υγείας. Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση αποσκοπεί στην ολοκληρωμένη αξιολόγηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με τις στάσεις, τις γνώσεις και τις στρατηγικές πρόληψης για τον HPV.

Μέθοδοι: Πραγματοποιήθηκε συστηματική αναζήτηση σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων (PubMed Central και Science Direct) για τον εντοπισμό σχετικών μελετών που δημοσιεύθηκαν από τον Ιανουάριο του 2015 έως τον Ιούλιο του 2023. Οι όροι αναζήτησης περιελάμβαναν συνδυασμό λέξεων-κλειδίων και όρων MeSH (Medical Subject Headings) που σχετίζονται με τον HPV, τις στάσεις, τις γνώσεις και την πρόληψη του HPV παγκοσμίως.

Αποτελέσματα: Στην ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν συνολικά 16 μελέτες, οι οποίες περιλάμβαναν ένα ευρύ φάσμα πληθυσμών και σχεδιασμών μελέτης. Τα ευρήματα αποκάλυψαν σημαντικές διαφορές στις γνώσεις σχετικά με τον HPV σε διάφορες δημογραφικές ομάδες και γεωγραφικές περιοχές, οι οποίες επηρεάζονταν επίσης κι από κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες. Αρκετές μελέτες ανέδειξαν παρανοήσεις και κενά στην κατανόηση του HPV, τους τρόπους μετάδοσής του και των σχετικών κινδύνων που επιφέρει η νόσηση στην υγεία. Η στάση απέναντι στον εμβολιασμό κατά του HPV ήταν γενικά θετική, αλλά εντοπίστηκαν εμπόδια στην υιοθέτηση του εμβολίου, όπως ανησυχίες για την ασφάλεια και διστακτικότητα ως προς το εμβόλιο και την υψηλή τιμή του στην αγορά. Οι πρακτικές πρόληψης διέφεραν επίσης, υπέδειξαν όμως ότι η χρήση της τεχνολογίας και νέων μέσων είναι πολλά υποσχόμενη. Οι διάφορες έρευνες υπογράμμισαν την ανάγκη για προσαρμοσμένες και εστιασμένες προσεγγίσεις ανάλογα με το φύλο, το ιατρικό υπόβαθρο και τις κοινωνικοοικονομικές ομάδες, ενώ σημαντικό ρόλο σε αυτές τις προσεγγίσεις καλούνται να παίξει το ιατρικό προσωπικό.

Συμπέρασμα: Αυτή η συστηματική ανασκόπηση παρέχει μια ολοκληρωμένη επισκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με τις στάσεις, τις γνώσεις και τις πρακτικές πρόληψης για τον HPV. Τα ευρήματα υπογραμμίζουν την ανάγκη για στοχευμένες εκστρατείες εκπαίδευσης και ευαισθητοποίησης για τη βελτίωση των γνώσεων σχετικά με τον HPV και την αντιμετώπιση των παρανοήσεων. Η αντιμετώπιση των εμποδίων στον εμβολιασμό κατά του HPV και η προώθηση της ισότιμης πρόσβασης σε προληπτικά μέτρα αποτελούν βασικά βήματα για τη μείωση του φορτίου των ασθενειών που σχετίζονται με τον HPV. Η παρούσα ανασκόπηση χρησιμεύει ως πολύτιμο βοήθημα για τους υπεύθυνους χάραξης πολιτικής, τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης και τους ερευνητές που εργάζονται για την πρόληψη και τον έλεγχο του HPV και των συναφών συνεπειών του στην υγεία. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τη διερεύνηση των εξελισσόμενων τάσεων και στάσεων που σχετίζονται με τον HPV.

Λέξεις κλειδιά: HPV, στάσεις, γνώσεις, πρόληψη

Abstract

Introduction: The human papillomavirus (HPV) is one of the most common sexually transmitted infections worldwide, with significant public health implications, most notably cervical cancer. Understanding the attitudes, knowledge and prevention practices around HPV is crucial for the development of effective public health interventions and policies. This systematic review aimed to comprehensively assess the existing literature on attitudes, knowledge and prevention strategies about HPV. Methods: A systematic search of electronic databases (PubMed Central and Science Direct) was conducted to identify relevant studies published between January 2015 and July 2023. Search terms included a combination of keywords and MeSH (Medical Subject Headings) terms related to HPV, attitudes, knowledge and HPV prevention worldwide.

Results: A total of 16 studies were included in the review, encompassing a wide range of populations and study designs. Findings revealed significant differences in HPV knowledge across demographic groups and geographical areas, which were also influenced by socioeconomic factors. Several studies highlighted misconceptions and gaps in understanding of HPV, its modes of transmission and the associated health risks of the disease. Attitudes towards HPV vaccination were generally positive, but barriers to vaccine uptake were identified, such as safety concerns and hesitancy about the vaccine and its high market price. Prevention practices also varied, but suggested that the use of technology and new tools is promising. The various surveys highlighted the need for tailored and focused approaches according to gender, medical background and socioeconomic groups, and medical staff have an important role to play in these approaches.

Conclusion: This systematic review provides a comprehensive overview of the existing literature on HPV attitudes, knowledge and prevention practices. The findings highlight the need for targeted education and awareness campaigns to improve knowledge about HPV and address misconceptions. Addressing barriers to HPV vaccination and promoting equitable access to preventive measures are key steps in reducing the burden of HPV-related disease. This review serves as a valuable resource for policymakers, healthcare providers and researchers working on the prevention and control of HPV and its associated health consequences. Further research is needed to explore evolving trends and attitudes related to HPV.

Keywords: HPV, attitudes, knowledge, prevention

1. HPV, ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων.

1.1. Ανάλυση του ιού

Οι ιοί των θηλωμάτων (Papillomaviruses, PV) παλιότερά ήταν ταξινομημένοι μαζί με τους πολυομοϊούς (polyomaviruses) στην οικογένεια που ονομαζόταν papoviridae επειδή και οι δύο κατηγορίες ιών διαθέτουν κυκλικό δίκλωνο μόριο DNA και μη περιτυλιγμένα καψίδια (Melnick et al., 1974). Παρόλα αυτά, μελέτες που διεξήχθησαν αργότερα έδειξαν ότι οι δύο κατηγορίες ιών διαφέρουν ως προς την οργάνωση και το μέγεθος του γονιδιώματός τους. Επιπρόσθετα, οι αλληλουχίες νουκλεοτιδίων και αμινοξέων τους δεν είχαν σημαντικά υψηλό ποσοστό αλληλεπικάλυψης. Σήμερα, οι PV είναι ομαδοποιημένοι σε 16 οικογένειες, με τους HPV, συγκεκριμένα, να ταξινομούνται περαιτέρω σε πέντε οικογένειες: Alpha, Beta, Gamma, Mu και Nu-papillomavirus (Εικόνα 1) (Doorbar et al., 2012; Tommasino, 2014).

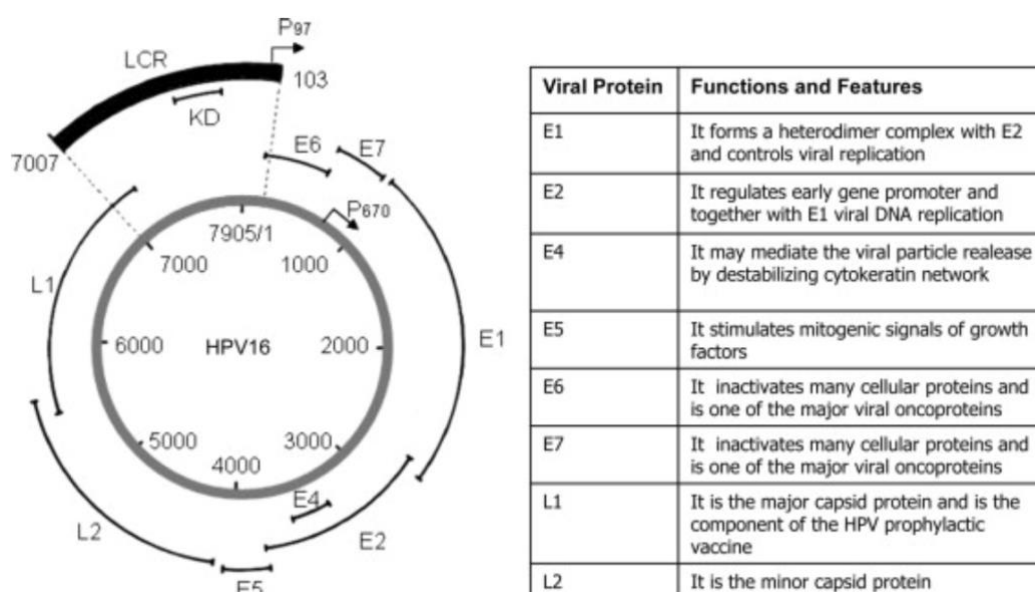
		HPV type	Disease (% attributed cases)
Alpha	mucosal high-risk	HPV16	Cervical squamous cell carcinoma (~50) Cervical adenocarcinoma (~35) Oropharyngeal cancer (~25)
		HPV18	Cervical squamous cell carcinoma (~20) Cervical adenocarcinoma (~35)
		HPV31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Cervical squamous cell carcinoma (~30)
	mucosal low-risk	HPV6, 11	Benign genital lesions Respiratory papillomatosis
		HPV13, 32	Oral focal epithelial hyperplasia
	Mu	cutaneous benign	HPV2,3, 27, 57
HPV1			Skin warts
Beta	cutaneous	HPV5 and 8	First beta HPV types isolated from SSC of EV individuals
		HPV9, 12, 14, 15, 17, 19-25, 36-38, 47, 49, 75, 76, 80, 92, 93, 96, 98-100, 104, 105, 107, 110, 111, 113, 115, 118, 120, 122, 124, 143, 145, 150- 152, 159	Likely associated with SCC in EV patients as well as immuno-compromised and immuno-competent individuals
Gamma		HPV4, 48, 50, 60, 65, 88, 95, 101, 103, 108, 109, 112, 115, 116, 119, 121, 123, 126-142, 144, 146-149, 153-158, 161-170	Unknown

Εικόνα 1: Χαρακτηριστικός πίνακας ταξινόμησης των ταυτοποιημένων τύπων HPV σύμφωνα με τα γένη που ανήκουν. Καταγράφονται επίσης, οι κύριες ασθένειες που προκαλούνται από τους διάφορους τύπους HPV, στα αριστερά πλαίσια του πίνακα (Tommasino, 2014).

Ο HPV είναι ένας μικροσκοπικός και μη περιτυλιγμένος ιός που φέρει ένα δίκλωνο και κυκλικό μόριο DNA, μήκους περίπου 8 kbp, που συνδέεται με πρωτεΐνες που μοιάζουν με ιστόνες και προστατεύεται από ένα καψίδιο. Κάθε καψίδιο αποτελείται από 72 μονομερή, τα καψομερίδια, καθένα από τα οποία αποτελείται με τη σειρά του από πέντε δομικές μονάδες των 55 kDa που ενώνονται για να σχηματίσουν ένα πενταμερές που αντιστοιχεί στην κύρια πρωτεΐνη του καψιδίου - L1 (Εικόνα 2) (Fernandes et al., 2013). Μια πρώιμη, μια όψιμη και μια ρυθμιστική περιοχή χωρίζονται αυθαίρετα στα γονιδιώματά τους για πρακτικούς λόγους (Doorslaer et al., 2017; Tommasino, 2014). Η κάθε περιοχή έχει το δικό της ρόλο. Έτσι, στη ρυθμιστική περιοχή εντοπίζονται ρυθμιστικά στοιχεία, η πρώιμη περιοχή κωδικοποιεί για τις

ρυθμιστικές πρωτεΐνες E1-E7, οι οποίες θα αναλυθούν παρακάτω, και η όψιμη περιοχή κωδικοποιεί για τις πρωτεΐνες L1 και L2 που είναι υπεύθυνες για τη δόμηση του ιικού καψιδίου (Tommasino, 2014).

Η νουκλεοτιδική αλληλουχία του γονιδίου L1 είναι σχετικά καλά διατηρημένη και για το λόγο αυτό χρησιμοποιείται ως 'στοιχείο αναφοράς' για την ταξινόμηση των PVs. Σε περίπτωση που βρεθεί HPV που διαφέρει τουλάχιστον κατά 10% σε αυτή την περιοχή από τους άλλους γνωστούς HPV, τότε θεωρείται ως ένας νέος τύπος (Bernard et al., 2010). Συνολικά, έχουν ταυτοποιηθεί έως τώρα περισσότεροι από 200 τύποι HPV, ενώ έχει πραγματοποιηθεί πλήρης αλληλούχιση του γονιδιώματος σε περίπου 150 από αυτούς (Doorbar et al., 2012; Tommasino, 2014).



Εικόνα 2: Το γονιδίωμα του δίκλωνου DNA HPV16. Αναπαρίσταται από έναν γκριζό κύκλο με τους αριθμούς νουκλεοτιδίων. Παρουσιάζονται επίσης οι θέσεις της μακράς περιοχής ελέγχου (long control region, LCR) και των πρώιμων γονιδίων (E1-7) και των όψιμων γονιδίων (L1 και L2). Ο πρώιμος και ο όψιμος υποκινητής, P97 και P670, αντίστοιχα, υποδεικνύονται με βέλη. Οι κύριες λειτουργίες και τα χαρακτηριστικά των προϊόντων των πρώιμων και των όψιμων γονιδίων παρατίθενται στον πίνακα. (Tommasino, 2014).

Η μακρά περιοχή ελέγχου (long control region, LCR) εντοπίζεται μεταξύ των ανοικτών πλαισίων ανάγνωσης (open reading frames, ORF) των E6 και L1 (Εικόνα 2). Περιλαμβάνει την πλειονότητα των ρυθμιστικών στοιχείων που είναι απαραίτητα για την αντιγραφή και τη μεταγραφή του ιικού DNA και οι LCR των διαφόρων τύπων HPV μπορεί να διαφέρουν σημαντικά σε μέγεθος (Tommasino, 2014)

Οι ικές πρωτεΐνες της πρώιμης περιοχής E1 και E2 είναι σημαντικές κατά την περίοδο της πρώιμης λοίμωξης και είναι ενεργές κατά την αρχική αντιγραφή για την εγκαθίδρυση μιας λοίμωξης (Tommasino, 2014). Η πρωτεΐνη E2 αποτελείται από μια περιοχή δέσμησης DNA και μια περιοχή δέσμησης πρωτεΐνης που προσδίδει τη δυνατότητα σχηματισμού ομοδιμερούς που συνδέεται με τη ρυθμιστική περιοχή. Η E2 έχει την ικανότητα να συνδέεται με την E1 και ως διμερές συνδέονται με την ική προέλευση αντιγραφής και τον μηχανισμό αντιγραφής του DNA των κυττάρων του ξενιστή (Graham, 2017; Tommasino, 2014). Ακόμα, η E2 είναι γνωστή ουσιαστικός ρυθμιστής των επιπέδων έκφρασης των E6/E7 πρωτεϊνών (Doorbar, 2013).

Όσον αφορά την E4 πρωτεΐνη, εκφράζεται από την πρώιμη περιοχή του γονιδιώματος, με ενδείξεις να συνηγορούν ότι αυτό πιθανόν να συμβαίνει σε

μεταγενέστερα στάδια του ιικού κύκλου (Tommasino, 2014). Η E4 έχει την ικανότητα να συνδέεται και να διαταράσσει το κυτταροπλασματικό δίκτυο κερατίνης, ενώ επίσης αρκετές μελέτες έχουν επιδείξει ότι συμμετέχει στην απελευθέρωση του ιού (Doorbar, 2013).

Η ιική πρωτεΐνη E5 θεωρείται ότι συμβάλλει έμμεσα στην ενίσχυση του γονιδιώματος τροποποιώντας το κυτταρικό περιβάλλον και έχει επίσης προταθεί ότι είναι ογκοπρωτεΐνη και ότι ρυθμίζει προς τα κάτω την έκφραση του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας, εμποδίζοντας έτσι την ανοσοποιητική αναγνώριση (Doorbar et al., 2012; Venuti et al., 2011).

Οι ικές πρωτεΐνες E6 και E7 ανήκουν και οι δύο ως ογκογονίδια στους τύπους HR-HPV. Ο ρόλος της E6 είναι να προσδένεται στην πρωτεΐνη p53 και να αναστέλλει την επιδιόρθωση των κυττάρων πριν συμβεί ο πολλαπλασιασμός, προάγοντας έτσι έμμεσα τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων που φέρουν τυχόν μεταλλάξεις. Η E7 μπορεί και συνδέεται με την πρωτεΐνη ρετινοβλάστωμα (Rb), διαταράσσοντας με αυτόν τον τρόπο τον κυτταρικό κύκλο και επάγοντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Αυτό έχει ως επακόλουθα την έμμεση ενεργοποίηση και υπερέκφραση της πρωτεΐνης p16INK4a (p16) (Doorbar et al., 2012; Tommasino, 2014). Σε πολλούς όγκους, ο HPV βρίσκεται ενσωματωμένος στο χρωμόσωμα του ξενιστή, και σε αυτές τις περιπτώσεις η θέση ενσωμάτωσης του ιού βρίσκεται συχνά εντός των γονιδίων E1 και E2, και η απώλεια του E2, οδηγεί σε απώλεια της ρύθμισης E6/E7, και κατά την επίμονη υψηλή έκφραση των E6 και E7 μπορεί να συμβεί συσσώρευση γενετικών σφαλμάτων που με τη σειρά τους μπορεί τελικά να οδηγήσουν στην ανάπτυξη καρκίνου (Doorbar et al., 2012; Venuti et al., 2011).

Έχουν εντοπιστεί αρκετοί πρόσθετοι ORFs για την E3, την E5 και την E8, αλλά η έκφρασή τους δεν είναι παρατηρείται συχνά σε όλα τα PVs (Harari et al., 2014).

Οι πρωτεΐνες της όψιμης περιοχής L αποτελούνται από την κύρια καψιδιακή πρωτεΐνη L1 και τη δευτερεύουσα καψιδιακή πρωτεΐνη L2, οι οποίες σχηματίζουν μαζί το ιικό καψίδιο. Το εξωτερικό του ιικού καψιδίου αποτελείται από πενταμερή L1 μορίων (περίπου 360 μόρια συνολικά). Εντός του καψιδίου εντοπίζονται περίπου 20 μόρια L2 (Tommasino, 2014). Υπό ορισμένες συνθήκες οι κύριες πρωτεΐνες του καψιδίου είναι δυνατόν να συγκεντρωθούν και να δημιουργήσουν σωματίδια που ομοιάζουν με ιούς (virus-like particles, VLPs). Τα VLPs είναι ιδιαίτερα χρήσιμα σήμερα καθώς αποτελούν τη βάση πολλών εμβολίων κατά του HPV, όπως θα αναφερθεί και σε άλλο κεφάλαιο αργότερα (Harper & DeMars, 2017; Lowy & Schiller, 2012).

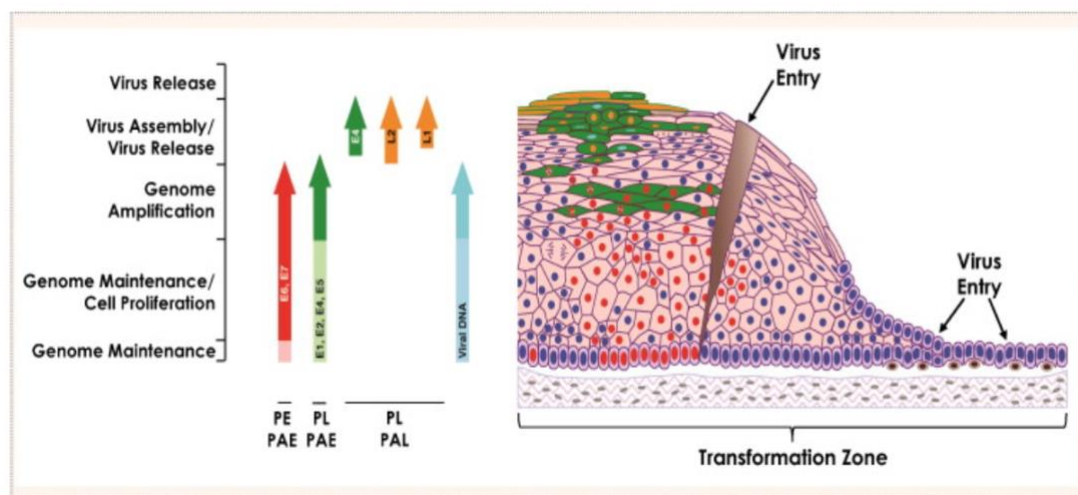
Ο HPV θεωρείται γενικά ότι μεταδίδεται μέσω μικροβίων στο δέρμα ή στο βλεννογόνο, είναι δηλαδή επιθηλιοτρόπος ιός. Επιπροσθέτως, η μόλυνση από τον HPV είναι μεταξύ των πιο συχνών σεξουαλικά μεταδιδόμενων ασθενειών στις ΗΠΑ (Burd, 2003; Tommasino, 2014). Πειράματα σε κουνέλια έδειξαν ότι ελαφριά πληγή στο σημείο της λοίμωξης αυξάνει τις μολύνσεις από θηλώματα (Cladel et al., 2008). Οι προτεινόμενες δραστηριότητες που ευθύνονται για τη μετάδοση του HPV μέσω της δερματικής επαφής είναι η σεξουαλική επαφή, αλλά πιθανόν και το φιλί για κάποιους (Syrjänen, 2004;2003).

Αξίζει να σημειωθεί ότι ο κίνδυνος μόλυνσης των ανογεννητικών οργάνων και του στόματος συσχετίζεται με την υψηλή σεξουαλική δραστηριότητα και τον πρώιμο χρόνο έναρξης της σεξουαλικής ζωής (Anaya-Saavedra et al., 2008; D'Souza et al.,

2009). Ωστόσο, σύμφωνα με αποτελέσματα κλινικών πειραμάτων, το αίμα είναι αποτελεσματικός φορέας, αλλά δεν είναι προς το παρόν γνωστό το πόσο σημαντικό είναι ως εγγενής τρόπος μετάδοσης (Cladel et al., 2008).

Ένας άλλος τρόπος μετάδοσης είναι καθέτως, δηλαδή από τη μητέρα στο έμβryo ή το βρέφος, (Sytjänen, 2010). Επιπρόσθετα, ο ιός μπορεί να ανιχνευθεί στο αίμα των καρκινοπαθών και για τον λόγο αυτό η εξέταση ανίχνευσης HPV στο αίμα βρίσκεται επί του παρόντος υπό συζήτηση ως ενδεχόμενο εργαλείο για την παρακολούθηση της επιτυχούς θεραπείας ή της υποτροπής μετά από καρκίνο που σχετίζεται με τον HPV (Routman et al., 2022). Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα και επιβεβαίωση τη τελευταίας έρευνας και άλλων παρόμοιων μελετών.

Αν και δεν είναι απολύτως σαφές πώς ο ιός εισέρχεται στο κύτταρο, ορισμένες μελέτες υποδηλώνουν ότι αφού το καψίδιο έρθει σε επαφή με το βασικό έλασμα, οι πρωτεΐνες L1 και L2 του ιικού καψιδίου αντιδρούν με τις θειικές πρωτεογλυκάνες ηπαρίνης και πιθανώς και με τη λαμινίνη, και ακολουθεί μια αλλαγή διαμόρφωσης του καψιδίου και διάσπαση της L2 από φουρίνη, διευκολύνοντας έτσι τη μεταφορά του καψιδίου σε έναν δεύτερο υποδοχέα στο κερατινοκύτταρο και την εσωτερίκευση και την επακόλουθη μεταφορά στον πυρήνα (Doorbar et al., 2012) (Εικόνα 3).



Εικόνα 3: Κύκλος ζωής των HPV υψηλού κινδύνου στο τραχηλικό επιθήλιο. Ο τύπος έκφρασης των διαφόρων γονιδιακών προϊόντων του ιού παρουσιάζεται στα αριστερά της εικόνας, ενώ παράλληλα παρατίθενται τα βασικά στάδια κατά τη διάρκεια της παραγωγικής μόλυνσης. PAE: Θέση της πρώιμης θέσης πολυαδενύλιωσης (Position of the early polyadenylation site), PAL: Θέση της όψιμης θέσης πολυαδενύλιωσης (Position of the late polyadenylation site), PE: πρώιμος υποκινητής (Early promoter), αναφέρεται επίσης ως p97, PL: όψιμος υποκινητής (late promoter), αναφέρεται επίσης ως p670. (Doorbar et al., 2012).

Στη συνέχεια, ο ιός εισάγει το γονιδιώμα του στο κύτταρο, το οποίο μετακινείται στον πυρήνα του κυττάρου ξενιστή. Μελέτες υποδεικνύουν ότι ο ακριβής χρόνος που συμβαίνει η ενσωμάτωση του ιικού DNA στον πυρήνα του ξενιστή είναι κατά την επούλωση των πληγών, όταν δηλαδή συμβαίνει και η διαίρεση των μολυσμένων κερατινοκυττάρων (Brianti et al., 2017; Doorbar et al., 2012).

Στα πολυστρωματικά στρωματοποιημένα επιθήλια, όπως ο εκτοτράχηλος, η μόλυνση θεωρείται ότι απαιτεί την παρουσία μικρών πληγών μέσω των οποίων ο ιός μπορεί να εισέλθει στη βασική μεμβράνη. Τα μολυσμένα βασικά κύτταρα συγκροτούν δεξαμενές μόλυνσης και σε αυτά τα κύτταρα το ιικό γονιδιώμα διατηρείται ως χαμηλού αριθμού αντιγράφων επίσωμα. Όταν τα κύτταρα αυτά διαιρούνται, παράγονται

θυγατρικά κύτταρα που εξωθούνται προς την επιθηλιακή επιφάνεια. Κατά τη διάρκεια αυτής της μετανάστευσης, ενεργοποιούνται διάφορα γεγονότα στον κύκλο ζωής του ιού και σε διαφορετικά στάδια. Σε ελαφριές αλλοιώσεις ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας τραχήλου μήτρας (Cervical Intraepithelial Neoplasia 1, CIN1), τα κύτταρα στα κατώτερα στρώματα εκφράζουν τα E6 και E7 και οδηγούνται στον κυτταρικό κύκλο και διεγείρονται να διαιρεθούν (στην εικόνα 3 επισημαίνονται ως κυκλικά κύτταρα με κόκκινους πυρήνες). Στα κύτταρα των μεσαίων στρωμάτων, οι απαραίτητες πρωτεΐνες για την ενίσχυση του γονιδιώματος εκφράζονται περισσότερο. Συνηθέστερα, τα συγκεκριμένα κύτταρα εκφράζουν σε υψηλά επίπεδα την ιική πρωτεΐνη E4 και βρίσκονται στις φάσεις S ή G2 του κυτταρικού κύκλου (κύτταρα με παρουσία της E4 εικόνας 3 επισημαίνονται με πράσινο χρώμα και φέρουν κόκκινους πυρήνες που υποδεικνύουν ικανότητα αντιγραφής). Στις εξωτερικές στιβάδες του επιθήλιου ιστού, τα κύτταρα απορρυθμίζονται, διαφεύγουν του φυσιολογικού κυτταρικού κύκλου και ορισμένα E4-θετικά κύτταρα παράγουν τις πρωτεΐνες L2 και L1. Αυτό επιτρέπει τη συσκευασία του ενισχυμένου ιικού γονιδιώματος. Πιστεύεται επίσης ότι ο ιός HPV μπορεί να μολύνει τα επιθηλιακά κύτταρα του τραχήλου της μήτρας, καθώς και τα επιθηλιακά εφεδρικά κύτταρα και τα κύτταρα στην ορθή κολπική επιφάνεια. Η μόλυνση αυτών των κυτταρικών τύπων μπορεί να συνδέεται με διαφορετικά πρότυπα προόδου της νόσου και με την ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος (Graham, 2017).

Σύμφωνα με μελέτη, το ικό DNA μπορεί να βρεθεί τόσο σε μη ενσωματωμένη μορφή μέσα στον πυρήνα όσο και σε ενσωματωμένη μορφή. Η ολοκληρωμένη μορφή είναι πιο συχνή στους καρκίνους που σχετίζονται με τον HPV (Arias-Pulido et al., 2006). Μετά τη μόλυνση των κυττάρων στο βασικό έλασμα, τα αντίγραφα του DNA του HPV θα παραμείνουν σχετικά σταθερά. Κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησης των μολυσμένων κυττάρων για την ανάπλαση του τραύματος, οι πρωτεΐνες E6 και E7 που παράγονται από τους υψηλού κινδύνου HPV, αποδομούν τις πρωτεΐνες TP53 και Rb, αντίστοιχα. Αυτή η αποδόμηση οδηγεί στην αύξηση του ρυθμού κυτταρικής διαίρεσης και στην ενίσχυση της ιογένεσης, πιθανώς προκαλώντας την ανάπτυξη νεοπλασμάτων. Ακολούθως, τα ιικά σωματίδια από την αρχικά μολυσμένη περιοχή μεταδίδονται στα επόμενα κύτταρα-ξενιστές (Graham, 2017).

1.1.1. Φυσική πορεία της νόσου από ιό HPV

Για τη διάγνωση της μόλυνσης από τον ιό HPV γίνεται ανίχνευση του ιικού DNA και όχι απομόνωση του ίδιου του ιού. Όπως γίνεται κατανοητό και από προώτερα, η λοίμωξη των γεννητικών οργάνων από τον HPV είναι κατά κύριο λόγο αλλά όχι αποκλειστικά σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη. Η διεισδυτική κολπική ή πρωκτική επαφή δεν αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την απόκτηση της λοίμωξης από τον ιό αυτό, διότι μπορεί να μεταδοθεί με άμεση επαφή με το δέρμα ή τους βλεννογόνους, κατά τη διάρκεια στενών επαφών των γεννητικών οργάνων ή άλλων επιφανειών του βλεννογόνου που έχουν μολυνθεί (Harari et al., 2014). Σε έρευνα αναφέρεται ότι γύρω στο 50%-80% των σεξουαλικά ενεργών ανδρών και γυναικών θα κληθούν να αντιμετωπίσουν κάποια στιγμή στη διάρκεια της ζωής του λοίμωξη των γεννητικών οργάνων εξαιτίας του HPV. Η περίοδος υψηλού κινδύνου είναι αυτή κατά το χρονικό διάστημα μετά την έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας είναι και ο κίνδυνος λοίμωξης είναι ανάλογος των σεξουαλικών συντρόφων του ατόμου (Fernandes et al., 2013).

Ο HPV είναι εξαιρετικά μολυσματικός, με περιόδους επώασης που κυμαίνονται από 3-4 εβδομάδες έως μήνες ή χρόνια- η διάρκεια αυτής της φάσης, γνωστή ως λανθάνουσα κατάσταση, πιθανώς σχετίζεται με τη δόση του ιού που λαμβάνεται. Τελικά, για λόγους που δεν έχουν γίνει ακόμη πολύ καλά κατανοητοί, το κύτταρο γίνεται διαπερατό και αρχίζει η ανάπτυξη του ιού, έτσι ώστε μπορεί να ανιχνευθεί το ιικό DNA και να παραχθεί και να απελευθερωθεί μολυσματικός ιός. Σε αυτή τη φάση ενεργού πολλαπλασιασμού παραμένει για μια μεταβαλλόμενη χρονική περίοδο. Ωστόσο, η συντριπτική πλειοψηφία των μολυσμένων ατόμων αναπτύσσει αποτελεσματική ανοσολογική απάντηση, που οδηγεί σε αρνητικοποίηση του ιικού DNA και στη συνέχιση της κλινικής βελτίωσης της νόσου. Η διατήρηση μιας διαρκούς ανοσίας εξαρτάται από μια αποτελεσματική αντίδραση των κυττάρων, κυρίως μέσω των πρωτεϊνών E2 και E6. Αυτή η ανοσολογική απάντηση υποστηρίζει την αντίστροφη εξέλιξη της βλάβης που συνοδεύεται από την παραγωγή εξουδετερωτικών αντισωμάτων κατά της κύριας καψιδιακής πρωτεΐνης L1 (Fernandes et al., 2013).

Μια μικρή μειοψηφία των μολυσμένων ατόμων, περίπου ανάμεσα στο 10% και το 20%, δεν καταφέρνει να εξαλείψει αποτελεσματικά τον ιό. Αυτοί οι ασθενείς παραμένουν θετικοί στην ανίχνευση του ιικού DNA και αντιμετωπίζουν επίμονη ενεργή λοίμωξη, και υπόκεινται σε υψηλού βαθμού προ-καρκινωμάτωσης αλλοιώσεις στον τράχηλο της μήτρας, όπως η ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του τραχήλου (CIN2/3) και ο επιθετικός διηθητικός καρκίνος (Dillner, 2019). Ο ιός HPV παραμένει αποκλειστικά εντός του επιθηλίου, όπου διατηρείται στα βασικά κύτταρα του επιθηλίου με έναν χαμηλό αριθμό αντιγράφων. Στη συνέχεια, γίνεται ενίσχυση του ιού μέσω πρώτου γύρου αντιγραφής του DNA σε περίπου 100 πυρήνες ανά κύτταρο. Ο ιός διατηρείται σε μια φάση σταθεροποίησης των πυρήνων, με ελάχιστη έκφραση του ιικού γονιδίου κατά τον πολλαπλασιασμό του επιθηλίου. Η έκφραση των ιικών γονιδίων φθάνει σε μέγιστα επίπεδα στα διαφοροποιούμενα μη ανανεωμένα κύτταρα του επιφανειακού επιθηλίου, και οι πρωτεΐνες που σχετίζονται με το ιικό καψίδιο συναρμολογούνται και τεμαχίζονται κυρίως στο επιφανειακό στρώμα των πλακοειδών κυττάρων (Fernandes et al., 2013). Αυτή η στρατηγική αντιγραφής που περιλαμβάνει αυστηρό έλεγχο της πρώιμης γονιδιακής έκφρασης εξασφαλίζει ότι στα διαιρούμενα κύτταρα δεν επιτρέπεται να αναπτυχθούν οι ισχυρές ογκογόνες ιδιότητες των πρωτεϊνών E6/E7. Ωστόσο, εάν η ιογενής λοίμωξη γίνει επίμονη, τότε αυξάνεται η πιθανότητα μοριακών ατυχημάτων που απορρυθμίζουν τον έλεγχο της έκφρασης του ογκογονιδίου E6/E7 στα μιτωτικά ενεργά κύτταρα και αρχίζει η νεοπλασματική εξέλιξη του HPV υψηλού κινδύνου (Graham, 2017).

Οι υψηλού κινδύνου HPV ιοί δύνανται να μολύνουν διαφορετικούς τύπους επιθηλιακών κυττάρων. Παρόλα αυτά η συχνότητα πρόκλησης καρκίνου είναι συχνότερη στον τράχηλο της μήτρας, συνηθέστερα στη ζώνη μετασχηματισμού του τραχήλου που εντοπίζεται οριακά μεταξύ του πλακώδους επιθηλίου του εκτοτραχήλου και του κιονοειδούς επιθηλίου του ενδοτραχήλου. Η παραγωγή των ιών βασίζεται στο ότι τα βασικά κύτταρα διατηρούν την ικανότητα διαφοροποίησής τους. Επίσης, τα βασικά κύτταρα είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στη μόλυνση. Επιπλέον, η παρουσία ορμονών, όπως τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη μπορεί να ωφελήσει όχι μόνο τη μόλυνση από τον HPV, αλλά και την εμφάνιση του καρκίνου (Fernandes et al., 2013; Graham, 2017).

Έχει αναφερθεί ότι στη βασική στιβάδα του τραχήλου της μήτρας υπάρχουν δύο τύποι κυττάρων. Ο πρώτος τύπος είναι τα κύτταρα ενίσχυσης διέλευσης (Transit Amplifying Cells, TAC), τα οποία ανήκουν στην κατηγορία των πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων και έχουν τη δυνατότητα να διαφοροποιούνται, αποτελώντας τελικά την πλειονότητα των κυττάρων στις ανώτερες στιβάδες. Η δεύτερη κατηγορία κυττάρων είναι τα βλαστικά κύτταρα, τα οποία έχουν απεριόριστη δυναμική πολλαπλασιασμού, αλλά διαιρούνται σπάνια προκειμένου να αναπληρώσουν το δημιουργούμενο κενό από τα κύτταρα TAC, λειτουργώντας ως εφεδρικά κύτταρα για τη μακροπρόθεσμη διατήρηση του ιστού (Ya-Chieh et al., 2014). Μόνο το ένα θυγατρικό κύτταρο μιας διαίρεσης των βλαστικών κυττάρων εξελίσσεται σε κύτταρο TAC, ενώ το άλλο παραμένει βλαστικό κύτταρο. Η λοίμωξη από τον ιό HPV δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητή και δεν έχει διευκρινιστεί σαφώς ποια κύτταρα της βασικής στιβάδας είναι ο στόχος της. Ενδεχομένως και οι δύο κατηγορίες κυττάρων, τα κύτταρα TAC και τα βλαστικά κύτταρα, να μπορούν να μολυνθούν. Σε αυτήν την περίπτωση, η μόλυνση των βλαστικών κυττάρων θα μπορούσε να οδηγήσει σε μακροχρόνια επίμονη μόλυνση, ενώ η μόλυνση των κυττάρων TAC θα μπορούσε να οδηγήσει σε πιο βραχυπρόθεσμες μολύνσεις, που ακολουθούνται από θεραπεία. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω έρευνες για να διαπιστωθεί ακριβώς ποια κυτταρική πληθυσμιακή στιβάδα παραμένει μολυσμένη και ποια είναι η ακριβής δυναμική της μόλυνσης από τον ιό HPV (Fernandes et al., 2013).

Οι μελέτες *in vitro* και *in vivo* έχουν αποκαλύψει ότι η κύρια καψιδιακή πρωτεΐνη L1 φαίνεται να είναι υπεύθυνη για την πρώτη αλληλεπίδραση με την κυτταρική επιφάνεια. Αυτό συμβαίνει επειδή η πρωτεΐνη L1 περιέχει τον κύριο καθοριστικό παράγοντα που απαιτείται για την αρχική προσκόλληση των ιικών σωματιδίων στον υποδοχέα της κυτταρικής επιφάνειας, που είναι οι πρωτεογλυκάνες θειικής ηπαράνης. Επιπλέον, η λαμινίνη-5 μπορεί επίσης να συμβάλει στη σύνδεση των ιικών καψιδίων με την εξωκυττάρια μήτρα στις επιθηλιακές κυτταρικές σειρές. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις είναι σημαντικές για την αρχική επικόλληση και είναι ένα κρίσιμο βήμα στην μόλυνση από τον ιό HPV (Horvath et al., 2010; Selinka et al., 2007).

In vivo, τα ιικά σωματίδια συνήθως προσκολλούνται με μεγάλη αποτελεσματικότητα σε περιοχές της βασικής μεμβράνης μόνο όταν αυτές έχουν υποστεί κάποιο μηχανικό ή χημικό τραύμα. Η καψιδιακή πρωτεΐνη L1 αλληλεπιδρά με τις πρωτεογλυκάνες θειικής ηπαράνης σε τμήματα της βασικής μεμβράνης που έχουν εκτεθεί ως αποτέλεσμα επιθηλιακού τραύματος. Στη συνέχεια, η L1 υφίσταται μια διαμορφωτική αλλαγή που απελευθερώνει το N-τελικό άκρο της δευτερεύουσας καψιδιακής πρωτεΐνης L2. Αυτό το N-τελικό άκρο της L2 μπορεί να διασπαστεί από ένα ενζύμο που ονομάζεται φουρίνη, ή από τις στενά συνδεδεμένες προπρωτεϊνικές κονβερτάσες 5 και 6. Αυτή η αλλαγή είναι απαραίτητη για τη συνέχιση της μόλυνσης από τον ιό HPV. (Selinka et al., 2007). Η πρωτεόλυση της L2 αποκαλύπτει μια προηγουμένως κρυμμένη επιφάνεια της L1, η οποία συνδέεται με έναν επιφανειακό υποδοχέα στα κερατινοκύτταρα που έχουν μεταναστεύσει πάνω από τη βασική μεμβράνη για να κλείσουν το τραύμα. Ο υποδοχέας αυτός δεν έχει ακόμη ταυτοποιηθεί με σαφήνεια, αλλά μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν την α-6 ιντεγκρίνη ως πιθανή επιλογή. Η διάσπαση της L2 μπορεί να απαιτείται επειδή η άθικτη επιφάνεια των επιθηλίων περιέχει μοτίβα που δεν δεσμεύουν καψίδια. Η προσκόλληση στη βασική μεμβράνη μπορεί να προάγει την αλληλεπίδραση με τα βασικά κερατινοκύτταρα που

έχουν βρεθεί πάνω από την εκτεθειμένη βασική μεμβράνη προκειμένου να επουλώσουν πληγές. Συνεπώς, αξίζει να αναφερθεί ότι το γεγονός αυτό καθιστά τους HPV τους μοναδικούς ιούς που ξεκινούν την μολυσματική διαδικασία από μια εξωκυττάρια θέση (Graham, 2017).

Τα ιικά σωματίδια εσωτερικεύονται μέσω του υποδοχέα της επιφάνειας των κερατινοκυττάρων και στη συνέχεια μεταφέρονται προς το κυτταρικό σώμα. Το πρώτο στάδιο της μόλυνσης είναι η εσωτερίκευση, η οποία συνήθως συμβαίνει 2-4 ώρες μετά τη σύνδεση με υποδοχέα στην επιφάνεια του κυττάρου. Το ματισμένο ιικό mRNA έχει ανιχνευθεί για πρώτη φορά στις 12 ώρες μετά τη μόλυνση και στα περισσότερα συστήματα δοκιμών η μόλυνση δεν ανιχνεύεται ισχυρά παρά μόνο τουλάχιστον 24 ώρες μετά τη δέσμευση του καψιδίου (Fernandes et al., 2013). Το εμπλεκόμενο μονοπάτι για την επίτευξη της εσωτερίκευσης και της ενδοκυτταρικής διακίνησης είναι προς το παρόν άγνωστο και χρειάζεται περαιτέρω έρευνα. Ωστόσο αυτές οι διαδικασίες συμβαίνουν αργά και ετεροχρόνως και απαιτούν μεγάλο χρονικό διάστημα. Η ενδοκυττάρωση με τη μεσολάβηση της κλαθρίνης έχει επισημανθεί ότι μοιάζει με την ενδοκυτταρική οδό για την πλειονότητα των τύπων HPV. Σύμφωνα με μια έρευνα, τα καψίδια μπορεί να εσωτερικευθούν μέσω ενός μονοπατιού που εμπερικλείει μικρές περιοχές πλούσιες σε τετρασπανίνη, μια κατηγορία διαμεμβρανικών πρωτεϊνών που συναντώνται σε όλους τους πολυκύτταρους ευκαρυωτικούς οργανισμούς (Fernandes et al., 2013).

Μετά την παρέλευση 8-12 ωρών από την πρόσδεση του ιού στην κυτταρική επιφάνεια ξεκινά η αποκόλληση. Σε αυτή παίζει σημαντικό ρόλο η πρωτεΐνη L2 ώστε να είναι εφικτή η διαφυγή από το ενδοσωμάτιο. Η μεταφορά του κυτταροπλάσματος κατά μήκος των μικροσωληνίσκων διαμεσολαβείται από πρωτεϊνικό σύμπλεγμα και έχει βρεθεί ότι η L2 αλληλεπιδρά με το δίκτυο των μικροσωληνίσκων μέσω της κινητήριας πρωτεΐνης dynein κατά την είσοδο του μολυσματικού υλικού. Μετά την είσοδο του ιικού γονιδιώματος του HPV στον πυρήνα του κύτταρου, τα σύμπλοκα του ιού εντοπίζονται κυρίως σε διακριτές περιοχές του πυρήνα, που είναι γνωστές ως σώματα ND10 ή ογκογόνες περιοχές προμυελωτικής λευχαιμίας. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η κυτταρική διαίρεση είναι απαραίτητη για την επιτυχή εγκατάσταση και έκφραση του ιικού γονιδιώματος στον πυρήνα. Αυτό σημαίνει ότι τα κύτταρα που διαιρούνται είναι περισσότερο ευάλωτα στην μόλυνση από τον ιό HPV, καθώς η διαδικασία της κυτταρικής διαίρεσης δημιουργεί κατάλληλες συνθήκες για την επικοινωνία και αλληλεπίδραση του ιού με τον πυρήνα του κυττάρου (Fernandes et al., 2013).

Παραγωγικός κύκλος ζωής του ιού

Ο κύκλος ζωής του ιού HPV ξεκινά με τη μόλυνση των βλαστικών κυττάρων στη βάση του επιθηλίου. Μόλις εισέλθει στα κύτταρα, ο ιός απαιτεί την έκφραση των γονιδίων E1 και E2 για να διατηρήσει έναν χαμηλό αριθμό αντιγράφων του γονιδιώματος. Οι πρωτεΐνες E1 και E2 συνδέονται με το ιικό γονίδιο για αντιγραφή και αλληλοεπιδρούν με κυτταρικές DNA-πολυμεράσες και άλλες πρωτεΐνες που είναι χρήσιμες για τη διαδικασία της αντιγραφής (Doorbar et al., 2012). Στην υπερβασική στιβάδα, η έκφραση των γονιδίων E1, E2, E5, E6 και E7 συνεργεί στη συντήρηση του ιικού γονιδιώματος και υποστηρίζει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, αυξάνοντας τον αριθμό των κυττάρων που έχουν μολυνθεί από τον ιό HPV στο επιθήλιο. Στα περισσότερα διαφοροποιημένα κύτταρα της ίδιας στιβάδας επιθηλίου, ενεργοποιείται

ο εξαρτώμενος από τη διαφοροποίηση υποκινητής και διατηρείται η γονιδιακή έκφραση των E1, E2, E6 και E7 (Graham, 2017). Επιπλέον, παρατηρείται ενεργοποίηση της έκφρασης του γονιδίου E4, το προϊόν του οποίου εντείνει την αντιγραφή του ιικού γονιδιώματος, αυξάνοντας σημαντικά τον αριθμό των αντιγράφων που αντιστοιχούν ανά κύτταρο, ενώ ταυτοχρόνως παρατηρείται και έκφραση των γονιδίων που κωδικοποιούν για τις πρωτεΐνες του ιικού καψιδίου, L1 και L2 (Doorbar, 2013). Στην κοκκώδη στιβάδα, οι πρωτεΐνες L1 και L2, που αποτελούν την κύρια και την βοηθητική πρωτεΐνη του ιικού καψιδίου αντίστοιχα, μαζεύονται προκειμένου να γίνει συναρμολόγηση του ιικού καψιδίου και σχηματισμός νέων ιών. Αυτοί οι ιοί φθάνουν στην ακανθώδη στιβάδα του επιθηλίου και τελικά απελευθερώνονται. Για την καλύτερη κατανόηση του κύκλου ζωής του HPV, οι Bodily και Laimins (Bodily & Laimins, 2011) χώρισαν τη διαδικασία της λοίμωξης σε δύο στάδια: μια φάση συντήρησης και μια φάση που εξαρτάται από τη διαφοροποίηση (Fernandes et al., 2013).

Φάση συντήρησης σε αδιαφοροποίητα κύτταρα

Οι ιοί του HPV μολύνουν τα κύτταρα της βασικής επιθηλιακής στιβάδας που εκτίθενται μέσω μικρολεμφαδενίσεων. Το καψίδιο του ιού συνδέεται αρχικά με τη βασική κυτταρική στιβάδα και η μόλυνση λαμβάνει χώρα όταν τα ενεργοποιημένα κερατινοκύτταρα μετακινούνται μέσα στο τραύμα στις ανώτερες στιβάδες του επιθηλίου. Τα γονιδιώματα του HPV πολλαπλασιάζονται στον πυρήνα της βασικής κυτταρικής στιβάδας, όπου η ιική αντιγραφή θεωρείται μη παραγωγική και ο ιός εγκαθίσταται ως ένα επικόμβιο χαμηλού αριθμού αντιγράφων χρησιμοποιώντας τον μηχανισμό αντιγραφής του DNA του ξενιστή. Ως αποτέλεσμα, η έκφραση των ιικών πρωτεϊνών παραμένει σε χαμηλά επίπεδα στα αδιαφοροποίητα κύτταρα, βοηθώντας ουσιαστικά τον ιό να αποφύγει την ανοσολογική απόκριση (Doorbar et al., 2012; Graham, 2017).

Σημαντικές προϋποθέσεις για να ξεκινήσει ή να συνεχιστεί ο ιικός κύκλος είναι να διατηρηθεί το ιικό γονιδίωμα ως επίσωμα στη βασική κυτταρική στιβάδα και να συνεχιστεί η έκφραση των E6, E7, E1 και E2. Μετά από αυτή τη φάση εγκατάστασης, το ιικό DNA αντιγράφεται συντονισμένα με τα χρωμοσώματα του κυττάρου-ξενιστή και τα γονιδιώματα του ιού διανέμονται στα θυγατρικά κύτταρα. Στα διαφοροποιημένα κερατινοκύτταρα των υπερβασικών στρωμάτων του επιθηλίου, ο ιός HPV περνά σε έναν κυκλικό τρόπο αντιγραφής του DNA. Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης, το ιικό γονίδιο αντιγράφεται σε υψηλό αριθμό αντιγράφων, ενώ παράλληλα γίνεται σύνθεση των πρωτεϊνών του καψιδίου (Fernandes et al., 2013).

Η αντιγραφή του ιού ξεκινά χάρις στην αλληλεπίδραση των παραγόντων του κυττάρου-ξενιστή με την περιοχή LCR του ιικού γονιδιώματος. Ως επακόλουθο, αρχίζει η μεταγραφή των πρώιμων γονιδίων, όπως των E6 και E7. Τα προϊόντα αυτών των ιικών γονιδίων προάγουν τη δυσλειτουργία του κυτταρικού κύκλου, ανατρέποντας τα μονοπάτια ρύθμισης της κυτταρικής ανάπτυξης και τροποποιώντας το κυτταρικό περιβάλλον προκειμένου να διευκολυνθεί η ιική αντιγραφή σε ένα κύτταρο που έχει διαφοροποιηθεί τελείως και έχει εξέλθει από τον κυτταρικό κύκλο (Fernandes et al., 2013).

Φάση εξαρτώμενη από τη διαφοροποίηση

Κατά τη διάρκεια της προηγούμενης φάσης, οι πρωτεΐνες του HPV εκφράζονται ελάχιστα. Όταν όμως τα μολυσμένα κύτταρα εγκαταλείπουν τη βασική στιβάδα, ξεκινούν να διαφοροποιούνται ταχύτατα και οι πρωτεΐνες του ιού συντίθενται σε υψηλά επίπεδα. Το γεγονός ότι η σύνθεση των ιικών πρωτεϊνών περιορίζεται μόνο σε υψηλά διαφοροποιημένα κύτταρα λειτουργεί αποτρεπτικά ενάντια στην έκφραση αντιγόνων σε θέσεις λιγότερο ευαίσθητες στην ανοσολογική απάντηση του ξενιστή (Fernandes et al., 2013; Hong & Laimins, 2013).

Αυτή η διαμερισματοποίηση της γονιδιακής έκφρασης από τους HPV αποτελεί μια αξιόλογη στρατηγική για τη διατήρηση της μακροχρόνιας μόλυνσης, αλλά από την άλλη πλευρά δημιουργεί και ορισμένα προβλήματα για τον ιό. Για την επίλυση αυτών, ο ιός αναγκάζει το κύτταρο να παραμείνει ενεργό στον κυτταρικό κύκλο, επιτρέποντας τον παραγωγικό πολλαπλασιασμό σε διαφοροποιούμενα κύτταρα. Η ιική πρωτεΐνη E7 είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση της ικανότητας αντιγραφής σε διαφοροποιημένα κύτταρα και αυτό επιτυγχάνεται εν μέρει με την αδρανοποίηση των μελών της οικογένειας του ρετινοβλαστώματος (pRB) (Pal & Kundu, 2020). Η ενεργοποίηση του όψιμου ιικού υποκινητή ως απάντηση στη διαφοροποίηση του κυττάρου-ξενιστή συμβαίνει κοντά στην ακανθώδη επιθηλιακή στιβάδα και είναι υπεύθυνη για τα υψηλά επίπεδα έκφρασης της ιικής πρωτεΐνης. Ως αποτέλεσμα, ο αριθμός αντιγράφων του ιού ενισχύεται από 50-200 αντίγραφα σε αρκετές χιλιάδες αντίγραφα ανά κύτταρο. Αυτή η στρατηγική του HPV ελαττώνει την έκφραση των πρωτεϊνών στα αδιαφοροποίητα κύτταρα και απλώς ενισχύει την έκφραση των πρωτεϊνών τους, ειδικά αυτών του ιικού καψιδίου. Στα περισσότερα διαφοροποιημένα κύτταρα, η στρατηγική αντιγραφής λειτουργεί ως ένας μηχανισμός για να επιτευχθεί η διαφυγή από την ανοσολογική απόκριση (Porter & Marra, 2022).

Οι ιικές πρωτεΐνες E1, E4 και E5 συμβάλλουν στην ενεργοποίηση των όψιμων ιικών λειτουργιών κατά τη διαφοροποίηση. Η μεταγραφή των γονιδίων E6 και E7 ρυθμίζεται από την ορμόνη E2, η οποία επηρεάζει την απελευθέρωση των πρωτεϊνών p53 και pRB, προωθώντας έτσι τη διαφοροποίηση των κυττάρων-ξενιστών. Στη συνέχεια, ο ιός ενεργοποιεί τα γονίδια L1 και L2, συναρμολογεί στον πυρήνα και απελευθερώνει τα πλήρη ιικά σωματίδια μέσω της αποβολής των αγκαθωτών στρωμάτων του επιθηλίου. Αυτά αποβάλλονται σε ένα περιβάλλον με αποσαθρωμένα κύτταρα, χωρίς φλεγμονή, προσφέροντας έτσι έναν περαιτέρω μηχανισμό για την εμμονή του ιού. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η απουσία φλεγμονής εμποδίζει την κινητοποίηση και ενεργοποίηση των κυττάρων Langerhans (LCs) στο σημείο της λοίμωξης, που θα μπορούσαν να εξαλείψουν τα μολυσμένα κύτταρα. Αυτή η λειτουργία είναι πιθανότατα αυξημένη στους τύπους HPV υψηλού κινδύνου, ειδικά στον τύπο 16, λόγω της ικανότητας των πρωτεϊνών E6 και E7 να συνδεθούν με κυτταρικές πρωτεΐνες που ελέγχουν τον κυτταρικό κύκλο, προκαλώντας γονιδιακή αστάθεια και διευκολύνοντας την επίμονη παραμονή του ιού. (Pal & Kundu, 2020).

Αναφέρονται επίσης παρατηρήσεις σχετικά με τη διάρκεια της λοίμωξης από τον ιό HPV. Υπάρχει η παρατήρηση ότι οι περισσότερες γυναίκες που έχουν μολυνθεί από έναν συγκεκριμένο τύπο HPV δεν θα καθαρίσουν από μόνες τους αυτόν τον ίδιο τύπο μετά από 6-12 μήνες. Οι λεπτομέρειες σχετικά με τη διάρκεια της λοίμωξης μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με τον τύπο HPV, μερικές μελέτες δείχνουν παρόμοια διάρκεια, ενώ άλλες αποκαλύπτουν πιο μακροχρόνια λοίμωξη για τους τύπους υψηλού κινδύνου (Fernandes et al., 2013). Ο ιός HPV 16 συγκεκριμένα φαίνεται να έχει

μεγαλύτερο χρόνο κάθαρσης και είναι πιο πιθανό να παραμείνει στον οργανισμό επίμονα σε σύγκριση με άλλους τύπους HPV. Αυτό οφείλεται πιθανώς στη μεγαλύτερη ανταλλαγή πληροφοριών μεταξύ των πρωτεϊνών E6 και E7 του ιού με κυτταρικές πρωτεΐνες που ελέγχουν τον κυτταρικό κύκλο, με αποτέλεσμα την γονιδιακή αστάθεια και την διευκόλυνση της παραμονής του ιού HPV εντός του οργανισμού (Pal & Kundu, 2020).

Φυσιολογικός ανοσολογικός έλεγχος της λοίμωξης από HPV

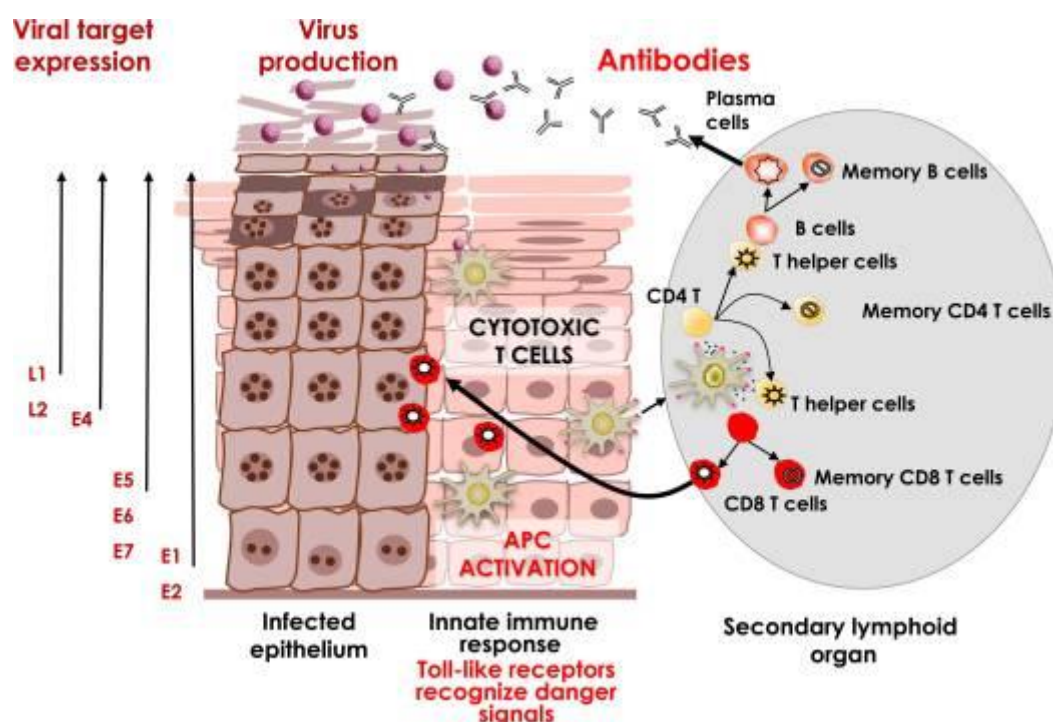
Ο κύκλος ζωής του HPV σχετίζεται με φυσιολογικές διαδικασίες απολέπισης, δεν προκαλεί θάνατο του κυττάρου ξενιστή και δεν έχει ιαιμία και τα μολυσματικά σωματίδια του ιού αποβάλλονται από τις βλεννογόνες επιφάνειες. Ο ανοσολογικός έλεγχος μιας λοίμωξης είναι αποτέλεσμα συνεργασίας μεταξύ των μη ειδικών/ έμφυτων και των προσαρμοστικών/ επίκτητων μηχανισμών άμυνας που παρέχονται από ειδικά αντισώματα και κυτταρικούς φορείς δράσης, όπως τα T-κύτταρα). Το δεύτερο σύστημα δρα μόνο εάν δεχθεί τα σωστά μηνύματα από το πρώτο (Stern et al., 2012).

Αφού το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα ανιχνεύσει τη βλάβη, ενεργοποιεί άμεσους μη ειδικούς δρώντες παράγοντες μέσω της έκκρισης ιντερφερόνων. Προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και χημειοκίνες εκκρίνονται και είναι υπεύθυνες για την ενεργοποίηση των τοπικών αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων Langerhans, την επεξεργασία του ιικού αντιγόνου-στόχου και τη μετανάστευση στους τοπικούς λεμφαδένες. Στη συνέχεια, πραγματοποιείται ενεργοποίηση της προσαρμοστικής ανοσίας και δημιουργία ειδικής ανοσίας τύπου CD4⁺ T-βοηθητικών-1 κυττάρων που υποστηρίζει την ανάπτυξη κυτταροτοξικών CD8⁺ T-κυττάρων και T-μνήμης κατά των ιικών πρωτεϊνών E2, E6 και E7. Η κυτταροδιαμεσολαβούμενη ανοσία πιστεύεται ότι είναι σημαντική έτσι ώστε να καθαριστεί ο ιός από τα βασικά επιθηλιακά κύτταρα. Τα T-βοηθητικά κύτταρα υποστηρίζουν επίσης τη βέλτιστη ενεργοποίηση των B-λεμφοκυττάρων που εκκρίνουν ειδικά αντισώματα εξουδετέρωσης του τύπου καψιδίου του HPV (Stern et al., 2012). Παρατηρήσεις που καταγράφηκαν αναφορικά με το θέμα αφορούν την ικανότητα των μακράς-διάρκειας πλασματοκυττάρων να παράγουν υψηλά επίπεδα αντισωμάτων, τα οποία μπορούν να λειτουργήσουν ως προστατευτικό μέτρο έναντι μελλοντικής λοίμωξης. Η προστασία αυτή μπορεί να επιτευχθεί είτε μέσω της μετάγγισης των αντισωμάτων στις βλεννογόνους εκκρίσεις, είτε μέσω της έκκρισης των αντισωμάτων στον ορό του αίματος. Παράλληλα, τα ειδικά T-κύτταρα που αντιδρούν στα πρώιμα αντιγόνα του ιού HPV παίζουν κρίσιμο ρόλο στην εξάλειψη της λοίμωξης και παρέχουν προστασία κατά ασθενειών που σχετίζονται με τον ιό HPV. Σε προστατευμένα άτομα, παρατηρήθηκε η παρουσία ειδικών T-κυττάρων CD4⁺ T-βοηθητικού τύπου 1 (Th1) και τύπου 2 (Th2), καθώς και CD8⁺ κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων (CTLs) που αντιδρούν σε πρώιμα και όψιμα αντιγόνα που σχετίζονται με τον ιό HPV 16 (Van Der Burg et al., 2007).

Αλλοιώσεις που προκαλούνται από τον HPV και χειροτερεύουν εμφανίζονται συχνότερα σε ασθενείς στους οποίους παρατηρείται το εξής φαινόμενο: τα CD4⁺ και κυτταροτοξικά CD8⁺ T-κύτταρα υπερτερούν αριθμητικά των CD25⁺ ρυθμιστικών T-κυττάρων και όχι από μακροφάγα. Αυτή η χειροτέρευση των αλλοιώσεων σχετίζεται επίσης με την παρουσία περιφερειακών CD4⁺ και CD8⁺ T-λεμφοκυττάρων που είναι ειδικά για τα πρώιμα αντιγόνα του HPV. Επιπλέον, η παρουσία κυκλοφορούντων ειδικών για τον HPV CD4⁺ T-κυττάρων σχετίζεται με ισχυρότερη διήθηση T-κυττάρων

και ευνοϊκή κλινική έκβαση σε προκαρκινικές αλλοιώσεις από HPV και καρκίνο μετά από θεραπεία (Stern & Einstein, 2012).

Όλοι οι μηχανισμοί και η πορεία τους που περιγράφηκαν παραπάνω απεικονίζονται στην Εικόνα 6.



Εικόνα 4: Περίπτωση ανοσολογικού έλεγχου της λοίμωξης από τον HPV που συμβαίνει φυσιολογικά. APC: αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο (Antigen-presenting cell) (Stern & Einstein, 2012).

Η περίπτωση της απώλειας ανοσολογικού ελέγχου και διαφυγής στη νεοπλασία.

Η ενσωμάτωση του ιού στο κυτταρικό γονιδίωμα του ξενιστή εμποδίζει τον κυτταρικό κύκλο, ενθαρρύνει την αποφυγή της απόπτωσης και δημιουργεί την ευκαιρία για την απόκτηση μεταλλάξεων που μπορεί να προσφέρουν πρόσθετα μέσα για τη διαφυγή από τον ανοσολογικό έλεγχο. Η ύπαρξη πολύπλοκης ισορροπίας μεταξύ του ανοσοποιητικού συστήματος και των ιικών μηχανισμών αποφυγής του επηρεάζει την επιμονή του HPV και την πιθανότητα εξέλιξης ή υποτροπής της νόσου (Stern et al., 2012).

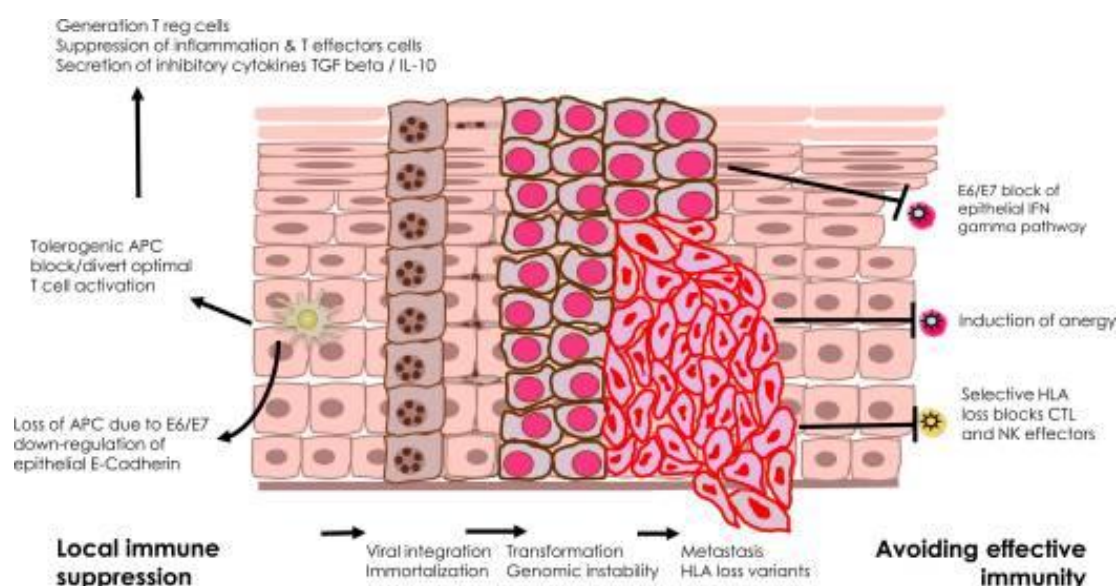
Αρχικά, και με τη μεσολάβηση του ιού, καταστέλλεται η έμφυτη ανοσία. Πιο συγκεκριμένα, η ιική προστασία αποδίδεται στη μεσολάβηση των E6 και E7 έναντι των ιντερφερόνων που έχει ως αποτέλεσμα την ακατάλληλη ή την μείωση της ενεργοποίησης των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων. Η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος στρέφεται προς την απόκριση των T-βοηθητικών-2 κυττάρων με ισορροπία κυτταροκινών που υποστηρίζει τη διαφοροποίηση και το 'σκανάρισμα' των T- και άλλων ρυθμιστικών κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, τα οποία περιορίζουν τους θεραπευτικούς μηχανισμούς δράσης των τελεστών T- κυττάρων είτε άμεσα είτε μέσω της παραγωγής κυτταροκινών όπως η IL-10 και ο TGF beta. Η εμφάνιση υψηλού βαθμού βλαβών/καρκινώματος είναι άμεση εξαρτώμενη με την πτώση της τοπικής συγκέντρωσης IFN γ και, από την άλλη, αύξηση της συγκέντρωσης IL-10. Το 'σκανάρισμα' του όγκου από CD4⁺ και CD8⁺ T-κύτταρα μπορεί να στερείται κυτταροτοξικότητας και/ή να εκφράζει συν-ανασταλτικά μόρια

Αυξημένος αριθμός ρυθμιστικών T-κυττάρων (Tregs) και ανοσοκατασταλτικών μυελοειδών κυττάρων ανιχνεύεται σε όγκους HPV (Rafael et al., 2022). Τα Tregs πιθανόν να ελκύονται στο σημείο από την παραγόμενη από τον όγκο πρωτεΐνη CXCL12. Αντίστοιχα, τα μυελοειδή κύτταρα ελκύονται από την πρωτεΐνη CCL2, με αποτέλεσμα να μετατραπούν τελικά σε ανοσοκατασταλτικά υπό την επίδραση άλλων παραγόμενων από τον πρωτεϊνών-μεσολαβητών, όπως η IL-6 και η προσταγλανδίνη E2. Παρόμοια διαδικασία λαμβάνει χώρα στους λεμφαδένες που έχουν προσβληθεί από όγκο (Jaafar et al., 2009; Stern & Einstein, 2012).

Η αναλογία μεταξύ των CD8⁺ T κυττάρων που διηθούνται από τον όγκο και των Foxp3⁺ Tregs φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα στο καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας (Scott et al., 2009). Η ισορροπία της τοπικής ανοσολογικής διήθησης στην επίμονη λοίμωξη και η χρόνια διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος με ιικά αντιγόνα μπορεί να απενεργοποιήσει τις ελεγκτικές αποκρίσεις. Σε αυτή την περίπτωση, οι ασθενείς επιδεικνύουν είτε έλλειψη είτε ασθενή αντιδραστικότητα των ειδικών για το πρώιμο αντιγόνο HPV T κυττάρων στο αίμα τους και η απάντηση συχνά δεν σχετίζεται με την παραγωγή Th1 ή Th2 κυτταροκινών. Τα ειδικά για τον HPV T-κύτταρα ανιχνεύονται σε ορισμένες προκαρκινικές αλλοιώσεις, στο ένα τρίτο των λεμφοκυττάρων που 'σκανάρουν' τον όγκο και στην πλειονότητα των μεταστατικών λεμφαδένων. Απομονωμένα CD4⁺ Tregs, ειδικά για τον HPV, παρήγαγαν IL-10 και ήταν ιδιαίτερα ικανά να αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό και την παραγωγή κυτταροκινών (IFN γ και IL-2) των ενεργοποιημένων πρώιμων CD4⁺ T κυττάρων, των Th1 κυττάρων και των κυτταροτοξικών T- κυττάρων.

Συχνά μεταλλακτικά γεγονότα στη νεοπλασία περιλαμβάνουν απώλεια έκφρασης του HLA που καθιστά τα καρκινικά κύτταρα άορατα για τα κυτταροτοξικά T-κύτταρα που περιορίζονται από συγκεκριμένα αλληλόμορφα γονίδια, αλλά εξακολουθούν να είναι ανθεκτικά στα κύτταρα NK (natural killer-cells) (Gooden et al., 2011).

Για καλύτερη κατανόηση των παραπάνω, δείτε την Εικόνα 7.



Εικόνα 5: Απεικόνιση της απώλειας του ανοσολογικού ελέγχου και διαφυγής στην νεοπλασία που σχετίζεται με τον HPV. APC: αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο (Antigen-presenting cell), CTL: κυτταροτοξικό T λεμφοκύτταρο (Cytotoxic T lymphocyte), HLA: ανθρώπινο λευκοκυτταρικό αντιγόνο (Human leukocyte antigen), IFN:

ιντερφερόνη (Interferon), IL-10: ιντερλευκίνη 10 (Interleukin 10), T reg: ρυθμιστικό T κύτταρο (Regulatory T cell), TGF: μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας (Transforming growth factor) (Stern & Einstein, 2012)

1.2. Επιδημιολογία.

Παγκόσμια

Η λοίμωξη από τον ιό HPV έχει φτάσει υψηλά επίπεδα σε όλο τον κόσμο, ειδικά στο γυναικείο φύλο, στο οποίο απαρτίζει τον κύριο λόγο εμφάνισης καρκίνου. Το γεγονός αυτό καθιστά τον ιό HPV μεγάλο κίνδυνο για τη δημόσια υγεία. Με περίπου 291 εκατομμύρια θετικές στον HPV γυναίκες παγκοσμίως το 2007 (Hidalgo San Jose et al., 2020), η λοίμωξη από τον HPV παραμένει μία από τις πιο συχνές ιογενείς λοιμώξεις στον κόσμο.

Τα επίπεδα μόλυνσης από HPV εμφανίζονται υψηλότερα στις αναπτυσσόμενες χώρες. Οι συνδυασμένες μελέτες σε κυτταρολογικά υγιείς γυναίκες διαπίστωσαν ότι συγκεκριμένα η Υποσαχάρια Αφρική (24,0%), η Ανατολική Αφρική (33,6%) και η Λατινική Αμερική (33,6%), είχαν υψηλότερο επιπολασμό HPV από τον υπόλοιπο κόσμο (Bruni et al., 2010; Kombe et al., 2021; Sabatini & Chiocca, 2019). Σύμφωνα με άλλες μελέτες, στην Ασία εντοπίζεται ο υψηλότερος επιπολασμός του HPV στις γυναίκες. Σχεδόν το ήμισυ των γυναικών στις Κεντρικές και Νότιες Ασιατικές χώρες (57,7% και 44,4% αντίστοιχα) είναι φορείς του ιού. Στη Νότια και Ανατολική Αφρική, το 42,2% και το 32,3% των γυναικών αντίστοιχα είναι φορείς του HPV. Ως εκ τούτου, οι αναπτυσσόμενες χώρες έχουν υψηλότερο ποσοστό μόλυνσης από το HPV (42,2%) σε σύγκριση με τις ανεπτυγμένες χώρες (22,6%). Παρόλα αυτά, ο επιπολασμός είναι χαμηλός στη Βόρεια Αφρική (9,2%) και τη Δυτική Ασία (2,2%) (Aimagambetova et al., 2022; C. K. Chan et al., 2019). Οι μελέτες έχουν δείξει ότι ο επιπολασμός του HPV παρουσιάζει τάσεις που σχετίζονται με την ηλικία. Συγκεκριμένα, παρατηρείται υψηλότερη επιδημία σε έφηβα κορίτσια και γυναίκες κάτω των 25 ετών. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί μια μείωση της επιπολασμού του HPV σε ενήλικες γυναίκες άνω των 45 ετών, ιδίως σε περιοχές όπως η Αφρική και η Κεντρική και Νότια Αμερική. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε παράγοντες όπως η φυσιολογική εκκαθάριση του ιού με την πάροδο του χρόνου ή η ανάπτυξη ανοσίας κατά του ιού (Bruni et al., 2010; de Sanjosé et al., 2007; Forman et al., 2012).

Η επικράτηση της λοίμωξης από τον ιό HPV στους άνδρες ποικίλλει παγκοσμίως, με ποσοστά που κυμαίνονται από 3,5% έως 45%. Αντίστοιχα, οι γυναίκες έχουν ποσοστό επικράτησης από 2% έως 44%. Μια μελέτη στην Αυστραλία έδειξε ότι το 4,0% των ανδρών και το 4,4% των γυναικών ηλικίας 16-59 ετών είχαν ιστορικό κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων (Grulich et al., 2003). Μια άλλη μελέτη που περιλάμβανε 4065 υγιείς άνδρες από διάφορες περιοχές του κόσμου (Ευρώπη, Αμερική, Ασία, Αφρική) έδειξε ότι το 9,0% εξ αυτών είχε λοίμωξη από HPV. Ακόμα, αρκετές έρευνες συνηγορούν στο ότι οι ομοφυλόφιλοι άνδρες και οι άνδρες με HIV έχουν υψηλότερο κίνδυνο λοίμωξης του πρωκτού σε σύγκριση με τους ετεροφυλόφιλους άνδρες. Το ποσοστό επίπτωσης της λοίμωξης από τον HPV σε αυτές τις ομάδες μπορεί να φτάσει το 90%, ενώ για τους ετεροφυλόφιλους άνδρες ο κίνδυνος λοίμωξης είναι ανάλογος του αριθμού των σεξουαλικών συντρόφων κατά τη διάρκεια της ζωής (Colpani et al., 2020; Hao et al., 2020; Kombe et al., 2021). Το ποσοστό της

λοίμωξης από τον ιό HPV σε άνδρες παρουσιάζει μια μικρή διακύμανση με την ηλικία και παραμένει υψηλό τόσο σε νεαρή όσο και σε ηλικιωμένη ηλικία. Από άποψη γεωγραφικής κατανομής, οι άνδρες στην Αφρική και την Ασία έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να προσβληθούν από τον ιό HPV σε σύγκριση με τις γυναίκες (Chan et al., 2019; Kombe et al., 2021).

Παρακάτω εξετάζεται η περίπτωση της Ευρώπης, της Ελλάδας και των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής (ΗΠΑ) ξεχωριστά.

Ευρώπη

Η Ευρώπη συνολικά παρουσιάζει χαμηλό επιπολασμό και ιδιαίτερα η δυτική Ευρώπη (3,7%). Συγκριτικά και με άλλες περιοχές παγκοσμίως, οι οποίες αναφέρθηκαν νωρίτερα, ο επιπολασμός κρίνεται μέτριος στην Ανατολική Ευρώπη (21,4%) (Aimagambetova et al., 2022).

Στην Ευρώπη ο εκτιμώμενος επιπολασμός του HPV στις γυναίκες είναι περίπου 12%, ποσοστό που κυμαίνεται όμως γύρω στο 20-40% για γυναίκες κάτω των 25 ετών. Παράλληλα, ο HPV υψηλού κινδύνου τύπου 16 ανιχνεύεται συχνότερα (Florescu et al., 2018). Σύμφωνα όμως με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Καρκίνου (European Cancer Organisation, ECO) και τα αποτελέσματα διαφόρων ερευνών που συγκέντρωσε, σε ορισμένες από τις ευρωπαϊκές χώρες, ο επιπολασμός της λοίμωξης από HPV υψηλού κινδύνου είναι ανώτερος του 15% στις γυναίκες (Peter Baker et al., 2020). Αν εξετάσουμε κάποιες παλιότερες έρευνες, στη Σουηδία, σε παλαιότερη μελέτη που περιλάμβανε 539 γυναίκες ηλικίας από 19 έως 25 ετών με φυσιολογικά και παθολογικά κυτταρολογικά ευρήματα, ο επιπολασμός της λοίμωξης από HPV ήταν 20,3% με ποσοστό νέων λοιμώξεων 17,3% (Evander et al., 1992). Σε νεότερη μελέτη που πραγματοποιήθηκε με τη συμμετοχή 6123 γυναικών ηλικίας από 32 έως 38, στο 6,8% ανιχνεύτηκε λοίμωξη από υψηλή κινδύνου τύπους του ιού. Από αυτούς ο HPV 16 ήταν ο πιο κοινός τύπος και ανιχνεύτηκε στο 2,1%. Ακολούθησε ο HPV 31 με ποσοστό 1,1% (Forslund et al., 2002). Μια άλλη γερμανική μελέτη, η οποία περιλάμβανε περίπου 1700 γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, βρήκε ότι ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης ήταν 22,3% ανεξάρτητα του τύπου του ιού και για όλες τις ηλικίες του δείγματος. Το υψηλότερο ποσοστό ανιχνεύθηκε στην ηλικιακή ομάδα των 20 έως 22 ετών όπου έφτασε το 28,3% (Iftner et al., 2010). Αντίθετα, χαρακτηριστική είναι η περίπτωση της Ιταλίας για τις χώρες της νότιας Ευρώπης καθώς σε μελέτη η οποία περιελάμβανε 1013 γυναίκες ηλικίας από 25 έως 70, με ή χωρίς κυτταρολογικά ευρήματα, ο επιπολασμός βρέθηκε 8,8%. Το 7,1% των ανιχνευμένων τύπων ανήκαν στους υψηλού κινδύνου (Ronco et al., 2005).

Μια μελέτη για τους ογκογόνους τύπους HPV στους άνδρες διαπίστωσε ποσοστό επιπολασμού 12%. Ειδικότερα όμως στους άνδρες που έχουν σεξουαλικές επαφές με άνδρες, το ποσοστό επιπολασμού των τύπων HPV 16 ή 18 μπορεί να φτάσει και επίπεδα γύρω στο 20%. Ειδικά η λοίμωξη από HPV υψηλού κινδύνου στο στόμα έχει βρεθεί ότι είναι πολύ πιο διαδεδομένη στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες (Baker et al., 2020).

Σύμφωνα με τα ίδια στοιχεία από τον ECO, στην ήπειρό μας περίπου το 2,5% των καρκίνων με τον HPV. Τότε υπολογίζεται ότι περίπου 67.500 περιπτώσεις καρκίνου σε σύνολο 2,7 εκατομμυρίων στα 27 κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης οφείλονταν στον HPV το 2020. Πιο συγκεκριμένες μελέτες έχουν εκτιμήσει ότι ο HPV

ευθύνεται για περίπου 53.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου ετησίως σε 31 ευρωπαϊκές χώρες. Περίπου το 20% των περιπτώσεων εμφανίζεται στους άνδρες, με πιο πρόσφατα ευρήματα να συνηγορούν στο ότι ίσως αυτό το ποσοστό να φτάνει και το 30%. Τα τελευταία χρόνια, έχει σημειωθεί σημαντική αύξηση της επίπτωσης των καρκίνων του στοματοφάρυγγα, που προκαλούνται κυρίως από τον HPV τύπου 16, ιδίως στους άνδρες (Baker et al., 2020).

Σε έκθεση που δημοσίευσε το 2023 το Κέντρο Πληροφόρησης για τον HPV (HPV Information Centre), υπολογίστηκε το σταθμισμένο κατά ηλικία ποσοστό επίπτωσης των περιπτώσεων CC που αποδίδονται στον HPV ανά ευρωπαϊκή χώρα (εκτιμήσεις για το 2020). Οι πρώτες χώρες στη λίστα ήταν το Μαυροβούνιο (26.2%), η Ρουμανία (22.6%), η Σερβία και η Λιθουανία (18.7%) και η Εσθονία (18.4%). Τελευταίες στην λίστα ήταν η Ελβετία (3.4%), η Μάλτα (3.7%), το Λουξεμβούργο και η Αυστρία (5.4%) και η Ισπανία (5.6%) (HPV Information Centre, 2023).

Προς το παρόν, δυστυχώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τον συνολικό αριθμό των θανάτων από καρκίνο στην Ευρώπη που αποδίδονται ειδικά στον HPV. Αξίζει παρόλα αυτά, να κοιτάξουμε τα υπάρχοντα στοιχεία που αφορούν συγκεκριμένα τον CC. Έτσι, το 2018, στην Ευρώπη σημειώθηκαν περίπου 26.000 θάνατοι που αποδίδονται εξαιτίας CC. Εξ αυτών οι περίπου 16.000 σημειώθηκαν στην Κεντρική-Ανατολική Ευρώπη, οι 2.100 στη Βόρεια Ευρώπη, οι 3.500 στη Νότια Ευρώπη και οι 4.250 στη Δυτική Ευρώπη. Τα δεδομένα αυτά, δείχνουν ότι το ποσοστό θνησιμότητας ήταν σχεδόν τριπλάσιο, στην Κεντρική-Ανατολική Ευρώπη συγκριτικά με τις υπόλοιπες περιοχές (Baker et al., 2020).

Ελλάδα

Όσον αφορά τη χώρα μας υπάρχει εκτίμηση ότι η επίπτωση της λοίμωξης από τον ιό HPV αυξάνεται συνεχώς. Σε μια από τις πρώτες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν ποτέ, σε δείγμα 1300 γυναικών της βόρειας Ελλάδας επιπολασμός ήταν 2,5%, Ποσοστό ιδιαίτερα χαμηλό και από τα χαμηλότερα που έχουν ποτέ βρεθεί παγκοσμίως (Agorastos et al., 2004). Σε ελληνική μελέτη το 2009, στα πλαίσια του προγράμματος «Λυσιστράτη» για την πρόληψη του CC, 295 από τις 5107 γυναίκες του συμμετείχαν ανιχνεύθηκαν θετικές στον ιό, με την πλειοψηφία αυτών να βρίσκονταν ηλικιακά μεταξύ 20 και 29 ετών. Όπως στις περισσότερες μελέτες ο πιο κοινός τύπος ήταν ο HPV 16 και ακολουθούσαν οι 31, 35, 53 και άλλοι τύποι (Agorastos et al., 2009). Παρόμοια αποτελέσματα ανιχνεύθηκαν μετά από λίγα χρόνια σε έρευνα του 2014 που πραγματοποιήθηκε σε γυναίκες από 18 ως 65. Συγκεκριμένα, το 5.8% των γυναικών ήταν θετικές σε κάποιο τύπο HPV υψηλού κινδύνου (Agorastos et al., 2014).

Όσον αφορά την έκθεση του Κέντρου Πληροφόρησης για τον HPV που αναφέρθηκε πρωτύτερα, για την Ελλάδα το σταθμισμένο κατά ηλικία ποσοστό επίπτωσης των περιπτώσεων CC που αποδίδονται στον HPV (εκτίμηση για το 2020) ήταν 8.0%, κατατάσσοντας της χώρα μας 25^η από τις 40 χώρες για τις οποίες υπήρχαν δεδομένα (HPV Information Centre, 2023).

Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, παλιά επιδημιολογική μελέτη με τη συμμετοχή γυναικών από 14 έως 59 ετών βρήκε ότι ο επιπολασμός του ιού κυμαινόταν περίπου

στο 26-27%. Ταυτόχρονα, όσο αυξανόταν ηλικία ο επιπολασμός μειωνόταν. Πιο αναλυτικά, στην ηλικιακή ομάδα των 14 έως 19 ετών ο επιπολασμός εκτιμήθηκε στο 24,5% σε αντίθεση με την ηλικιακή ομάδα από 50 έως 59 όπου ήταν 19,6%. Ο μέγιστος επιπολασμός διαπιστώθηκε στην ηλικιακή ομάδα από 20 έως 24 (44,8%) (Dunne et al., 2007). Πιο πρόσφατα ο επιπολασμός του ιού, ανεξάρτητα του τύπου, έφτασε το επίπεδο του 42,5% για ηλικίες από 14 έως 59. Για άλλη μια φορά το μεγαλύτερο ποσοστό υπέδειξε η ηλικιακή ομάδα από 20 έως 24 7 ετών (53,8%). Σε αντίθεση με τις περισσότερες έρευνες ο κοινός τύπος που ανιχνεύτηκε ήταν ο χαμηλού κινδύνου HPV 62. Ακολουθούσαν όμως οι τύποι 16 και 35 που ανιχνεύθηκαν στο 4,7% των γυναικών (Hariri et al., 2011). Σε πιο πρόσφατη μελέτη, η HPV λοίμωξη στις γυναίκες εκτιμήθηκε στο 26,8% ενώ στους άνδρες το ποσοστό ήταν πολύ υψηλότερο και ειδικότερα 45,2% (Han et al., 2017).

Παρόλα αυτά, στην περίπτωση των ΗΠΑ πρέπει να λάβουμε υπόψιν την ύπαρξη ανισοτήτων και διαφορετικών φυλών και μορφωτικών επιπέδων. Αυτές οι διαφορές φάνηκαν να επηρεάζουν τον επιπολασμό σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε για τις τάσεις στη μόλυνση από τον HPV από το 2003 έως το 2016 στις ΗΠΑ. Μια σύγκριση διεξήχθη μεταξύ του επιπολασμού της HPV λοίμωξης πριν και μετά την εφαρμογή του εμβολίου HPV, λαμβάνοντας υπόψη τα κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά. Σε αυτήν την έρευνα συγκρίθηκαν δύο ομάδες γυναικών, μία πριν από την εφαρμογή του εμβολίου HPV (2003-2006) με 4064 γυναίκες ηλικίας 18-59 ετών και μία μετά την εφαρμογή του εμβολίου HPV (2007-2016) με 10718 γυναίκες ηλικίας 18-59 ετών. Ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης πριν από την εφαρμογή του εμβολίου HPV ήταν 43,98% σε σύγκριση με 40,55% μετά την εφαρμογή του εμβολίου HPV. Από τις γυναίκες με HPV λοίμωξη στην ομάδα μετά την εφαρμογή του εμβολίου, το 82,6% δεν είχε εμβολιαστεί. Και στις δύο ομάδες, οι μαύρες γυναίκες είχαν σημαντικά αυξημένο επιπολασμό του HPV με ποσοστό 18,56% στην προ της εφαρμογής του εμβολίου HPV ομάδα και 15,61% στην μετά την εφαρμογή του εμβολίου HPV ομάδα. Οι γυναίκες με μορφωτικό επίπεδο χαμηλότερο του λυκείου είχαν υψηλότερο επιπολασμό του HPV στην προ και μετά την εφαρμογή του εμβολίου HPV ομάδα με ποσοστά επιπολασμού 25,77% και 24,96%, αντίστοιχα. Συνεπώς, αυτό σημαίνει ότι ο επιπολασμός της λοίμωξης από τον HPV έχει μειωθεί μετά την εφαρμογή του εμβολίου HPV στο εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού των ΗΠΑ. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αναδεικνύουν τις ανισότητες στον επιπολασμό της λοίμωξης από τον HPV ανάλογα με τη φυλή και το επίπεδο εκπαίδευσης (Fueta & Chido-Amajuoyi, 2020).

1.3. Ασθένειες και επιπτώσεις που προκαλούνται από τον HPV

Όπως έχει γίνει κατανοητό ο HPV είναι ένας ιός που βρίσκεται στο δέρμα και μπορεί να είναι ασυμπτωματικός. Υπάρχουν πολλοί τύποι HPV, και ορισμένοι από αυτούς μπορούν να προκαλέσουν κοινά δερματικά κονδυλώματα (warts), ενώ άλλοι είναι βλεννογόνοι, προκαλώντας μολύνσεις σε βλεννογόνια επιφάνεια, όπως αυτή των γεννητικών οργάνων. Παραδείγματα ασθενειών που μπορεί να προκαλέσουν οι διάφοροι τύποι HPV είναι τα κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων, υποτροπιάζουσα αναπνευστική θηλωμάτωση και διάφορους τύπους καρκίνου, π.χ. CC, άλλους καρκίνους των ανωγεννητικών οργάνων και στοματοφαρυγγικό πλακώδες

καρκίνωμα, πιο συγκεκριμένα καρκίνωμα των αμυγδαλών και της βάσης της γλώσσας (Tommasino, 2014).

Καλοήθειες αλλοιώσεις

- Κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού

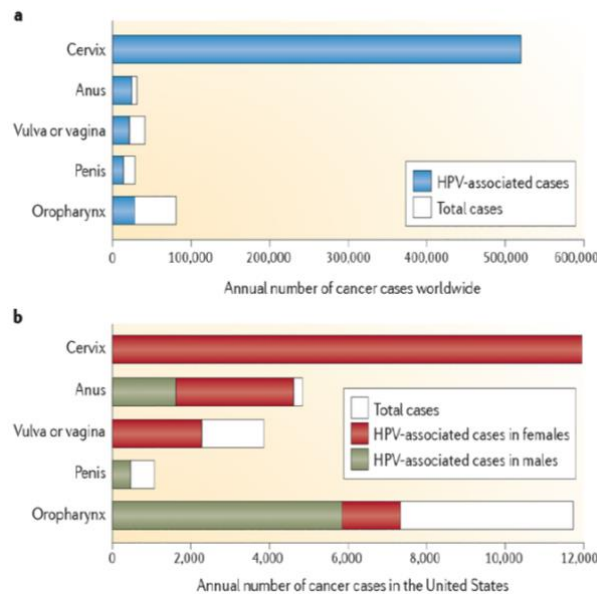
Τα κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού είναι συμπτώματα μιας σεξουαλικά μεταδιδόμενης λοίμωξης από τον ιό HPV, αλλά μόνο μικρός αριθμός ανθρώπων θα εμφανίσει ορατά κονδυλώματα. Οι τύποι HPV 6 και 11 είναι οι κύριοι υπεύθυνοι για την πρόκληση των κονδυλωμάτων, τα οποία μπορεί να εμφανιστούν τόσο μεμονωμένα όσο και πολλά συγκεντρωμένα σε μια περιοχή (Graham, 2017). Περίπου το 10% των μολυσμένων ατόμων θα αναπτύξουν κονδυλώματα και θα είναι δυνατόν να μεταδώσουν τον ιό σε άλλα άτομα. Το κάπνισμα συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού. Η επανεμφάνιση κονδυλωμάτων εξαρτάται από μια σειρά παραγόντων όπως είναι η υγεία και η ανοσολογική κατάσταση του ατόμου, καθώς αν έχει εμβολιαστεί προηγουμένως κατά του HPV. Περίπου το 30% των κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού εξαφανίζονται συνήθως εντός 4 μηνών από την εμφάνισή τους. Η πιο συνήθης επιπλοκή που παρατηρείται σε άτομα με κονδυλώματα είναι η παραμόρφωση της περιοχής, ενώ υπάρχει και υψηλή πιθανότητα τα κονδυλώματα να μετασχηματιστούν σε κακοήθειες όγκους, που όπως είναι κατανοητό είναι πιο επικίνδυνοι για την υγεία του ατόμου (Leslie et al., 2023). Για να γίνει κατανοητή η συχνότητα της εμφάνισης κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού, αρκεί να αναφερθεί ότι εμφανίζονται σε περίπου ένα εκατομμύριο άτομα στις Ηνωμένες Πολιτείες ετησίως. Περίπου το 90% αυτών εκτιμάται ότι προκαλούνται από τον ιό HPV (Yanofsky et al., 2012).

- Υποτροπιάζουσα θηλωμάτωση του αναπνευστικού

Εκτός από τα κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων, οι HPV6 και 11 προκαλούν επίσης επαναλαμβανόμενη αναπνευστική θηλωμάτωση (Stina Sytjänen, 2010). Είναι θηλώματα, δηλαδή αυξήσεις του ιστού, στην ανώτερη αερο-πεπτική οδό που προκαλούν δυνητικά διάφορες επιπλοκές που ποικίλουν σημαντικότητας. Ένα ήπιο σύμπτωμα μπορεί να είναι η αλλαγή της χροιάς της φωνής, ενώ ένα σοβαρό είναι η απόφραξη των αεραγωγών. Αυτά τα θηλώματα μπορεί να εξαφανιστούν αυθόρμητα ή να επανεμφανιστούν. Ακόμα, όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω στην περίπτωση των κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού, είναι πιθανόν τα θηλώματα να μετασχηματιστούν σε κακοήθειες όγκους (Fortes et al., 2017). Τα θηλώματα στην υποτροπιάζουσα θηλωμάτωση του αναπνευστικού χαρακτηρίζονται από σχήμα και μορφή που θυμίζουν κουνουπίδι και συνήθως εμφανίζονται στη μεταβατική ζώνη μεταξύ του πλακώδους επιθηλίου και του ακανθοειδούς κινοειδούς επιθηλίου (Donne et al., 2017).

Κακοήθειες του βλεννογόνου

Παρακάτω θα αναλυθούν οι πιο συχνοί τύποι κακοηθειών του βλεννογόνου που προκαλούνται από HPV. Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον αριθμό των περιπτώσεων κακοηθειών ετησίως που σχετίζονται με μόλυνση από HPV φαίνονται στην παρακάτω εικόνα (Εικόνα 4).



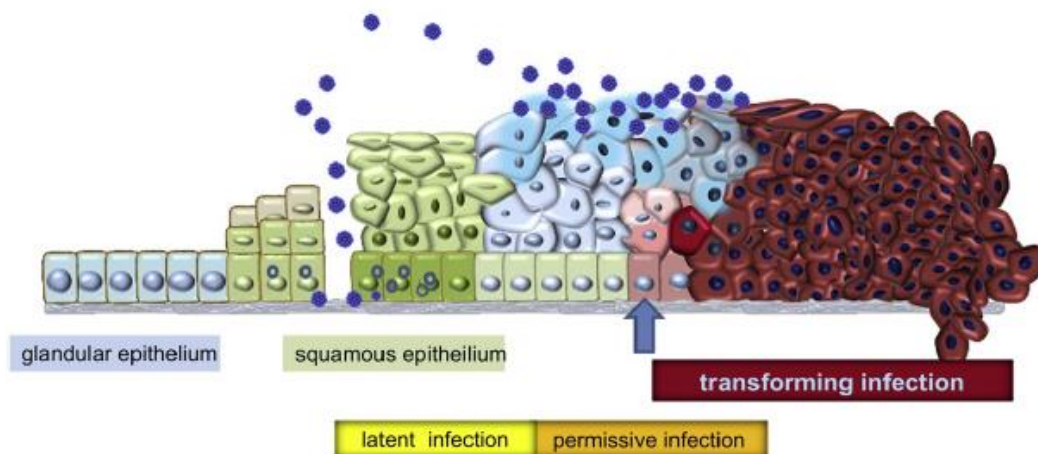
Εικόνα 6: Συσχέτιση του HPV και του επιπολασμού του HPV με διάφορους τύπους καρκίνου. Α) Παγκόσμια επίπτωση και κατανομή των καρκίνων που σχετίζονται με τον HPV. Με μπλε οι περιπτώσεις καρκίνου που σχετίζονται με τον HPV και με λευκό οι περιπτώσεις που δεν σχετίζονται. Β) Επίπτωση και κατανομή των καρκίνων που σχετίζονται με τον HPV στις Ηνωμένες Πολιτείες. Με κόκκινο, οι περιπτώσεις καρκίνου που σχετίζονται με τον HPV και με λευκό οι περιπτώσεις που δεν σχετίζονται (Lowy & Schiller, 2012).

- Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας (Cancer of the cervix uteri ή cervical cancer-CC) είναι ο πιο γνωστός καρκίνος που προκαλείται από τον HPV. Το DNA του HPV υψηλού κινδύνου έχει διαπιστωθεί ότι υπάρχει στο >99,7% όλων των δειγμάτων CC, αλλά και πρόσθετοι παράγοντες μπορεί επίσης να συμβάλλουν στην ανάπτυξη του καρκίνου (C. K. Chan et al., 2019). Επιπλέον, είναι ο τέταρτος συχνότερα εμφανιζόμενος καρκίνος στις γυναίκες με περίπου 570.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου το 2018, αριθμός που τότε αντιστοιχούσε στο 6,6% όλων των γυναικείων καρκίνων.

Μεσολαμβάνουν τα εξής στάδια προκειμένου να φτάσουμε στην ανάπτυξη CC: μόλυνση από τον HPV, επιμονή των λοιμώξεων από HPV, ανάπτυξη προκαρκινικών αλλοιώσεων στα κύτταρα του τραχήλου της μήτρας που έχουν που έχουν μολυνθεί επίμονα με HPV και εισβολή των κυττάρων του τραχήλου της μήτρας (καρκίνος). Είναι σύνηθες οι λοιμώξεις από τον HPV, αλλά σπανιότερα και οι προκαρκινικές αλλοιώσεις υποχωρούν, σε φυσιολογικά κύτταρα (Chelimo et al., 2013).

Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι, το πλακώδες καρκίνωμα και το αδenoκαρκίνωμα, με το πρώτο να αντιπροσωπεύει την πλειονότητα των περιπτώσεων (Harper & DeMars, 2017). Ο πιο συχνά συσχετιζόμενος τύπος του ιού HPV με τον CC είναι ο HPV16. Πριν από την εισαγωγή των εμβολίων κατά του HPV, ο HPV16 ήταν υπεύθυνος για περίπου το 50% των καρκινικών περιπτώσεων στην Ευρώπη και τις Ηνωμένες Πολιτείες. Επιπλέον, οι τύποι HPV18, 31 και 45 συνδέονται επίσης με τον CC και ευθύνονται για περίπου το 25-30% των περιπτώσεων (Burd, 2003). Η διαδικασία από τη λοίμωξη στη δυσπλασία έως τον μετασχηματισμό λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια μιας περιόδου αρκετών ετών (Εικόνα 5), επιτρέποντας έτσι τη δυνατότητα ελέγχου και σημαντικής αλλά όχι πλήρους πρόληψης (Dillner, 2019)



Εικόνα 7: Σχηματική αναπαράσταση της πορείας της μόλυνσης από την αρχική λανθάνουσα φάση έως την ενεργή μορφή της μόλυνσης με την πρόκληση κονδυλωμάτων και την πιθανή εξέλιξη προς καρκίνο. Ο ιός HPV μεταδίδεται μέσω μικρών ρήξεων στο πλακώδες επιθήλιο του δέρματος ή των βλεννογόνων επιφανειών. Αφού εισέλθει στον ξενιστή, ο ιός μεταφέρεται στον πυρήνα των κυττάρων και απελευθερώνει το γονιδιακό υλικό του. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η γενετική δραστηριότητα του ιού παραμένει ανενεργή και τα μολυσμένα κύτταρα παραμένουν σε κατάσταση ηρεμίας (λανθάνουσα λοίμωξη – latent infection, σκουροπράσινα κύτταρα). Ωστόσο, σε ορισμένα κύτταρα, η γονιδιακή έκφραση του ιού ενεργοποιείται, για άγνωστους προς το παρόν λόγους, και επιτρέπει την τοπική επέκταση των μολυσμένων κυττάρων (επιτρεπτική μόλυνση, permissive infection). Κατά την επιτρεπτική μόλυνση, ο ιός πολλαπλασιάζεται και απελευθερώνει νέα ιικά σωματίδια προς την επιφάνεια του πλακώδους επιθηλίου. Τα μολυσμένα κύτταρα μπορούν να ελεκταθούν και να δημιουργήσουν ορατά κονδυλώματα (ανοιχτό πράσινο: βασικά κύτταρα, μπλε: ενδιάμεσα και επιφανειακά κύτταρα). Σε ορισμένες περιπτώσεις, ειδικά στα βασικά κύτταρα στη ζώνη μετασχηματισμού μεταξύ πλακώδους και αδενικού επιθηλίου, η γονιδιακή έκφραση του ιού μπορεί να μετατραπεί σε μετασχηματιστική μόλυνση. Κατά τη μετασχηματιστική μόλυνση, τα μολυσμένα κύτταρα εμφανίζουν υψηλό επίπεδο έκφρασης των γονιδίων E6 και E7, τα οποία έχουν σημαντικό ρόλο στην προώθηση της καρκινογένεσης (transforming infection) (κόκκινα κύτταρα) (von Knebel Doeberitz. M. & Vinokurova, 2009).

Η πλειονότητα των λοιμώξεων από τον ιό HPV (περίπου 90%) είναι προσωρινές και απομακρύνονται ή καθίστανται ανενεργές εντός 12 έως 24 μηνών μετά την έκθεση στον ιό. Αυτό σημαίνει ότι το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού καταπολεμά τη λοίμωξη και την εξουδετερώνει με την πάροδο του χρόνου. Ωστόσο, οι λοιμώξεις από τους τύπους HPV υψηλού κινδύνου (όπως οι τύποι 16 και 18) μπορεί να επιμένουν και να μην εκκαθαρίζονται εύκολα από το ανοσοποιητικό σύστημα. Αυτοί οι τύποι HPV είναι σχετιζόμενοι με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε CC (Dillner, 2019).

Οι προκαρκινικές αλλοιώσεις μπορούν να διαβαθμιστούν με διάφορους τρόπους, ανάλογα με το βαθμό της επιθηλιακής δυσπλασίας. Στον τράχηλο της μήτρας, αυτές οι αλλοιώσεις ονομάζονται ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες του τραχήλου της μήτρας (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN) και διαβαθμίζονται από CIN1 έως CIN3. Η CIN 1 αφορά μια ήπια ανώμαλη κυτταρική ανάπτυξη που επηρεάζει το πολύ το 1/3 της επιφάνειας του βασικού επιθηλίου, ενώ η CIN2 επηρεάζει τα 2/3 του επιθηλίου και η CIN3 εκτείνεται σε περισσότερα από τα 2/3 του. Η τελευταία κατηγορία μπορεί να χαρακτηριστεί και ως καρκίνωμα in situ (Dillner, 2019). Παρόμοιες διαβαθμίσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για προκαρκινικές αλλοιώσεις σε άλλες περιοχές, όπως ο πρωκτός (Anal Intraepithelial Neoplasia, AIN1-3), το αιδοίο (Vulvar Intraepithelial Neoplasia, VIN1-3) και ο κόλπος (Vaginal Intraepithelial Neoplasia, VaIN1-3). Από το 2014, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) εισηγείται ένα πιο απλοποιημένο σύστημα δύο βαθμίδων μόνο για την αξιολόγηση των προκαρκινικών αλλοιώσεων στον τράχηλο της μήτρας. Τώρα συνιστώνται οι όροι χαμηλού βαθμού πλακώδης ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση (low-grade squamous intraepithelial lesion-LSIL), που αντιστοιχεί περίπου στο CIN1, και υψηλού

βαθμού πλακώδης ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση (high-grade squamous intraepithelial lesion -HSIL) που αντιστοιχεί περίπου στο CIN2-3. Περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τον έλεγχο αναφέρονται παρακάτω.

Σύμφωνα πάλι με τον ΠΟΥ, ο CC είναι ιδιαίτερα επιδημιολογικά συνδεδεμένος με χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Πιο συγκεκριμένα, ο ΠΟΥ αναφέρει ότι το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 90% όλων των θανάτων που προκαλούνται από CC . Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που συνδέονται με αυτό το φαινόμενο, όπως παραδείγματος χάριν η έλλειψη πρόσβασης σε προληπτικά μέτρα, αποτελεσματικές μεθόδους ελέγχου και θεραπείας, αλλά και η έλλειψη ευαισθητοποίησης και ενημέρωσης του πληθυσμού. (WHO, 2019).

Ας ελπίσουμε ότι ο εμβολιασμός κατά του HPV θα αποτρέψει τελικά τα περισσότερα κρούσματα, αλλά θα χρειαστούν μεγάλες προσπάθειες προτού η εμβολιαστική κάλυψη να είναι αρκετά ικανοποιητική ώστε να καλύψει τις γυναίκες στις φτωχότερες περιοχές. Ωστόσο, αυτό εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό και από τις διαφορετικές στάσεις όσον αφορά τον εμβολιασμό κατά του HPV στις διάφορες περιοχές (Lowy & Schiller, 2012).

- Καρκίνος του αιδοίου, του κόλπου και του πέους

Οι καρκίνοι του αιδοίου, του κόλπου και του πέους είναι ασυνήθιστοι και αντιπροσωπεύουν περίπου το 1% των κακοήθων όγκων στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική (Theodoros Agorastos et al., 2014).

- Καρκίνος του πρωκτού

Η λοίμωξη από τον ιό HPV αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τον καρκίνο του πρωκτού, καθώς περίπου το 90% των καρκίνων του πρωκτού προκαλούνται από τον ιό HPV (Colpani et al., 2020).

- Καρκίνος της μύτης και της βάσης της γλώσσας

Είναι γνωστοί ως καρκίνος της μύτης και της βάσης της γλώσσας από πλακώδη κύτταρα (Tonsillar and base of tongue squamous cell carcinoma-TSCC και BOTSCC). Κατά τη δεκαετία του 1980-1990 υπήρχε η πεποίθηση ότι ο HPV είναι αιτία επίσης του καρκίνου του τραχήλου της κεφαλής. Στη συνέχεια, αναφέρθηκε ότι ο HPV συσχετίζεται κυρίως με την ανάπτυξη πλακώδους καρκινώματος του στοματοφάρυγγα (oropharyngeal squamous cell carcinoma-OPSCC) και στη συνέχεια πιο συγκεκριμένα με τους TSCC και BOTSCC που αντιπροσωπεύουν περισσότερο από το 80% των περιπτώσεων OPSCC (Gillison & Shah, 2001; Routman et al., 2022). Ωστόσο, μόλις το 2007, ο HPV αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά ως παράγοντα κινδύνου για το OPSCC και το TSCC από τον Διεθνή Οργανισμό Ερευνών για τον Καρκίνο (International Agency for Research on Cancer, IARC) (IARC, 2007).

Παράλληλα, αρκετές αναφορές έδειξαν αύξηση της επίπτωσης του TSCC και του BOTSCC τις τελευταίες τέσσερις έως πέντε δεκαετίες και αμέσως μετά αποκαλύφθηκε ότι η αύξηση αυτή εξαρτιόταν από τη λοίμωξη από τον HPV και μια συγκεκριμένη αύξηση κυρίως των HPV⁺ TSCC και BOTSCC (Theodoros Agorastos et al., 2014; Attner et al., 2010). Επιπλέον, υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι η παρουσία του ιού σε καρκίνους μπορεί να έχει σημαντική επίδραση στην πρόγνωση και την απόκριση στη θεραπεία. Σε μια παλιά έρευνα, οι ασθενείς με καρκίνο που ήταν θετικοί στο HPV είχαν

συνήθως καλύτερη πρόγνωση και επιβίωση σε σύγκριση με τους αρνητικούς για τον ιό (Mellin et al., 2000). Με άλλα λόγια, γίνεται κατανοητό πόσο σημαντική και χρήσιμη θα ήταν η ύπαρξη πληροφοριών σχετικά με την HPV κατάσταση ενός όγκου πριν από τη θεραπεία, καθώς σε αυτή την περίπτωση, θα μπορούσε να σχεδιαστεί και να ακολουθηθεί μια πιο εξατομικευμένη θεραπεία. Ο HPV16 προς το παρόν αντιπροσωπεύει την συντριπτική πλειοψηφία (90%) όλων των HPV⁺ TSCC και BOTSCC, για το οποία διαγιγνώσκονται συνήθως άτομα του ανδρικού φύλου (Ramqvist et al., 2015).

Τα καρκινώματα της κεφαλής και του τραχήλου συχνά αναπτύσσονται μέσω πολλαπλών σταδίων δυσπλασίας, καρκίνωμα *in situ* και, στη συνέχεια, διεισδυτική νόσο. Οι διαφορετικές κατηγορίες δυσπλασίας δεν είναι πάντα καλά καθορισμένες και η ταξινόμησή τους μπορεί να είναι δύσκολη. Είναι σημαντικό να έχουμε καλύτερη κατανόηση και ταξινόμηση των διαφόρων σταδίων δυσπλασίας για να μπορέσουμε να παρέχουμε ακριβή διάγνωση και θεραπεία. Οι προσπάθειες ερευνητών και επιστημόνων στον τομέα αυτόν επικεντρώνονται στην ανάπτυξη και βελτίωση των μεθόδων αξιολόγησης, όπως η μοριακή διάγνωση και η ανίχνευση βιοδεικτών, προκειμένου να διευκολυνθεί η διάκριση και η ταξινόμηση των προκαρκινικών και καρκινικών αλλοιώσεων. Ως παράδειγμα των δυσκολιών με τη διαβάθμιση της δυσπλασίας, η ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organisation, WHO) το 2017 αναγνωρίζει μόνο διαφορετικά συστήματα σταδιοποίησης στο λάρυγγα και τη στοματική κοιλότητα, αλλά δεν συνιστά κανένα συγκεκριμένο σύστημα, συμπεριλαμβανομένης της μη σύστασης κλιμάκων 2 ή 3 βαθμίδων. Όσον αφορά τα καρκινώματα της κεφαλής και του τραχήλου, η εμφάνιση δυσπλασίας ως προκαρκινικής αλλοίωσης γενικά έχει γίνει αποδεκτή. Ωστόσο, η συζήτηση σχετικά με την εμφάνιση δυσπλασίας στα καρκινώματα της κεφαλής και του τραχήλου που συνδέονται με τον ιό HPV είναι πιο σύνθετη. Κάποιοι συγγραφείς έχουν διατυπώσει ακόμη και την άποψη ότι δεν υπάρχουν προκαρκινικές φάσεις στα καρκινώματα της κεφαλής και του τραχήλου που σχετίζονται με τον ιό HPV (Åhrlund-Richter et al., 2022). Συγκεκριμένα, η ίδια έκδοση του ΠΟΥ το 2017 αναφέρει ότι η δυσπλασία του επιφανειακού επιθηλίου σπάνια εντοπίζεται στους ασθενείς με καρκίνο της κεφαλής και του τραχήλου που σχετίζεται με τον ιό HPV, σε σύγκριση με τους ασθενείς με αρνητικό HPV όγκο (WHO, 2017).

1.4. Παράγοντες κινδύνου

Σεξουαλική μετάδοση

Συνήθειες σχετικές με τη σεξουαλική δραστηριότητα είναι οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για τη μόλυνση από τον HPV. Στη συνέχεια θα αναφερθούν κάποιες σχετικές μελέτες. Μια μελέτη στη Δανία διαπίστωσε παρακολούθησε για δύο έτη γυναίκες που δεν είχαν ξεκινήσει τη σεξουαλική τους δραστηριότητα κατά την έναρξη της μελέτης και που αργότερα έγιναν σεξουαλικά ενεργές ή παρέμειναν ανενεργές. Το 35,4% εκείνων που έγιναν σεξουαλικά ενεργές βρέθηκαν HPV DNA θετικές. Ωστόσο, καμία από τις γυναίκες που δεν είχαν ξεκινήσει σεξουαλική δραστηριότητα κατά την διετή παρακολούθηση βρέθηκε θετική για HPV DNA (Kjaer et al., 2001). Σε μια άλλη λερυννα με πάνω από 400 αρνητικές για HPV φοιτήτριες στις ΗΠΑ, τα συνολικά περιστατικά HPV λοίμωξης μετά από 24 μήνες δεν διέφεραν μεταξύ

των φοιτητριών που ήταν σεξουαλικά ενεργές κατά την έναρξη της μελέτης (38,8%) και εκείνων που ξεκίνησαν σεξουαλική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (38,9%). Από την άλλη πλευρά, γυναίκες που δεν ξεκίνησαν ποτέ κάποια σεξουαλική δραστηριότητα, η 24μηνη αθροιστική εμφάνιση HPV λοίμωξης ήταν μόνο 2,4% (Winer et al., 2003).

Άλλες επιστημονικές μελέτες είχαν παρόμοια αποτελέσματα όπου μη σεξουαλικά ενεργές είτε δεν εμφάνιζαν μόλυνση από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων, είτε εμφάνιζαν πολύ χαμηλό ποσοστό μόλυνσης. Για παράδειγμα, σε μια κλινική ομάδα 60 γυναικών με ηλικία 14-17 ετών στις Ηνωμένες Πολιτείες, όλες οι συμμετέχουσες που δεν είχαν ακόμη ξεκινήσει τη σεξουαλική δραστηριότητα (ποσοστό 5%) υποβλήθηκαν σε εξέταση και διαπιστώθηκε ότι ήταν αρνητικές για τον ιό HPV (Brown et al., 2005). Ταυτόχρονα, ανάλογα και με την ηλικία έναρξης της σεξουαλικής ζωής, μεταβάλλονται και η πιθανότητες λοίμωξης από HPV. Παραδείγματος χάριν, μια έρευνα στην Κίνα σε γυναίκες ασθενείς νοσοκομείων σε όλη τη χώρα, απέδειξε ότι αυτές που ξεκίνησαν να είναι σεξουαλικά ενεργές πριν τα 19 έτη ήταν 1,5 φορές πιο πιθανό να ανιχνευθούν θετικές στον HPV από ότι αυτές που ξεκίνησαν να είναι σεξουαλικά ενεργές μετά τα 19 (Yang et al., 2022).

Η επίπτωση του HPV φαίνεται να ποικίλλει ανάλογα και με το χρονικό διάστημα από την απόκτηση νέων ανδρικών συντρόφων από τις γυναίκες. Σύμφωνα με μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε μια ομάδα πανεπιστημιακών γυναικών στις Ηνωμένες Πολιτείες και που αρχικά ήταν αρνητικές για το HPV DNA, παρατηρήθηκε ότι οι γυναίκες που είχαν νέους σεξουαλικούς συντρόφους στους προηγούμενους 5-8 μήνες είχαν τον υψηλότερο κίνδυνο μόλυνσης από τον ιό HPV, ακολουθούμενες από τις γυναίκες με νέους σεξουαλικούς συντρόφους στους προηγούμενους 8-12 μήνες και 0-4 μήνες. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι οι γυναίκες με νέους συντρόφους στους προηγούμενους 5-8 μήνες είχαν τον υψηλότερο κίνδυνο μόλυνσης με την συγκεκριμένη μορφή HPV, γνωστή ως HPV-16 (Chelimo et al., 2013). Σε άλλη μελέτη, πάλι στις ΗΠΑ, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι συγκριτικά με τις γυναίκες που είχαν σχέση για 12 μήνες ή λιγότερο με τον μόνιμο σύντροφό τους, οι γυναίκες που είχαν σχέση για περισσότερους από 12 μήνες με μόνιμο σύντροφο είχαν μειωμένες πιθανότητες να βρεθούν θετικές στον HPV (Harari et al., 2014).

Αριθμός σεξουαλικών συντρόφων κατά τη διάρκεια της ζωής

Ο αριθμός των σεξουαλικών συντρόφων έχει αποδειχθεί ότι είναι επίσης ένας από τους παράγοντες κινδύνου για τη μετάδοση του HPV. Η ανίχνευση του HPV-DNA τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες αυξάνεται σημαντικά με την αύξηση του αριθμού των σεξουαλικών συντρόφων κατά τη διάρκεια της ζωής (Harari et al., 2014; Yang et al., 2022). Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι ο κίνδυνος μόλυνσης από τον HPV στις γυναίκες αυξάνεται με τον αριθμό των ανδρικών σεξουαλικών συντρόφων τόσο κατά τις τελευταίες έξι μήνες όσο και κατά τη διάρκεια της ζωής των γυναικών (Chelimo et al., 2013).

Στην ίδια δανέζικη μελέτη που αναφέρθηκε ανωτέρω, διερευνήθηκε κατά πόσον η συσχέτιση μεταξύ της λοίμωξης από HPV και του αριθμού των σεξουαλικών συντρόφων που είχαν στη ζωή τους οι γυναίκες διαφέρει ανάλογα με τον τύπο HPV. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι καθώς ο αριθμός των σεξουαλικών επαφών κατά τη διάρκεια της ζωής αυξανόταν, οι γυναίκες είχαν περισσότερες πιθανότητες να

εξεταστούν θετικές για ογκογόνους (υψηλού κινδύνου) τύπους HPV, αλλά όχι για μη ογκογόνους (χαμηλού κινδύνου) τύπους HPV (Kjaer et al., 2001).

Σε μια άλλη έρευνα που διεξάχθηκε σε γυναίκες από την Ταϊλάνδη, η συχνότητα μόλυνσης από HPV βρέθηκε υψηλότερη σε γυναίκες που είχαν πάνω από 5 ερωτικούς συντρόφους στη ζωή τους, ακολουθούμενη από αυτές που είχαν 2-5 ερωτικούς συντρόφους και από αυτές που είχαν μόνο 1 (Chaturvedi et al., 2011).

Το αντρικό φύλο και τα χαρακτηριστικά του

Για τους άνδρες, οι λοιμώξεις από HPV πολλαπλών τύπων μπορεί να είναι πιο συχνές σε συγκεκριμένα ανατομικά σημεία, όπως το περίνεο/περιπρωκτικό και πρωκτικό κανάλι, ο άξονας του πέους και, σε μικρότερο βαθμό, η βάλανος του πέους/η στεφανιαία αύλακα ή το όσχεο (Nielsen et al., 2009). Έχει αποδειχθεί ότι οι άνδρες που κάνουν στοματικό ή/και πρωκτικό σεξ με άνδρες έχουν υψηλότερο επιπολασμό συγκεκριμένων πρωκτικών γονότυπων του HPV σε σύγκριση με άνδρες χωρίς ιστορικό συμπεριφοράς του ίδιου φύλου (Ren et al., 2017; Zhou et al., 2020).

Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι το ποσοστό του καρκίνου του στοματοφάρυγγα που σχετίζεται με τον HPV είναι 3,5 έως 4,8 φορές υψηλότερο για τους άνδρες από ό,τι για τις γυναίκες (McNicholas et al., 2013). Αυτό εξηγείται διότι, σύμφωνα με στοιχεία, οι άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες έχουν περισσότερες πιθανότητες να έχουν μεγάλο αριθμό στοματικά σεξουαλικών συντρόφων. Παράλληλα, οι άνδρες έχουν περισσότερες πιθανότητες να κάνουν νωρίτερα το στοματικό σεξουαλικό τους ντεμπούτο σε σύγκριση με τις γυναίκες (Osazuwa-Peters et al., 2019).

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν και κάποιες παλιότερες έρευνες που έλαβαν μέρος στην Αμερική που εξέτασαν πως συσχετίζονται οι μολύνσεις από HPV στις γυναίκες με τις σεξουαλικές συνήθειες των συντρόφων τους. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι σε σύγκριση με τις γυναίκες που ανέφεραν ότι είχαν μονογαμικούς άνδρες σεξουαλικούς συντρόφους, γυναίκες των οποίων οι άνδρες σεξουαλικοί σύντροφοι είχαν και άλλες συντρόφους ή γυναίκες που δεν γνώριζαν αν οι άνδρες σεξουαλικοί τους σύντροφοι είχαν άλλους συντρόφους, είχαν πενταπλάσιο και οκταπλάσιο κίνδυνο για περιστατικό μόλυνσης από HPV, αντίστοιχα (Chelimo et al., 2013). Μια άλλη αμερικανική μελέτη διαπίστωσε ότι οι γυναίκες είχαν τριπλάσιες πιθανότητες να είναι θετικές στον HPV εάν οι άνδρες σεξουαλικοί τους σύντροφοι είχαν 4-10 άλλες συντρόφους πρωτότερα στη ζωή τους, σε σύγκριση με τις γυναίκες των οποίων οι άνδρες σύντροφοι είχαν μόνο μία σύντροφο στο παρελθόν (Burk et al., 1996). Μια άλλη συγκεντρωτική ανάλυση των ερευνών του IARC για τον επιπολασμό του HPV έδειξε επίσης ότι οι γυναίκες των οποίων οι σύζυγοι είχαν εξωσυζυγικές σχέσεις είχαν περίπου μιάμιση φορά περισσότερες πιθανότητες να είναι θετικές στον HPV (Vaccarella et al., 2006). Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η αύξηση της ηλικιακής διαφοράς μεταξύ των γυναικών και του πρώτου τους σεξουαλικού συντρόφου αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τη μόλυνση από τον ιό HPV. Αυτό συμβαίνει εξαιτίας του ότι οι μεγαλύτεροι ηλικιακά άνδρες σύντροφοι έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι φορείς του ιού (Kjaer et al., 2001).

Άλλοι παράγοντες κινδύνου

Υπάρχουν αρκετοί άλλοι παράγοντες που δεν σχετίζονται άμεσα με τη σεξουαλική συμπεριφορά, αλλά παρόλα αυτά έχουν αναγνωριστεί ως παράγοντες κινδύνου για τη μόλυνση από τον HPV. Για παράδειγμα, αυξημένος κίνδυνος για μόλυνση από τον HPV έχει συσχετιστεί με συνήθειες όπως το κάπνισμα, η υψηλή τεκνοποίηση, η μακροχρόνια χρήση αντισυλληπτικών από το στόμα, αλλά και με την εθνικότητα (μαύροι ή ισπανόφωνοι) και ιστορικό λοιμώξεων από γλαμύδια. Επίσης, η ανοσοκαταστολή και η συν-μόλυνση με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) ιό του απλού έρπητα τύπου 2 έχουν καθιερωθεί ως συμπαράγοντες στην καρκινογένεση του τραχήλου της μήτρας (Chelimo et al., 2013; McNicholas et al., 2013; Osazuwa-Peters et al., 2019).

Πιο αναλυτικά, σε μια ανασκόπηση εντοπίστηκαν οι ακόλουθοι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο CC σε γυναίκες θετικές στο HPV DNA: μακροχρόνια χρήση αντισυλληπτικών από το στόμα (πέντε ή περισσότερα χρόνια), υψηλή τεκνοποίηση (πέντε ή περισσότερες κυήσεις), το κάπνισμα, συλλοίμωξη με HIV και συλλοίμωξη με άλλα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, όπως ο *C. trachomatis* και ο ιός του απλού έρπητα τύπου 2 (de Sanjosé et al., 2007). Υπάρχει επίσης η θεωρία ότι οι αλλαγές στα επίπεδα ορμονών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η μακροχρόνια χρήση αντισυλληπτικών εκ του στόματος μπορεί να προωθήσουν και να επιταχύνουν την ανάπτυξη καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας. (Anastasiou et al., 2022). Για τον λόγο αυτό, δημιουργήθηκε και η Διεθνής Συνεργασία Επιδημιολογικών Μελετών για τον CC (International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer-ICESCC). Σκοπός της όπως αναφέρεται είναι η έρευνα στο κατά πόσον η χρήση ορμονικών αντισυλληπτικών και άλλοι παράγοντες αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης CC. Η ICESCC συνδύασε 25 επιδημιολογικές μελέτες και διαπίστωσε ότι η αύξηση των ολοκληρωμένων κυοφοριών και η μείωση της ηλικίας κατά την πρώτη πλήρη εγκυμοσύνη αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση CC. Όταν η ανάλυση αφορούσε μόνο HPV-θετικές γυναίκες, δεν υπήρξε κάποια αλλαγή στα αποτελέσματα (Rajkumar et al., 2006).

Η ICESCC ανέφερε επίσης ότι οι γυναίκες που καπνίζουν έχουν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο πλακώδων κυττάρων του τραχήλου της μήτρας, αλλά όχι για αδενοκαρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας. Ο κίνδυνος αυξάνεται με τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζονται καθημερινά, αλλά όχι με τη διάρκεια του καπνίσματος. (Rajkumar et al., 2006). Συσχέτιση του καπνίσματος ως παράγοντα ρίσκου για την μόλυνση από HPV και τις ασθένειες που προκαλεί έχει γίνει και σε πολλές άλλες έρευνες (Chaturvedi et al., 2011; Osazuwa-Peters et al., 2019; Tran et al., 2015; Yang et al., 2022).

Όσον αφορά την αυξημένη διάρκεια της χρήσης συνδυασμένων οιστρογόνων-προγεσταγόνων από το στόμα αντισυλληπτικών, σε έρευνα μεταξύ γυναικών θετικών για HPV DNA που συμμετείχαν σε 10 μελέτες ελέγχου περιπτώσεων, οι λήπτριες αντισυλληπτικών από το στόμα για πέντε χρόνια ή περισσότερο είχαν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν CC από ό,τι οι γυναίκες που δεν είχαν χρησιμοποιήσει ποτέ αντισυλληπτικά (Chelimo et al., 2013).

Τέλος, όσον αφορά συλλοιμώξεις, μια πολυκεντρική μελέτη ελέγχου περιπτώσεων του IARC με δεδομένα από επτά χώρες διαπίστωσε ότι οι θετικές στον HPV γυναίκες που ήταν επίσης οροθετικές για αντισώματα *C. trachomatis* είχαν αυξημένες πιθανότητες να έχουν διηθητικό καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων, αλλά όχι

διηθητικό αδενοκαρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας. Δεδομένα από την ίδια μελέτη έδειξαν ότι οι θετικές στον HPV γυναίκες με ταυτόχρονη λοίμωξη από τον ιό του απλού έρπητα τύπου 2 είχαν υπερδιπλάσιες πιθανότητες να έχουν καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων και υπερτριπλάσιες πιθανότητες να έχουν αδενοκαρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας (Vaccarella et al., 2006).

1.5. Σύγχρονες θεραπείες

1.5.1. Επεμβατικές θεραπείες ανάλογα τον τύπο καρκίνου.

Στην εποχή μας, η προσέγγιση της θεραπείας αφορά κυρίως τη διαχείριση των επιπτώσεων που συνδέονται με τον ιό HPV, όπως ο CC, του αιδοίου και του πέους. Η θεραπεία συνήθως περιλαμβάνει χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία και στοχευμένες θεραπείες, και αυτές οι μέθοδοι. Μέχρι σήμερα, δεν έχει αναπτυχθεί μία μοναδική τυποποιημένη θεραπεία για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον ιό HPV. Ωστόσο, έχουν αναδυθεί από τώρα πολυάριθμες μελέτες σχετικά με την ανοσοθεραπεία για τη λοίμωξη από HPV, μια θεραπευτική μέθοδος που αποσκοπεί στην επίτευξη θεραπευτικών στόχων μέσω της αποκατάστασης της τοπικής λειτουργίας των ανοσοκυττάρων (Zou et al., 2022).

Η προεπεμβατική νεοπλασία του γεννητικού συστήματος περιλαμβάνει την ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του τραχήλου της μήτρας, την κολπική νεοπλασία και την ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του αιδοίου. Οι σημερινές μέθοδοι θεραπείας για την ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του τραχήλου της μήτρας περιλαμβάνουν ελάχιστα επεμβατικές θεραπείες, όπως για παράδειγμα η διαδικασία ηλεκτροχειρουργικής εκτομής με βρόχο ή η κρυοθεραπεία. Σκοπός αυτών είναι η εξάλειψη των HPV-θετικών προκαρκινικών κυττάρων, διατηρώντας όμως παράλληλα την ακεραιότητα του τραχήλου της μήτρας όσο το δυνατόν και τη γονιμότητα (Miles et al., 2017). Πιο αναλυτικά, το πρότυπο θεραπείας σε πρώιμο στάδιο συνίσταται σε κωνοποίηση, ριζική υστερεκτομή (κατά προτίμηση) με λεμφαδενεκτομή της πυέλου, ριζική τραχελεκτομή (για επιλεγμένες ασθενείς) ή πρωτογενής ακτινοθεραπεία. Οι τοπικά προχωρημένοι όγκοι αντιμετωπίζονται γενικά με ταυτόχρονη χημειοακτινοθεραπεία που περιλαμβάνει σχήμα με βάση τη σισπλατίνη. Η επικουρική ακτινοθεραπεία, με ή χωρίς συνύπαρξη χημειοθεραπείας, εφαρμόζεται όταν υπάρχουν κάποιοι παράγοντες κινδύνου για την επανεμφάνιση νεοπλασμάτος, όπως είναι οι λεμφαδενικές μεταστάσεις και/ή συμμετοχή του παραμήτριου). Οι ασθενείς με επίμονο, υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό CC παρουσιάζουν χαμηλή συχνότητα επιβίωσης και αυξημένη νοσηρότητα λόγω νεφρικής ανεπάρκειας και κλινικής επιδείνωσης. Σε τέτοιες περιπτώσεις ασθενών, συνήθως πραγματοποιούνται διπλές χημειοθεραπείες με βάση την πλατίνα, όπως η σισπλατίνη και η πακλιταξέλη, που συνήθως χορηγούνται σε συνδυασμό με το εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα bevacizumab που στρέφεται κατά του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) (Rafael et al., 2022; Zou et al., 2022).

Όσον αφορά την ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του αιδοίου και πρόδρομες αλλοιώσεις, δύο κύρια ογκογόνα μονοπάτια έχουν εντοπιστεί στην παθογένεια: 1) ένα μονοπάτι εξαρτώμενο από τον HPV που ξεκινά με τη μόλυνση από τον HPV υψηλού και 2) ένα μονοπάτι ανεξάρτητο από τον HPV που σχετίζεται με χρόνια φλεγμονή (π.χ. λειχήνας) και ο ασθενής φέρει είτε γονίδιο p53 άγριου τύπου είτε μεταλλαγμένο p53. Γυναίκες ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο των ωοθηκών λόγω μόλυνσης από HPV

έχουν ευνοϊκότερη πρόγνωση. Αντίθετα ασθενείς με HPV-αρνητικούς όγκους που φέρουν μεταλλάξεις p53 έχουν τη χειρότερη πρόγνωση συνήθως (Kortekaas et al., 2020). Ωστόσο, συνίσταται η ίδια θεραπεία και στις δύο περιπτώσεις, χωρίς δηλαδή να επηρεάζει κάπως η κατάσταση του HPV ή του p53. Η ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του αιδοίου θεωρείται πρόδρομος του ακανθοκυτταρικού/πλακώδους καρκινώματος του αιδοίου και μπορεί να διαχωριστεί σε χαμηλού βαθμού πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις (low-grade squamous intraepithelial lesions, LSIL), υψηλού βαθμού πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις του αιδοίου (vulvar high-grade squamous intraepithelial lesions, vHSIL) ή διαφοροποιημένη ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του αιδοίου (differentiated vulvar intraepithelial neoplasia, dVIN). Η dVIN είναι ο πρόδρομος του υψηλού κινδύνου HPV-αρνητικού ακανθοκυτταρικού/πλακώδους καρκινώματος του αιδοίου και έχει συσχετιστεί με χειρότερη επιβίωση χωρίς νόσο σε σύγκριση με τον καρκίνο του αιδοίου που σχετίζεται με HSIL. Η vHSIL είναι ο πρόδρομος του υψηλού κινδύνου HPV-θετικού ακανθοκυτταρικού/πλακώδους καρκινώματος του αιδοίου και παλαιότερα αναφερόταν ως ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του αιδοίου συνήθους τύπου (vulvar intraepithelial neoplasia of the usual type, uVIN). Οι πιθανές επιλογές προκειμένου να αντιμετωπιστούν οι πρόδρομες βλάβες είναι η χειρουργική εκτομή στην περίπτωση dVIN και η χειρουργική εκτομή, η εξάτμιση με λέιζερ ή η τοπική θεραπεία στην περίπτωση vHSIL. Η συνήθης θεραπεία για το ακανθοκυτταρικό/πλακώδους καρκινώματος του αιδοίου συνίσταται στη ριζική εκτομή, εφόσον είναι εφικτό. Η παρουσία μεταστάσεων στους λεμφαδένες είναι ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας για την επιβίωση. Για το λόγο αυτό, εκτελείται επίσης η διαδικασία βιοψίας του φρουρού λεμφαδένα, η λεμφαδενεκτομή ή η απομάκρυνση των λεμφαδένων, εκτός από τις γυναίκες με βλάβες ≤ 2 cm και στρωματική διείσδυση ≤ 1 mm (Rafael et al., 2022).

Σχετικά με τον καρκίνο του πέους, περισσότερο από το 95% των όγκων του είναι πλακώδες καρκίνωμα του πέους (penile squamous cell carcinoma, PSCC). Ομοίως με την περίπτωση της ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του αιδοίου, έχουν εντοπιστεί δύο υπεύθυνα μοριακά μονοπάτια καρκινογένεσης: η HPV-εξαρτώμενη και η HPV-ανεξάρτητη καρκινογένεση. Οι σχετιζόμενες με τον HPV αλλοιώσεις εντοπίζονται συνήθως στη βάλανο του πέους και/ή στο προπέτασμα με βασεοειδή/καρυώδη χαρακτηριστικά (Hoekstra et al., 2019). Όσον αφορά τις θεραπευτικές επιλογές, στις μη προχωρημένες αλλοιώσεις πραγματοποιείται θεραπευτική περιτομή, τοπικές θεραπείες, εκτομή με λέιζερ ή/και τοπική εκτομή ή ολική επαναφορά της γλωχίνας. Παράγοντες όμως που επηρεάζουν τον τύπο της θεραπείας είναι και η θέση, η έκταση, η επιμονή και το ποσοστό υποτροπής των αλλοιώσεων. Στην περίπτωση προχωρημένης νόσου, η τεχνική εκτομής μεταβάλλεται και εξαρτάται από το στάδιο κατά τη διάγνωση. Για παράδειγμα, για νόσο cT0-2, όχι πολύ μεγάλων όγκων, έχουν αναπτυχθεί χειρουργικές τεχνικές εξοικονόμησης οργάνων ώστε να εξασφαλίζεται η μέγιστη δυνατή διατήρηση αυτών. Από την άλλη πλευρά, οι μεγάλοι όγκοι (cT3-4) απαιτούν πιο ακραίες επιλογές, όπως η μερική ή ολική πενεκτομή (Thomas et al., 2021). Επιπροσθέτως, σε περιπτώσεις ασθενών με μεταστάσεις στους βουβωνικούς ή/και πυελικούς λεμφαδένες, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι υπάρχει σημαντική νοσηρότητα, συνίσταται η λεμφαδενεκτομή (Rafael et al., 2022).

Όσον αφορά την θεραπεία άλλων τύπων καρκίνων που οφείλονται σε ογκογόνους HPV θα αναφερθούμε στην ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του πρωκτού (anal intraepithelial neoplasia, AIN) και τους καρκίνους της κεφαλής και τραχήλου (λαιμού), όπως όγκοι του στοματοφάρυγγα, συγκεκριμένα της αμυγδαλής και της βάσης της γλώσσας.

Η AIN γενικά αντιμετωπίζεται με ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές, όπως η αφαίρεση με λέιζερ ή ο καυτηριασμός. Η αφαίρεση εφαρμόζεται συνήθως σε περιπτώσεις υψηλού βαθμού AIN. Το πρότυπο θεραπείας για τον εντοπισμένο καρκίνο του πρωκτού είναι η ταυτόχρονη χημειοακτινοθεραπεία, η οποία αποτελείται από ταυτόχρονη ακτινοβολία, μιτομυκίνη C και 5-φθοροουρακίλη. Ο μεταστατικός καρκίνος του πρωκτού όμως δεν είναι θεραπεύσιμος. Αν και δεν υπάρχει κάποια τυποποιημένη χημειοθεραπεία που να ακολουθείται πάντα, οι επιλογές θεραπείας μπορεί να περιλαμβάνουν ανάλογα πλατίνας, ταξάνες ή αντιμεταβολίτες (Miles et al., 2017; Rafael et al., 2022).

Για τους καρκίνους της κεφαλής και του τραχήλου, οι ασθενείς με πρώιμα στάδια νόσου μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με μία μόνο μέθοδο. Επίσης, διερευνάται η διαστοματική ρομποτική χειρουργική ως μία ελάχιστα επεμβατική επιλογή. Οι πιο συνηθισμένες θεραπείες για τοπικά προχωρημένους καρκίνους της κεφαλής και του τραχήλου περιλαμβάνουν τη χρήση σισπλατίνης, ταυτόχρονα με ακτινοβολία. Μια εναλλακτική λύση είναι η ταυτόχρονη χρήση ενός αντισώματος που στοχεύει τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα και της ακτινοβολίας. Οι πιο πρόσφατες θεραπείες για ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου περιλαμβάνουν στοχευμένες θεραπείες, όπως το μονοκλωνικό αντίσωμα nivolumab κατά της πρωτεΐνης προγραμματισμένου θανάτου 1 (programmed death protein 1, PD-1) (Ferris et al., 2016; Miles et al., 2017).

1.5.2. Αποκατάσταση της λειτουργίας των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος.

Η αντικαρκινική λειτουργία των ανοσοποιητικών κυττάρων που εντοπίζονται στο μικροπεριβάλλον (προ)καρκίνων σχετιζόμενων με τον HPV συχνά εμποδίζεται. Για την αποκατάσταση της λειτουργίας αυτών των κυττάρων ακολουθούνται διαφορετικές στρατηγικές ανάλογα και με τα διάφορα στάδια της ανάπτυξης της νόσου και βάσει των σημερινών γνώσεων σχετικά με τις στρατηγικές αποφυγής του HPV και των όγκων που προκαλούνται από τον HPV. Παρακάτω συνοψίζονται μελέτες που διερευνούν ανοσοθεραπευτικές στρατηγικές για τον σχετιζόμενο με τον HPV (προ)καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, του αιδοίου και/ή του πέους.

Αγωνιστές των υποδοχέων τύπου Toll (Toll-like receptors, TLR)

Όπως γνωρίζουμε οι TLR εμπλέκονται στην ενεργοποίηση της έμφυτης ανοσίας δρώντας μέσω σηματοδοτικών μονοπατιών και της αναγνώρισης μοριακών προτύπων που σχετίζονται με παθογόνα, διεγείροντας έτσι την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και ιντερφερονών τύπου I. Συνοπτικά, διεγείρουν το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού και ενισχύουν τη λειτουργία του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος για την απομάκρυνση των παθογόνων μικροοργανισμών και την προστασία του οργανισμού από τη μόλυνση (Zou et al.,

2022). Διεξάγονται δοκιμές με πολλούς αγωνιστές TLR για να αξιολογηθεί η ικανότητά τους να ενισχύσουν την αντικαρκινική ανοσολογική απόκριση σε (προ)καρκίνους. Ένας από αυτούς είναι η ιμικιμόδη, ένας αγωνιστής του TLR7, ο οποίος μπορεί να διεγείρει την τοπική παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η IFN- γ , ο TNF- α και η IL-12. Αυτές οι κυτταροκίνες, από την πλευρά τους, μπορούν να επιταχύνουν τις αποκρίσεις κυτταρολυτικών τύπου 1 T-κυττάρων (Schön & Schön, 2007). Οι ασθενείς με ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία σχετιζόμενη με τον HPV αντιμετωπίζονται ολοένα και περισσότερο με τοπική θεραπεία με ιμικιμόδη αντί για εκτομή. Σε ασθενείς με βλάβες vHSIL, η ιμικιμόδη έχει ήδη εφαρμοστεί ως αρχική τοπική θεραπεία. Τουλάχιστον προς το παρόν, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες έχουν δείξει ενθαρρυντική ανταπόκριση σε ποσοστό περίπου 46-58% των ασθενών με vHSIL (Deen & Burdon-Jones, 2017). Η συγκεκριμένη θεραπεία είναι πιθανόν αποτελεσματική και για τη θεραπεία των βλαβών CIN και PIN, με ποσοστά 67-75% και 62%, αντίστοιχα (Rafael et al., 2022). Επίσης, παρόλο που η χορήγηση ιμικιμόδης τοπικά αποτελεί καλή εναλλακτική λύση για περιπτώσεις που σε άλλη περίπτωση θα είχε γίνει ακρωτηριασμός, πρέπει να εξεταστούν οι παράγοντες που καθορίζουν την ανταπόκριση και την αντίσταση στη θεραπεία. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι η ανταπόκριση στην imiquimod σχετίζεται με την παρουσία προϋπάρχοντος προφλεγμονώδους ανοσολογικού μικροπεριβάλλοντος και συγκεκριμένα ότι μπορεί να ενισχύσει τις απαντήσεις των T-κυττάρων, αλλά είναι κυρίως αποτελεσματική σε καταστάσεις όπου οι βλάβες περιλαμβάνουν ένα προϋπάρχον προφλεγμονώδες ανοσολογικό μικροπεριβάλλον. Για να ξεπεραστούν τα διάφορα τυχόν εμπόδια σε βλάβες με τοπική ανοσοκαταστολή, απαιτούνται πρόσθετες ανοσοθεραπευτικές στρατηγικές. Για παράδειγμα, ο θεραπευτικός εμβολιασμός κατά του HPV μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να βοηθήσει στην ανατροπή της ανοσολογικής ισορροπίας υπέρ της ανοσοαπόκρισης του ξενιστή. Αυτές οι πρόσθετες ανοσοθεραπευτικές στρατηγικές στοχεύουν στην αποκατάσταση της φυσιολογικής λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος και στην ενίσχυση της αντικαρκινικής απόκρισης (Abdulrahman et al., 2020, 2022). Αυτό συνάδει με την ανάγκη για πρόσθετη θεραπευτική ανοσολογική διαμόρφωση.

Αναστολείς του σημείου ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος

Έχει βρεθεί ότι τα σημεία ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος και οι συνδέτες τους ρυθμίζονται συνεχώς στο μικροπεριβάλλον του όγκου διαφόρων κακοηθειών, αποτελώντας ένα σημαντικό εμπόδιο στην έναρξη της αποτελεσματικής έμφυτης ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού κατά του όγκου (Toor et al., 2020). Οι αναστολείς των σημείων ανοσοελέγχου έχουν γίνει αντικείμενο ευρείας μελέτης σε εργαστήρια ανοσοθεραπείας των όγκων, αποτελούν δε σήμερα την κύρια θεραπευτική μέθοδο στην ανοσοθεραπεία γενικότερα. Οι υποδοχείς αυτοί επάγουν τον αποκλεισμό της πρωτεΐνης προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 (PD-1), της πρωτεΐνης προγραμματισμένου θανάτου-ligand 1 (Programmed death ligand 1, PD-L1) και της πρωτεΐνης 4 που σχετίζεται με τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA4). Τα μονοκλωνικά αντισώματα ipilimumab (που στοχεύει την CTLA4) και nivolumab και pembrolizumab (και τα δύο στοχεύουν την PD-L1) έχουν επί του παρόντος άδεια κυκλοφορίας. Επιπλέον, οι αναστολείς της PD-L1 δοκιμάζονται κλινικά για τη θεραπεία του προχωρημένου CC (Zou et al., 2022).

Παρ' όλο που ορισμένοι αναστολείς μπορούν να έχουν περιορισμένη κλινική αποτελεσματικότητα μόνο τους, σύμφωνα με τις τρέχουσες ευρήματα, απαιτείται η συνδυασμένη χρήση τους με άλλες θεραπευτικές μεθόδους για να βελτιωθούν τα θεραπευτικά αποτελέσματα. Επιπλέον, απαιτούνται περαιτέρω πειστικές κλινικές δοκιμές που θα αποδείξουν την αποτελεσματικότητα αυτής της θεραπευτικής προσέγγισης, προκειμένου να αντιμετωπιστούν οι τρέχουσες δυσκολίες που αντιμετωπίζονται στην εφαρμογή της ανοσοθεραπείας σε νοσήματα που σχετίζονται με τον HPV (Toor et al., 2020).

1.6. Εμβολιασμός

1.6.1. Θεραπευτικός εμβολιασμός κατά του HPV

Αντί να παράγουν αντισώματα εξουδετέρωσης του HPV, ο στόχος των θεραπευτικών εμβολίων κατά του HPV είναι αποκατάσταση ή η προετοιμασία της κυτταροδιαμεσολαβούμενης ανοσίας μέσω της επαγωγής ειδικών για τον HPV T-κυτταρικών απαντήσεων. Υπάρχουν πολλά θεραπευτικά εμβόλια που έχουν διερευνηθεί κατά του HPV, με στόχο τις ογκοπρωτεΐνες E6 και E7 που είναι ενεργές στα καρκινικά κύτταρα που προκαλούνται από τον HPV. Αυτές οι ογκοπρωτεΐνες απουσιάζουν από τα υγιή κύτταρα και είναι απαραίτητες για τη διατήρηση του μετασχηματισμένου φαινοτύπου των καρκινικών κυττάρων. Οι τεχνικές που έχουν εξεταστεί περιλαμβάνουν γενετικά εμβόλια που βασίζονται σε DNA, RNA, ιό ή βακτήρια, καθώς επίσης και εμβόλια που βασίζονται σε πρωτεΐνες, πεπτίδια ή δένδριτικά κύτταρα. Αυτές οι θεραπευτικές προσεγγίσεις στοχεύουν στην ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος για την καταπολέμηση των καρκινικών κυττάρων που σχετίζονται με τον HPV (Miles et al., 2017; Rafael et al., 2022; Zou et al., 2022).

Ο εμβολιασμός με DNA αποτελεί μια καλή περίπτωση για την πρόκληση κυτταρικών ανοσοαπαντήσεων. Τα εμβόλια αυτά φέρουν πολλά πλεονεκτήματα όπως είναι η σταθερότητά τους, η χαμηλή τους τιμή και ευκολία παραγωγής. Επίσης είναι ανεκτά από μεγάλη ποσοστό του πληθυσμού των ασθενών. Τα εμβόλια DNA μειονεκτούν λόγω χαμηλής αποτελεσματικότητας της διαμόλυνσης και περιορισμένης ανοσογονικότητας (Stern et al., 2012). Επιπρόσθετα, έχουν ανακαλυφθεί κάποιες νέες στρατηγικές με σκοπό την ενίσχυση της ανοσογονικότητας των εμβολίων μέσω της διευκόλυνσης της παράδοσης, της επεξεργασίας και της παρουσίας του αντιγόνου. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η παροχή του εμβολίου DNA με ηλεκτροδιάχυση, στρατηγική η οποία συμβάλλει στην ενίσχυση της ανοσοποίησης, σύμφωνα με κλινικές μελέτες. Η διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης και η πρόσληψη νουκλεϊκών οξέων μπορούν να επιτευχθούν με ηλεκτροπόρωση στο σημείο της ένεσης, με επακόλουθο την αυξημένη ανοσογονικότητα (Rafael et al., 2022). Παραδείγματα εμβολίων που η χορήγησή τους σε ασθενείς CIN2/3 έχει δοκιμαστεί με ηλεκτροδιάχυση και είχαν θετικά αποτελέσματα είναι το GX-1183 (Kim et al., 2014) και το VGX-3100 (Trimble et al., 2015). Ανοσολογικές αναλύσεις *ex vivo* έχουν δείξει ότι το μέγεθος της T-κυτταρικής απόκρισης κατά της ογκοπρωτεΐνης E6 σχετίζεται με την κλινική έκβαση. Αυτή τη στιγμή πάντως, το VGX-3100 βρίσκεται υπό κλινική δοκιμή φάσης III με αριθμό κλινικής μελέτης NCT03185013. Σε αυτήν τη μελέτη, εξετάζεται η χρήση του VGX-3100 σε 201 ασθενείς με επιβεβαιωμένη λοίμωξη από

τον ιό HPV τύπων 16/18 και με διάγνωση CIN2/3 (κυτταρική αναπλασία υψηλού βαθμού) (Rafael et al., 2022). Μια άλλη στρατηγική εμβολιασμού με σκοπό την βελτίωση της ανοσοποίησης είναι η DNA tattooing (τατουάζ). Η στρατηγική αυτή έδειξε από παλιά αυξημένη ειδική για το εμβόλιο T-κυτταρική απόκριση σε σύγκριση με τον κλασικό ενδοκυτταρικό εμβολιασμό με DNA σε μη ανθρώπινα πειραματόζωα (Verstrepen et al., 2008). Σε πρόσφατη κλινική δοκιμή φάσης I/III που χρησιμοποιήθηκε η συγκεκριμένη τεχνική εμβολιασμού για χορήγηση γενετικά ενισχυμένου εμβολίου που στοχεύει τις πρωτεΐνες E6 και E7 σε ασθενείς με uVIN, τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά (6/14 ασθενείς παρουσίασαν αντικειμενική κλινική ανταπόκριση) και το εμβόλιο βρέθηκε καλά ανεκτό από τον οργανισμό των ασθενών (Bakker et al., 2021).

Επίσης, παρατηρήθηκαν αξιολογικά ποσοστά ανταπόκρισης σε ασθενείς με VIN μετά τη λήψη ενός συνθετικού εμβολίου πεπτιδίων που περιλάμβανε τις ογκοπρωτεΐνες HPV-16 E6 και E7. Μετά από 12 μήνες παρακολούθησης των συνολικά 19 εμβολιασμένων, 15 από αυτούς (78%) είχαν καλή κλινική ανταπόκριση, ενώ συνολικά πλήρης ανταπόκριση παρατηρήθηκε σε 9 από αυτούς (47%) (Abdulrahman et al., 2018). Για την αποτυχία της θεραπείας σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο ίσως να ευθύνεται η μεγάλη ανοσοκαταστολή που παρατηρείται τόσο στον όγκο όσο και στους σχετιζόμενους λεμφαδένες. Για να ξεπεραστεί αυτή η ανοσοκαταστολή και να επιτευχθούν αποτελεσματικές αντι-ανοσολογικές απαντήσεις, χρειάζεται θεραπευτικός εμβολιασμός κατά του HPV σε συνδυασμό με άλλες θεραπευτικές μεθόδους, όπως οι αναστολείς σημείων ελέγχου. Παράλληλα, πραγματοποιούνται αρκετές μελέτες που εξετάζουν εμβόλια κατά του HPV σε συνδυασμό με άλλους ανοσοθεραπευτικούς παράγοντες για τη θεραπεία τοπικά προχωρημένων ή μεταστατικών καρκινικών περιπτώσεων που είναι θετικές στον HPV. Οι μελέτες αυτές περιλαμβάνουν τα NCT04432597, NCT03439085 και NCT04287868 (Rafael et al., 2022).

Γενικότερα, οι μελέτες έχουν υποδείξει ότι η κλινική αποτελεσματικότητα του θεραπευτικού εμβολιασμού σε ασθενείς με CIN (αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας) και uVIN (αλλοιώσεις του αιδοίου) σχετίζεται με το ύψος της ανοσοαπόκρισης που προκαλείται από το εμβόλιο. Παρόλο που αυτά τα αποτελέσματα είναι μάλλον θετικά, κανένα θεραπευτικό εμβόλιο δεν έχει ακόμη πάρει άδεια για να χορηγηθεί σε ασθενείς με αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας και του αιδοίου που σχετίζονται με τον HPV. Ως προς τον καρκίνο του πέους, η χρησιμότητα των θεραπευτικών εμβολίων δεν έχει ακόμη διερευνηθεί επαρκώς. Επομένως, συμπεραίνουμε ότι απαιτούνται περαιτέρω κλινικές μελέτες για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητά τους σε αυτές τις καρκινικές παθήσεις που σχετίζονται με τον HPV. (Zou et al., 2022).

Τα εμβόλια με βακτηριακούς ή ιικούς φορείς (π.χ. ιός sindbis, ιός της εγκεφαλίτιδας των ιπποειδών ή αδενοϊός) αποτελούν μια άλλη κατηγορία εμβολίων. Υπάρχουν διάφορα προκλινικές μελέτες που έχουν εξετάσει την αποτελεσματικότητα τέτοιων εμβολίων, ενώ κάποια έχουν περάσει και στο στάδιο των κλινικών δοκιμών (Miles et al., 2017). Η *Listeria monocytogenes* (Lm) είναι ένας βακτηριακός φορέας που χρησιμοποιείται συχνά ως βάση για ανοσοθεραπευτικά εμβόλια. Η Lm είναι ένα ενδοκυτταρικό βακτήριο θετικό κατά Gram, το οποίο μπορεί να διαφύγει από τα φαγοσώματα των κυττάρων ξενιστή και να προκαλέσει μόλυνση στα κύτταρα του ξενιστή. Μετά τη μόλυνση, η Lm μπορεί να ενεργοποιήσει τόσο το ενδογενές ανοσοποιητικό σύστημα (όπως τα νευτροφίλα και τα μακροφάγα) όσο και το

προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα (CD4⁺ και CD8⁺ T λευκοκύτταρα). Η Lm έχει χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά ως φορέας για αντιγόνα ειδικά για τον όγκο στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου. Οι αντιγονικές ουσίες του καρκίνου μπορούν να συνδυαστούν με τη Lm και να παρουσιαστούν στο ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή, ενεργοποιώντας μια ανοσολογική αντίδραση κατά του καρκίνου. Έχει αναφερθεί ότι οι ανοσοθεραπείες με Lm-λίστεριολυσίνη O (LLO) παρουσιάζουν διάφορους μηχανισμούς που δρουν ταυτόχρονα και οποίοι συνεργούν στη δημιουργία απόκρισης, η οποία ενεργοποιείται από την ικανότητά τους να διεγείρουν αποτελεσματικά τόσο τις έμφυτες όσο και τις προσαρμοστικές ανοσοαπαντήσεις (Rothman et al., 2010). Το AXAL είναι ένας νέος ανοσοθεραπευτικός παράγοντας που χρησιμοποιεί την ανοσοθεραπευτική πλατφόρμα Lm-LLO για τη θεραπεία του CC και άλλων ασθενειών που σχετίζονται με τον HPV. Βασίζεται στο Lm που έχει συγχωνευθεί με το μη αιμολυτικό θραύσμα του LLO (Listeriolysin O), μία τοξίνη που παράγεται από τη Lm. Με αυτήν τη συνδυαστική πλατφόρμα, το AXAL εκκρίνει την πρωτεΐνη σύντηξης Lm-LLO-E7, η οποία στοχεύει τους όγκους που είναι θετικοί για τον ιό του ανθρώπινου θηλωματικού (HPV). Η πρωτεΐνη σύντηξης Lm-LLO-E7 βοηθά στον εντοπισμό και την εξόντωση των καρκινικών κυττάρων που εκφράζουν το αντιγόνο E7 του HPV. Αυτό γίνεται μέσω της ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος κατά του E7 και της ενίσχυσης της αντι-καρκινικής ανοσοαπόκρισης. Η ελπίδα είναι ότι ο AXAL μπορεί να προσφέρει μια αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με CC και άλλες ασθένειες που σχετίζονται με τον HPV (Miles et al., 2017).

1.6.2. Προφυλακτικά εμβόλια

Ένα από τα βασικά μέσα πρόληψης στα αρχικά στάδια της λοίμωξης είναι τα προφυλακτικά εμβόλια. Υπάρχουν τρία κύρια προφυλακτικά εμβόλια που είναι διαθέσιμα σήμερα:

- Δισθενές εμβόλιο: Αυτό το εμβόλιο στοχεύει στους τύπους HPV 16 και 18, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για περίπου 70% των καρκίνων τραχήλου της μήτρας. Το εμβόλιο προσφέρεται σε δισθενή μορφή, δηλαδή περιέχει μικρές ποσότητες ανενεργοποιημένων αντιγόνων HPV.
- Τετραδύναμο εμβόλιο HPV: Αυτό το εμβόλιο προσφέρει προστασία ενάντια στους τύπους HPV 6, 11, 16 και 18. Οι τύποι 6 και 11 είναι υπεύθυνοι για την πλειοψηφία των περιπτώσεων γεννητικών βρογχοκλιδίων, ενώ οι τύποι 16 και 18 σχετίζονται με καρκίνο τραχήλου, καθώς και με άλλους καρκίνους.
- Μη-σθενές εμβόλιο HPV: Αυτό το εμβόλιο προσφέρει προστασία ενάντια σε περισσότερους τύπους HPV συγκριτικά με τα προηγούμενα. Στοχεύει στους τύπους 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 και 58. Αυτοί οι τύποι καλύπτουν τη μεγαλύτερη ποσότητα καρκινογόνων τύπων HPV. (Rafael et al., 2022; Zou et al., 2022).

Όλα τα εμβόλια αποτελούνται από L1 ιόμορφα σωματίδια, ειδικά για τους τύπους HPV που στοχεύουν. Αυτά τα εμβόλια κατά του HPV είναι πολύ ανοσογόνα και προκαλούν την παραγωγή ειδικών αντισωμάτων που μπορούν να εξουδετερώσουν τον ιό. Τα προφυλακτικά εμβόλια κατά του HPV προτείνονται συνήθως για νεαρά άτομα, τόσο σε κορίτσια όσο και σε αγόρια, πριν από τη σεξουαλική ενεργότητα, καθώς παρέχουν τη μεγαλύτερη προστασία όταν δεν έχει γίνει ακόμη έκθεση στον ιό (Pal & Kundu, 2020).

Γίνεται λοιπόν κατανοητό το πόσο σημαντική είναι η θέσπιση προγραμμάτων εμβολιασμού κατά του HPV σε όλο τον κόσμο. Τουναντίον, η κατάσταση είναι διαφορετική. Η εμβολιαστική κάλυψη στις περισσότερες χώρες δεν είναι η πρότερη και υπάρχουν μεγάλες διαφορές όχι μόνο από χώρα σε χώρα, αλλά και εντός των χωρών. Για παράδειγμα συμβαίνει πολύ συχνά τα αγόρια και οι άνδρες να εμβολιάζονται ελάχιστα, όπως φαίνεται και από το γεγονός ότι μόλις 4% των αγοριών σε όλο τον κόσμο εμβολιαστεί πλήρως το 2019 (Bruni et al., 2021) (Rafael et al., 2022; Zhou et al., 2020).

2. Πολιτικές υγείας και θεραπείας από τον ιό του HPV.

2.1. Οι έννοιες της γνώσης και της στάσης.

Πριν αναφερθούμε στις πολιτικές υγείας και θεραπείες από τον ιό του HPV είναι σημαντικό να κάνουμε μια εισαγωγή σε έννοιες που θα φανούν χρήσιμες και στη συνέχεια αυτής της εργασίας. Είναι γνωστό ότι το επίπεδο της γνώσης και η στάση του πληθυσμού επηρεάζουν άμεσα σε τι κατάσταση βρίσκεται η υγεία του αφού διαμορφώνουν και τις συνήθειές του και το πώς δρα για το καλό της υγείας του ή για να αποφύγει μια ασθένεια.

Η γνώση γύρω από την ασθένεια - δηλαδή πώς μεταδίδεται, πώς θεραπεύεται κ.ά.- είναι αναγκαία αλλά μη επαρκής συνθήκη για την μεταβολή της συμπεριφοράς του ατόμου καθώς προσφέρει κίνητρα για την ανάληψη δράσης και αλλαγής της στάσης του. Η έννοια της στάσης αναφέρεται στη συνεκτική και σταθερή αντίληψη, αξιολόγηση και αντίδραση ενός ατόμου έναντι συγκεκριμένων θεμάτων, ατόμων ή καταστάσεων. Είναι μια διάρκεια ψυχικής κατάστασης που παραμένει σταθερή και οργανωμένη στον χρόνο, και ορίζει τις προτιμήσεις, τις πεποιθήσεις και τη συμπεριφορά του ατόμου. Η στάση μπορεί να επηρεάσει την αντίληψη, την προσήλωση, την αξιολόγηση και την αντίδραση σε διάφορες καταστάσεις και περιβάλλοντα. Επιπλέον, η στάση μπορεί να επηρεάζει τις αποφάσεις και τη συμπεριφορά του ατόμου, καθώς εκφράζει τις προτιμήσεις και τις αξίες του (Prochaska et al., 1992).

Οι 2 αυτοί παράγοντες μαζί με άλλους όπως οι αξίες και οι πεποιθήσεις του ατόμου και του πληθυσμού είναι ευρέως αποδεκτές από μια σειρά μοντέλων συμπεριφοράς. Ένα παράδειγμα είναι το μοντέλο πεποιθήσεων για την υγεία που διατυπώθηκε από τους Janz και Becker το 1984 και αναφέρεται στη σχέση ανάμεσα στις πεποιθήσεις και τις συμπεριφορές των ατόμων σχετικά με την υγεία. Σκοπός αυτών των δύο ψυχολόγων ήταν να δώσουν μια απάντηση στο γιατί τα άτομα δεν έδειχνα προθυμία συμμετοχής σε προγράμματα πρόληψης του ιού HPV (Janz & Becker, 1984). Στο πλαίσιο της ασθένειας του ιού HPV, η γνώση σχετικά με τον ιό, τους τρόπους μετάδοσης και τις θεραπευτικές επιλογές είναι σημαντική, αλλά μόνο η γνώση δεν είναι αρκετή για να προκαλέσει αλλαγή συμπεριφοράς. Οι πεποιθήσεις και οι αντιλήψεις των ατόμων παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο. Αν οι άνθρωποι πιστεύουν ότι μπορούν να αποφύγουν την επιβάρυνση της ασθένειας και υπάρχουν θετικές προσδοκίες για την αποτελεσματικότητα των προληπτικών μέτρων, τότε είναι πιο πιθανό να υιοθετήσουν αυτές τις συμπεριφορές (Acosta & Wolfe, 2008; Janz & Becker, 1984).

Επομένως, διατύπωσαν την άποψη ότι για να επηρεαστεί η συμπεριφορά του πληθυσμού σχετικά με την πρόληψη και τη θεραπεία του ιού HPV, είναι σημαντικό να υπάρχει εκπαίδευση και ενημέρωση για την ασθένεια, αλλά και να δημιουργηθούν θετικές πεποιθήσεις και αντιλήψεις που θα ενθαρρύνουν την υιοθέτηση προληπτικών μέτρων και την αναζήτηση θεραπευτικής βοήθειας. Οι εργαζόμενοι του κλάδου της υγείας πρέπει μετέχουν σε δράσεις εκπαίδευσης και ενημέρωσης του κόσμου, καθώς και στη δημιουργία θετικών πεποιθήσεων και αντιλήψεων που θα ενθαρρύνουν την υγιή συμπεριφορά και την αναζήτηση ιατρικής φροντίδας (Acosta & Wolfe, 2008).

2.2. Ελλάδα

Όπως παγκοσμίως, έτσι και στην Ελλάδα, συχνά ανιχνεύονται HPV θετικά άτομα, γεγονός που είναι η κύρια αιτία εμφάνισης πολλών τύπων καρκίνου, όπως του τραχήλου της μήτρας, του στοματοφαρυγγαίου, του πέους και του πρωκτού. Συνδέεται επίσης με κοινά καλοήγη νοσήματα, όπως τα γεννητικά κονδυλώματα. Ωστόσο, μπορεί να προληφθεί αποτελεσματικά μέσω εμβολιασμού. Ο εμβολιασμός κατά του HPV έχει αποδειχθεί ως ένα αποτελεσματικό και αποδοτικό μέτρο δημόσιας υγείας και αποτελεί πολιτική υγείας, με στόχο την εξάλειψη του καρκίνου που σχετίζεται με τον HPV στο μέλλον.

Συνολικά, η Ελλάδα έχει εισαγάγει τον εμβολιασμό κατά του HPV στο εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών, με συνεχή προσπάθεια να αυξηθεί η συμμετοχή και η κάλυψη του εμβολιασμού στον πληθυσμό των κοριτσιών. Η συνεχής προώθηση του εμβολιασμού και η ενημέρωση του κοινού αποτελούν σημαντικά μέτρα για τη μείωση του αριθμού των συναφών τύπων καρκίνου. Από το 2008, η Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών της χώρας μας έχει συστήσει τον εμβολιασμό των γυναικών κατά του HPV, αρχικά στις ηλικίες 12-26 ετών και στη συνέχεια στα κορίτσια ηλικίας 11-18 ετών. Τα μέχρι τώρα δεδομένα δείχνουν μια σχετική πρόοδο του ποσοστού συμμετοχής των κοριτσιών στο εμβολιαστικό πρόγραμμα κατά του HPV στην Ελλάδα με την πάροδο του χρόνου, καθώς το εμβόλιο διενεργείται σε όλο και μικρότερες ηλικίες σύμφωνα με τις διεθνείς συστάσεις και στόχους. Συγκεκριμένα, βάσει ανάλυσης δεδομένων από την ΗΔΙΚΑ για την περίοδο 2017-2021, η μέση εμβολιαστική κάλυψη στα κορίτσια ήταν περίπου 55,4% για τις ηλικίες 11-18 και 43,8% για τις ηλικίες 11-14. Το πιο συνηθισμένη ηλικία για τον εμβολιασμό ήταν τα 13 έτη το 2017 και τα 12 έτη το 2021. Παρατηρείται επίσης αύξηση του αριθμού των εμβολιασμών που διενεργούνται στις ηλικίες των 11 και 12 ετών κατά την περίοδο 2017-2021 (Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμού, 2022).

Μετά όμως από τη δημοσίευση του Εθνικού Προγράμματος Εμβολιασμού Παιδιών και Εφήβων του 2022, ο εμβολιασμός έναντι του ιού HPV ενδείκνυται πλέον τόσο σε κορίτσια, όσο και σε αγόρια, με ελάχιστη ηλικία εμβολιασμού τα 9 έτη. Σε κάθε περίπτωση, ο εμβολιασμός συνίσταται να ολοκληρώνεται πριν την έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας προκειμένου να επιτευχθεί η μέγιστη προστασία. Τέλος, στην Ελλάδα διατίθεται το εννεαδύναμο (HPV9) εμβόλιο HPV. Εάν το παιδί προσέρχεται για εμβολιασμό πριν κλείσει τα 15 έτη, τότε ακολουθείται σχήμα εμβολιασμού δύο δόσεων, με διάστημα 6 μηνών μεταξύ τους. Στην περίπτωση που δεν τηρηθεί αυτό το μεσοδιάστημα και οι δύο δόσεις χορηγηθούν ακόμα και πριν την παρέλευση 5 μηνών, τότε συνίσταται να γίνει και 3η δόση τουλάχιστον 3 μήνες μετά. Εάν το παιδί προσέρχεται για εμβολιασμό μετά την ηλικία των 15 ετών, τότε

ακολουθείται σχήμα εμβολιασμού τριών δόσεων, με τη δεύτερη δόση να γίνεται μετά την παρέλευση 1-2 μηνών από την πρώτη δόση, ενώ η Τρίτη δόση γίνεται στους 6 μήνες. Μόνο σε ειδικές περιπτώσεις αυξημένου κινδύνου συνιστάται εμβολιασμός έναντι του HPV σε άτομα ηλικίας 9–26 ετών σε σχήμα πάλι 3 δόσεων.

Ακόμα, σύμφωνα με τις εντολές του νέου Εθνικού Προγράμματος Εμβολιασμού Παιδιών και Εφήβων, τα εμβόλια δεν συστήνονται κατά την κύηση. Εάν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη, μετά τον εμβολιασμό, τότε αυτός ολοκληρώνεται μετά και την ολοκλήρωσή της εγκυμοσύνης.

Παράλληλα, ο Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ) προτείνει και μια σειρά άλλων δράσεων, με πρώτη και κύρια την ενημέρωση του πληθυσμού της χώρας σχετικά με τους κινδύνους που επιφέρει το κάπνισμα στην υγεία, και ειδικότερα ως παράγοντας κινδύνου για μόλυνση από τον HPV. Επιπρόσθετα, ο ΕΟΔΥ τονίζει τη σημαντικότητα ύπαρξης σεξουαλικής αγωγής, ανάλογα την ηλικία και την ανάγκες των διαφορετικών πληθυσμών. Για παράδειγμα, ένα μέτρο που συστήνεται είναι η χρήση προφυλακτικού. Τέλος, ειδικά για γυναίκες του γενικού πληθυσμού άνω των 30 ετών και για εκείνες που είναι άνω των 25 ετών και έχουν μολυνθεί από τον HIV συστήνεται τακτικός έλεγχος με υψηλής αξιοπιστίας εργαστηριακές εξετάσεις (HPV DNA τεστ και HPV mRNA) κάθε 5 έως 10 χρόνια, ακολουθούμενος με θεραπεία άμεσα ή όσο το δυνατόν γρηγορότερα στα άτομα με διάγνωση HPV. Οι γυναίκες που είναι μολυσμένες και ζουν με HIV πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο συχνότερα, προτιμότερα κάθε 3 έως 5 χρόνια.

Όσον αφορά την θεραπεία, ανεξαρτήτως ηλικίας, σε περίπτωση διηθητικού καρκίνου συστήνονται τακτικές που αναφέρθηκαν και σε προηγούμενο κεφάλαιο, δηλαδή η χειρουργική επέμβαση, η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία, ακολουθώντας τις κατευθυντήριες οδηγίες παγκοσμίως (Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ), 2022).

2.3. Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας: Πρακτικές διάγνωσης και προσυμπτωματικού ελέγχου.

Παρακάτω θα αναλυθούν οι διάφορες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται σήμερα προκειμένου να διαγνωστεί κάποιος για τον ιό HPV.

Τεστ Παπανικολάου

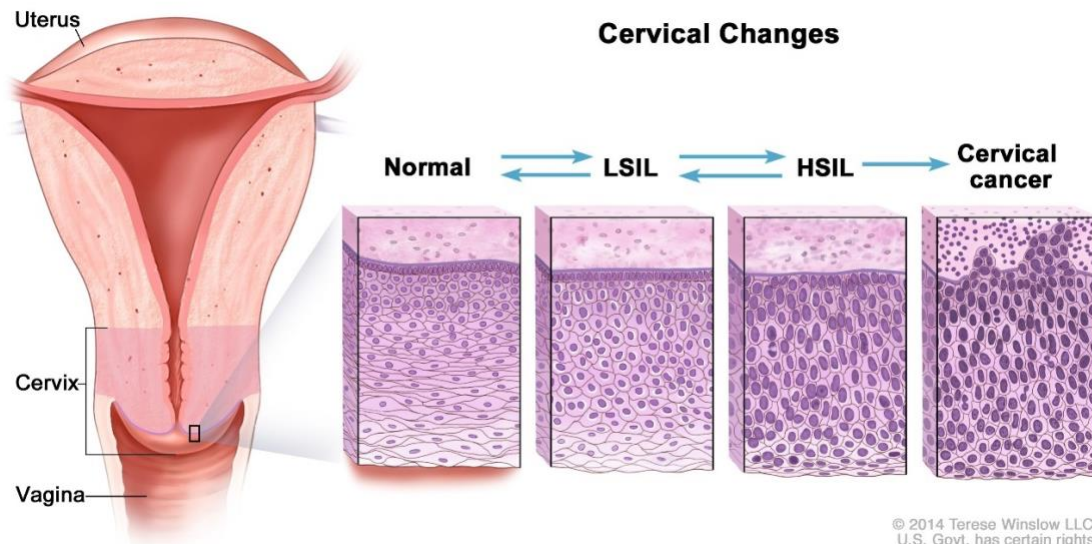
Το τεστ Παπανικολάου, ευρέως γνωστό στην κοινωνία και ως τεστ Παπ, είναι μια κυτταρολογική εξέταση δείγματος κολπικού επιχρίσματος. Από το 1943 που πρωτοπροτάθηκε και για πολλά χρόνια ήταν η αποκλειστική μέθοδος εξέτασης του τραχήλου της μήτρας για την ανεύρεση προκαρκινικών κυττάρων (Moyer, 2012). Η εξέταση χρειάζεται να πραγματοποιηθεί από ειδικό επαγγελματία δηλαδή από κάποιο γυναικολόγο, κυτταρολόγο ή εξειδικευμένη μαία. Κατά τη διαδικασία της λήψης του δείγματος η γυναίκα κάθεται σε γυναικολογική θέση και παραμένει χαλαρή έστω ο τράχηλος να γίνει περισσότερο προσιτός και έτσι να ληφθεί επίχρισμα που περιέχει πλακώδη κύτταρα από το εξωτερικό μέλος του τραχήλου, αδενικά κύτταρα από το εσωτερικό μέρος του τραχήλου και βλέννη. Η λήψη του επιχρίσματος γίνεται με κολποδιαστολέα και ειδικό στυλεό, γνωστός ως σπάτουλα του Ayre. Στη συνέχεια, ακολουθεί επίστρωση του δείγματος σε αντικειμενοφόρο πλάκα, μονιμοποίηση των

κυττάρων με αιθανόλη και χρώση με ειδικές χρώσεις (PDQ® Screening and Prevention Editorial Board, 2022).

Τα αποτελέσματα που μπορεί να ληφθούν από ένα τεστ Παπ ταξινομούνται σε σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση κατά Bethesda. Στο σύστημα αυτό εκτός από τους φυσιολογικούς κυτταρικούς πληθυσμούς διακρίνονται τα κύτταρα χαμηλού βαθμού για ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις (low-grade squamous intraepithelial lesion, LGSIL ή LSIL), και τα κύτταρα υψηλού βαθμού για ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις (high-grade squamous intraepithelial lesion, HGSIL ή HSIL). Οι επιμέρους κατηγορίες αποτελεσμάτων ακολουθούν παρακάτω πιο αναλυτικά:

- αρνητικό αποτέλεσμα. Πρόκειται για αρνητικό τεστ για την εύρεση κάποιας ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης ή κακοήθειας αυτό σημαίνει ότι ο τράχηλος είναι υγιής και η γυναίκα πρέπει να εξεταστεί ξανά σε ένα χρόνο.
- άτυπα πλακώδη κύτταρα απροσδιόριστης σημασίας (atypical squamous cells of undetermined significance, ASCUS): Η ανεύρεση μη φυσιολογικών κυττάρων στον ιστό που επενδύει το εξωτερικό τμήμα του τραχήλου της μήτρας. Πρόκειται για το πιο συνηθισμένο μη φυσιολογικό εύρημα στο τεστ Παπανικολάου. Μπορεί να αποτελεί ένδειξη λοίμωξης από ορισμένους τύπους του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) ή άλλους τύπους λοίμωξης, όπως μόλυνση από ζυμομύκητες. Μπορεί επίσης να αποτελεί ένδειξη φλεγμονής, χαμηλών επιπέδων ορμονών (σε γυναίκες στην εμμηνόπαυση) ή καλοήθους (όχι καρκινικής) ανάπτυξης, όπως κύστη ή πολύποδας. Μπορεί να χρειαστούν περισσότερες εξετάσεις, όπως ένα τεστ HPV ή ένα άλλο τεστ Παπανικολάου μετά από 6 μήνες, όπως επίσης και κολποσκόπηση.
- LGSIL: Μια περιοχή ανώμαλων κυττάρων που σχηματίζεται στην επιφάνεια του τραχήλου της μήτρας ή ακόμα και στον κόλπο, το αιδοίο, τον πρωκτό και τον οισοφάγο. Οι χαμηλού βαθμού πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις, ονομάζεται μερικές φορές ήπια δυσπλασία, φαίνονται ελαφρώς ανώμαλες όταν εξετάζονται στο μικροσκόπιο. Προκαλούνται συνήθως από μόλυνση με ορισμένους τύπους HPV. Οι LGSIL συνήθως εξασθενούν μόνες τους χωρίς να απαιτείται θεραπεία, αλλά υπάρχουν και περιπτώσεις εξάπλωσης σε κοντινό ιστό και σχηματισμού καρκίνου. Στην περίπτωση αυτού του αποτελέσματος πάντα συνίσταται κολποσκόπηση.
- HGSIL: Οι υψηλού βαθμού πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις φαίνονται λίγο έως πολύ ανώμαλες όταν εξετάζονται στο μικροσκόπιο. Προκαλούνται συνήθως από χρόνια λοίμωξη με ορισμένους τύπους HPV. Μη έγκυρη αντιμετώπιση μπορεί να οδηγήσει σε καρκίνο και εξάπλωση σε κοντινούς ιστούς. Μια HGSIL ονομάζεται και μέτρια ή σοβαρή δυσπλασία. Στην περίπτωση αυτή είναι επιτακτική ανάγκη να πραγματοποιηθεί κολποσκόπηση η λήψη βιοψιών και πολλές φορές να ακολουθηθεί κάποια θεραπευτική αγωγή. Σε αντίθετη περίπτωση οι πιθανότητες εμφάνισης CC αυξάνονται κατά πολύ (PDQ® Screening and Prevention Editorial Board, 2022).
- Άτυπα αδενικά κύτταρα (atypical glandular cells, AGC): Αδενικά κύτταρα με κυτταρολογικά χαρακτηριστικά που είναι πολύ έντονα για να χαρακτηριστούν φλεγμονώδη ή αντιδραστικά, αλλά δεν μπορούν να ταξινομηθούν ως κακοήθη (ενδοτραχηλικό αδενοκαρκίνωμα *in situ* ή διηθητικό). Η AGC είναι μια σημαντική διάγνωση και μπορεί να περιλαμβάνει καταστάσεις που κυμαίνονται από

αντιδραστικές και φλεγμονώδεις καταστάσεις έως δυσπλασία και κακοήθεια. Αυτό έχει μεγάλη κλινική σημασία, ιδίως σε νεότερες ασθενείς, όπου η αντιμετώπιση βασίζεται κυρίως στην κυτταρολογική διάγνωση. Ως εκ τούτου, ενδέχεται να απαιτούνται περισσότερες εξετάσεις (Arshi & Farci, 2022).



Εικόνα 8: Αλλαγές στον τράχηλο της μήτρας. Απεικονίζεται μια εγκάρσια τομή της μήτρας (uterus), του τραχήλου της μήτρας (cervix) και του κόλπου (vagina). Επίσης, απεικονίζονται τέσσερις πίνακες που δείχνουν κυτταρικές αλλαγές στο εσωτερικό του τραχήλου της μήτρας. Ο πρώτος πίνακας δείχνει φυσιολογικά κύτταρα. Ο δεύτερος και ο τρίτος πίνακας δείχνουν μη φυσιολογικά κύτταρα. Ο τέταρτος πίνακας δείχνει κύτταρα CC. Προτού σχηματιστούν καρκινικά κύτταρα, τα κύτταρα του τραχήλου της μήτρας υπόκεινται σε μια σειρά μη φυσιολογικών αλλαγών με αποτέλεσμα τη δυσπλασία, ήπια (LSIL) ή υψηλή (HSIL). Η LSIL και η HSIL μπορεί να εξελιχθούν ή να μην εξελιχθούν σε καρκίνο (Από: National Cancer Institute- NIH, <https://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=9718>).

Κολποσκόπηση

Η κολποσκόπηση είναι μια σημαντική διαδικασία για την πρόληψη και την πρόωρη ανίχνευση πολλών γυναικολογικών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένου του CC. Είναι μια διαδικασία μη χρονοβόρα και επίπονη, η οποία βασίζεται στο διαφορετική εικόνα του επιθηλίου, λευκάζουσα χροιά διάστικτη ή σαν μωσαϊκό. Κατά τη διάρκεια μιας κολποσκόπησης, ο γιατρός χρησιμοποιεί ένα εργαλείο που ονομάζεται κολποσκόπιο. Αυτό το εργαλείο εισάγεται απαλά στον κόλπο και επιτρέπει στον γιατρό να εξετάσει τον τράχηλο της μήτρας. Πριν από αυτήν τη διαδικασία, ένα διάλυμα ξυδιού μπορεί να εφαρμοστεί στον τράχηλο για να βοηθήσει στην ανάδειξη μη φυσιολογικών περιοχών. Το κολποσκόπιο διαθέτει έναν φωτισμό και έναν μεγεθυντικό φακό, που επιτρέπουν στον γιατρό να εξετάσει προσεκτικά τον κόλπο και τον τράχηλο της μήτρας για την ανίχνευση μη φυσιολογικών περιοχών ή αλλαγών. Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να πραγματοποιηθεί και μια βιοψία, κατά την οποία λαμβάνονται δείγματα κυττάρων ή ιστού από τον τράχηλο της μήτρας. Τα δείγματα αυτά εξετάζονται στο μικροσκόπιο για την ανίχνευση ενδείξεων ασθένειας, συμπεριλαμβανομένου του CC (Burd, 2003).

Νεότερες τεχνικές

Στην κατηγορία αυτή εντάσσονται τεχνικές που χρησιμοποιούν κυτταρολογία με βάση το υγρό (π.χ. ThinPrep) και που έχουν αναπτυχθεί για να βελτιώσουν την ευαισθησία του ελέγχου. Το 1996, το ThinPrep® εγκρίθηκε από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών ως η πρώτη τεχνική κυτταρολογίας υγρής φάσης. Υπάρχουν μελέτες που βρήκαν ότι η ευαισθησία του τεστ είναι μέτρια υψηλότερη, αλλά με μέτρια χαμηλότερη ειδικότητα από το συμβατικό τεστ Παπ. Τα δεδομένα είναι ανάμεικτα σχετικά με το αν οι τεχνικές βασισμένες σε υγρά βελτιώνουν τα ποσοστά επάρκειας της εξέτασης. Ένα πλεονέκτημα είναι ότι η εξέταση HPV μπορεί να πραγματοποιηθεί στο ίδιο δείγμα, ενώ ένα μειονέκτημα είναι ότι οι προσεγγίσεις που βασίζονται σε υγρά είναι πιο δαπανηρές από τη συμβατική εξέταση Παπανικολάου. Προς το παρόν, δεν έχει γίνει μελέτη που να εξετάζει η κυτταρολογία υγρής φάσης συμβάλλει ουσιαστικά στη μείωση των θανάτων του γυναικείου πληθυσμού λόγω CC σε σύγκριση με το τεστ Παπανικολάου (PDQ® Screening and Prevention Editorial Board, 2022).

HPV DNA τεστ

Ως εξέταση διαλογής για τον CC, η εξέταση HPV-DNA έχει υψηλή ευαισθησία αλλά χαμηλή ειδικότητα σε σύγκριση με την κυτταρολογία του τραχήλου της μήτρας λόγω του υψηλού επιπολασμού περιορισμένων λοιμώξεων από HPV σε νεότερες γυναίκες (Moarçã et al., 2014). Στην εποχή μας, ο κανόνας για να χαρακτηριστεί μια κατάσταση της HPV⁺ είναι η παρουσία της έκφρασης των mRNA E6 και E7 με RT-PCR, η οποία προτείνεται ότι σχετίζεται με τη λειτουργική έκφραση του HPV. Ειδικότερα, η συνδυασμένη παρουσία HPV-DNA που εξετάζεται με PCR και υπερέκφραση του p16 αναγνωρίζεται πλέον όλο και ευρύτερα και είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την ανάλυση σε δείγματα όγκων που έχουν ενσωματωθεί σε παραφίνη και έχουν σταθεροποιηθεί με φορμόλη. Παρ' όλα αυτά, στο παρελθόν χρησιμοποιήθηκαν πολλοί τρόποι για τον προσδιορισμό της θετικής κατάστασης ως προς τον HPV, συμπεριλαμβανομένων διαφορετικών τύπων δοκιμασιών PCR και εκκινητών, οι οποίοι ενδέχεται να έχουν δώσει κάποιες διαφοροποιήσεις στα λαμβανόμενα αποτελέσματα (Ramqvist et al., 2015).

Τραχηλογραφία

Η τραχηλογραφία, η οποία σε πολλές χώρες έχει πλέον καταργηθεί, είναι μια μέθοδος οπτικού ελέγχου που βασίζεται στην ερμηνεία ενός ζεύγους φωτογραφιών του τραχήλου της μήτρας (που ονομάζονταν τραχηλογραφήματα). Δύο διαδοχικές, διπλές τραχηλογραφίες του τραχήλου της μήτρας λαμβάνονται μετά από εφαρμογή οξικού οξέος με τη χρήση μιας φωτογραφικής μηχανής με σταθερό εστιασμό και δακτυλιοειδή φωτισμό, που ονομάζεται τραχηλοσκόπιο. Κάθε εικόνα τραχηλοσκοπίου προβάλλεται σε μια οθόνη τοίχου για μεγέθυνση και ταξινομείται από έμπειρους ιατρούς ως φυσιολογική, άτυπη, θετική για μικρές χαμηλού βαθμού αλλαγές που προκαλούνται από τον HPV ή θετική για προκαρκίνωμα ή καρκίνο (Hu et al., 2019).

Γενικά, ο προσυμπτωματικός έλεγχος για CC είναι γνωστός για τη μείωση της επίπτωσης και τη θνησιμότητα από αυτόν τον τύπο. Σύγχρονες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες περιλαμβάνουν τον έλεγχο όπου είναι αυτό είναι δυνατόν. Παρόλο που έχει επιτελεστεί αξιοσημείωτη πρόοδος στη γνώση σχετικά με τον CC και την αποτελεσματικότητα του προληπτικού ελέγχου, τα προγράμματα προσυμπτωματικού

ελέγχου διαφέρουν στην αποτελεσματικότητά τους λόγω διαφόρων παραγόντων όπως είναι η διαθεσιμότητα πόρων, οι ακολουθούμενες στρατηγικές εφαρμογής του ελέγχου, η ποιότητα των εργαστηριακών και παθολογικών εξετάσεων και η ευαισθητοποίηση της κοινότητας. Καταρχάς, ο κυτταρολογικός έλεγχος των δειγμάτων και η γονοτύπηση του HPV χρειάζονται τα κατάλληλα υλικά και εξειδικευμένο προσωπικό προκειμένου να είναι αποτελεσματικά. Αυτό αποτελεί περίπλοκο εμπόδιο για πολλές αναπτυσσόμενες χώρες (Lowy & Schiller, 2012). Αλλά ακόμη και στις ανεπτυγμένες χώρες, οι οποίες διαθέτουν τους πόρους και τα προηγμένα υγειονομικά μέσα, η πληθυσμιακή κάλυψη δεν είναι τις περισσότερες φορές η επιθυμητή (Hao et al., 2020).

Επίσης, οι στρατηγικές προσυμπτωματικού ελέγχου για τον CC διαφέρουν από χώρα σε χώρα. Σε ορισμένες χώρες, υπάρχουν προγράμματα προληπτικού ελέγχου για τον CC που βασίζονται στην οργανωμένη προσέγγιση του πληθυσμού-στόχου. Σε αυτά τα προγράμματα, οι γυναίκες εντοπίζονται ατομικά και καλούνται να συμμετάσχουν σε τακτά χρονικά διαστήματα σε προληπτικούς ελέγχους. Αυτή η προσέγγιση επιτυγχάνει υψηλή συμμετοχή, καθώς παρέχει ισότιμη πρόσβαση και πρότυπα υψηλής ποιότητας για τη διάγνωση του CC. Παραδείγματα είναι χώρες όπως το Ηνωμένο Βασίλειο, οι ΗΠΑ, η Αυστραλία, ο Καναδάς και οι Ευρωπαϊκές χώρες, συμπεριλαμβανομένης της Ελλάδας. Αντίθετα, σε άλλες χώρες, η προσέγγιση είναι ευκαιριακή, όπου οι γυναίκες καλούνται να υποβληθούν σε εξετάσεις μόνο αν αποφασίσουν ή αν έχουν επαφές με παρόχους υγείας. Ωστόσο, σε αυτές τις περιπτώσεις, παρατηρείται χαμηλότερη συμμετοχή, λόγω της αβεβαιότητας και της ανεπάρκειας του συστήματος προσκλήσεων. Επιπλέον, σε ορισμένες ανατολικοευρωπαϊκές χώρες, υπάρχει χαμηλή χρήση ανοσολογικών εξετάσεων και χαμηλή κάλυψη διαλογής, με αποτέλεσμα υψηλά ποσοστά ανεπιθύμητων επιπτώσεων και θνησιμότητας από CC (C. K. Chan et al., 2019). Παρόλα αυτά, ο έλεγχος του CC μετριάζει κάπως την κατάσταση και οδηγεί σε μια μικρή αλλά σημαντική μείωση των επιπτώσεων και της θνησιμότητας (Aimagambetova et al., 2022).

Οι ανεπτυγμένες χώρες έχουν επιτύχει μια καλύτερευση της κατάστασης όσον αφορά τον CC τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες λόγω της εισαγωγής του κυτταρολογικού ελέγχου με επίχρισμα. Χαρακτηριστικά παραδείγματα με οργανωμένα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου του CC είναι οι Ηνωμένες Πολιτείες και οι χώρες της Βόρειας Ευρώπης. Ωστόσο, στο μεγαλύτερο μέρος της Ευρώπης, τα συστήματα αξιολόγησης είναι ανεπαρκή και μη τυποποιημένα (C. K. Chan et al., 2019). Άξιο να αναφερθεί ότι ακόμη και χώρες που ακολουθούν τη στρατηγική οργανωμένου προληπτικού ελέγχου, δεν επιτυγχάνουν τη μέγιστη αποτελεσματικότητα σε ομάδες πληθυσμού που είναι υποεξυπηρετούμενες, ανασφάλιστες ή υποεκπροσωπούμενες. Αυτό συμβαίνει εξαιτίας πολλών παραγόντων, όπως το υψηλό κόστος των εξετάσεων, τα προβλήματα πρόσβασης σε υπηρεσίες υγείας, το άγχος και η ανασφάλεια που συνοδεύουν τη διαδικασία του προσυμπτωματικού ελέγχου, καθώς και η έλλειψη κατανόησης για τον καρκίνο και τις λανθασμένες υγειονομικές τακτικές. Αυτά οδηγούν σε ανεπαρκή και χειρότερα αποτελέσματα για τον CC σε αυτές τις ευπαθείς ομάδες του πληθυσμού. (Powell et al., 2018).

Σε πολλές χώρες της Κεντρικής και Νοτιοανατολικής Ασίας, της Αφρικής και της Ανατολικής Ευρώπης, ο CC παραμένει σε υψηλά επίπεδα επιδημίας. Στις περιοχές αυτές, τα προγράμματα προληπτικού ελέγχου για τον CC δεν εφαρμόζονται σωστά λόγω διαφόρων παραγόντων, όπως κοινωνικοοικονομικά προβλήματα, γεωγραφικές

περιορισμένες πρόσβασης στην υγειονομική περίθαλψη και έλλειψη ευαισθητοποίησης και εκπαίδευσης. Ως αποτέλεσμα, η πληθυσμιακή κάλυψη από τα προγράμματα προληπτικού ελέγχου σε αυτές τις χώρες είναι χαμηλή και κυμαίνεται μεταξύ 6% και 8%. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να διατηρείται υψηλό επίπεδο επιδημίας και αυξημένη θνησιμότητα από αυτήν τη μορφή καρκίνου σε αυτές τις περιοχές (Sudenga et al., 2013).

Τα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου για τον CC παρουσιάζουν επίσης ασυμφωνίες στη συχνότητα και τις ηλικιακές ομάδες που συνιστώνται για τις εξετάσεις. Σε ανεπτυγμένες χώρες όπως το Ηνωμένο Βασίλειο και οι ΗΠΑ, ο προσυμπτωματικός έλεγχος προγραμματίζεται κάθε 3 χρόνια για γυναίκες ηλικίας 21-29 ετών και κάθε 5 χρόνια για γυναίκες ηλικίας από 30 έως 65 ετών. Αντίθετα, σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες της Αφρικής, της Κεντρικής Ασίας, της Νοτιοανατολικής Ασίας και της Ανατολικής Ευρώπης, ο προσυμπτωματικός έλεγχος προγραμματίζεται ανά 5 χρόνια ή ακόμα και λιγότερο συχνά. Ωστόσο, υπάρχουν πολλές εξαιρέσεις, όπως η περίπτωση του Κιργιστάν, όπου δεν υπάρχει καθόλου πρόγραμμα προσυμπτωματικού ελέγχου (C. K. Chan et al., 2019).

2.4. ΠΟΥ και κατευθυντήριες γραμμές – Νομοθεσία στην ΕΕ

Παρόλο που οι συνιστώμενοι τρόποι προσυμπτωματικού ελέγχου για τον CC έχουν συμβάλει στη μείωση των επιπτώσεων και της θνησιμότητας λόγω CC, τα οφέλη του προσυμπτωματικού ελέγχου δεν έχουν ακόμη αξιοποιηθεί πλήρως σε χώρες με ανεπαρκώς οργανωμένα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου για τις γυναίκες που διατρέχουν κίνδυνο. Οι επικαιροποιημένες συστάσεις του ΠΟΥ αναλύονται στις επόμενες παραγράφους.

Έκκληση για εξάλειψη του CC απηύθυνε ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) τον Μάιο του 2018, ακολουθούμενη από την Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία τον Ιούνιο του 2018 (WHO, 2022). Τον Σεπτέμβριο του 2020, η Ευρωπαϊκή Οργάνωση για τον Καρκίνο (European Cancer Organisation, ECC) εξέδωσε ψήφισμα για την εξάλειψη όλων των καρκίνων που σχετίζονται με τον HPV, θέτοντας έτσι τον πήχη ψηλότερα (ECO, 2019). Το 2020, το Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (ECDC) δημοσίευσε οδηγίες για τον εμβολιασμό κατά του HPV, κάνοντας χρήση των μεθόδων ταξινόμησης, αξιολόγησης και ανάπτυξης (GRADE). Ο ECDC επικεντρώθηκε σε τέσσερα κύρια θέματα: (i) την αποτελεσματικότητα του εμβολίου HPV με 9 τύπους που εγκρίθηκε από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων το 2015 για άνδρες και γυναίκες, (ii) την αποτελεσματικότητα και την οικονομική αποδοτικότητα οποιουδήποτε αδειοδοτημένου εμβολίου HPV για άνδρες, (iii) τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της διεύρυνσης του εμβολιασμού κατά του HPV για άνδρες και (iv) την αποτελεσματικότητα και οικονομική αποδοτικότητα οποιουδήποτε αδειοδοτημένου εμβολίου HPV για άτομα που ζουν με HIV. Η καθοδήγηση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο εμβολιασμός κατά του HPV είναι αποτελεσματικός για τους άνδρες στην πρόληψη των μολύνσεων από τον ιό HPV, των προκαρκινικών αλλοιώσεων του πρωκτού και των γεννητικών κονδυλωμάτων, βασιζόμενη σε αποδείξεις από μια βασική δοκιμή με εννέα-τύπους εμβολίου HPV και σε δεδομένα από μελέτες ανοσογεφύρωσης για άλλα εγκεκριμένα εμβόλια. (ECDC, 2020). Επιπλέον, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή δρομολόγησε το σχέδιο της Ευρώπης για την

καταπολέμηση του καρκίνου παρουσιάζοντας το "Ευρωπαϊκό Σχέδιο Καταπολέμησης του Καρκίνου", το οποίο υποστηρίζει την πρόληψη του καρκίνου μέσω εμβολιασμού και συμβάλλει στην εξάλειψη του καρκίνου τραχήλου της μήτρας και άλλων καρκίνων που σχετίζονται με τον HPV (EC, 2021).

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) θεωρεί τον εμβολιασμό θεμελιώδη στοιχείο για την επίτευξη ισότητας στην υγειονομική περίθαλψη. Ο εμβολιασμός αποτελεί ένα από τα βασικά μέσα πρωτοβάθμιας πρόληψης και αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της καθολικής υγειονομικής κάλυψης. Η προτεινόμενη Ατζέντα 2030 για τον εμβολιασμό στοχεύει στην "επέκταση των πλεονεκτημάτων των εμβολίων σε όλους, παντού" και προσδιορίζει την "κάλυψη και την ισότητα" του εμβολιασμού ως μία από τις επτά στρατηγικές προτεραιότητές της. Συνεπώς, όλοι οι εμβολιασμοί θα πρέπει να προσφέρονται με ισότιμο τρόπο σε όλους εκείνους που θα μπορούσαν να επωφεληθούν από τα εμβόλια (WHO, 2022).

Η νέα οδηγία του ΠΟΥ για την πρόληψη του CC ανανεώνει την προηγούμενη που δημοσιεύθηκε το 2013. Περιλαμβάνει συνολικά 7 δηλώσεις ορθής πρακτικής και 23 συστάσεις, ορισμένες από τις οποίες είναι διαφορετικές για τον γενικό πληθυσμό των γυναικών και τις γυναίκες που ζουν με HIV.

Συνοπτικά, υπάρχουν 2 σημαντικές αλλαγές: για τον γενικό πληθυσμό των γυναικών, συνιστάται η ανίχνευση HPV-DNA ως κύρια μέθοδος προσυμπτωματικού ελέγχου - ξεκινώντας από την ηλικία των 30 ετών, με τακτικό έλεγχο κάθε 5-10 χρόνια. Για τις γυναίκες που ζουν με HIV, ο ΠΟΥ συνιστά την ανίχνευση HPV-DNA από την ηλικία των 25 ετών, με τακτικό έλεγχο κάθε 3-5 χρόνια. Επομένως, σύμφωνα και με λεγόμενα ανθρώπων του ΠΟΥ, ακόμα κι αν τα τεστ HPV-DNA είναι σχετικά νέα εργαλεία και ορισμένες χώρες μόλις τώρα αρχίζουν να τα εφαρμόζουν ως μέρος των συστημάτων τους για τον έλεγχο του CC, ο ΠΟΥ ενθαρρύνει και υποστηρίζει αυτές τις αλλαγές (WHO, 2022).

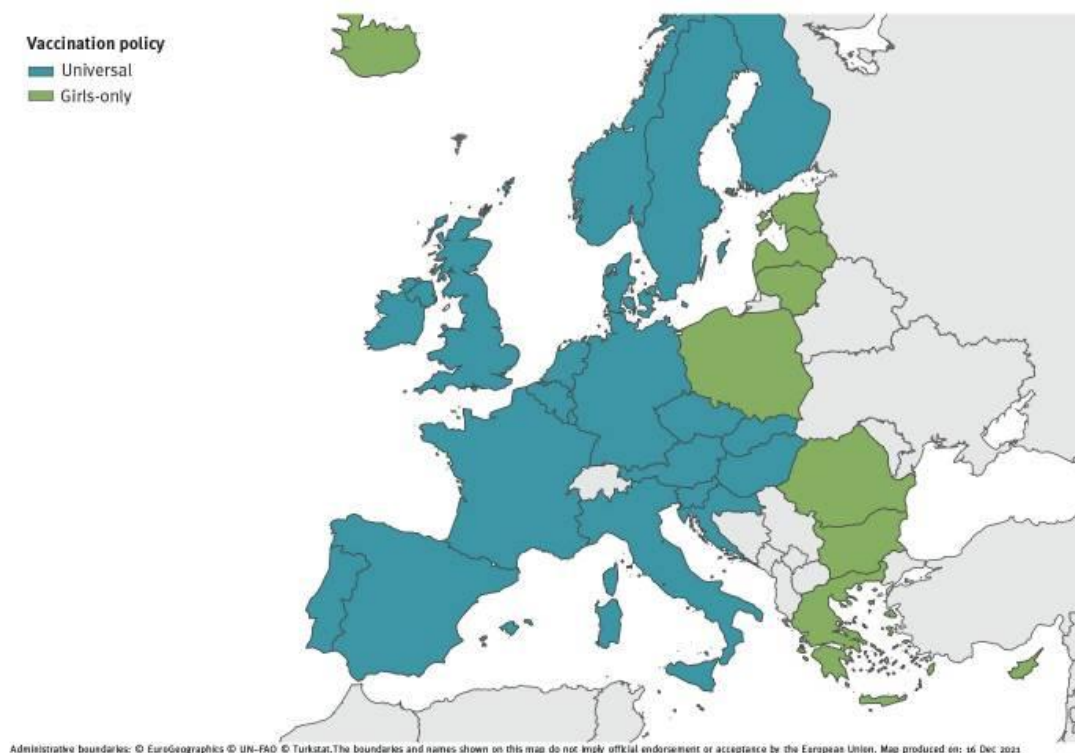
Επιπρόσθετα, οι εξετάσεις ελέγχου με βάση το HPV DNA είναι πιο αποδοτικές από άποψη κόστους και είναι κατάλληλες για όλες τις συνθήκες, περιοχές και χώρες. Αυτό είναι σύμφωνο με το Ευρωπαϊκό Πρόγραμμα Εργασίας 2020-2025 του ΠΟΥ, το οποίο βασίζεται στην ιδέα ότι η υγεία αποτελεί καθολική αξία και ότι κανείς δεν πρέπει να μείνει πίσω στην πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη (WHO, 2020).

Οι στόχοι που τέθηκαν ως το 2030 από τον ΠΟΥ το 2020 στην νέα Παγκόσμια Στρατηγική για την επιτάχυνση της εξάλειψης του CC είναι: 1) να εμβολιασθεί το 90% των επιλέξιμων κοριτσιών κατά του ιού HPV, 2) να εξετάζεται το 70% των επιλέξιμων γυναικών τουλάχιστον δύο φορές κατά τη διάρκεια της ζωής τους, 3) να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά το 90% όσων έχουν θετικό τεστ προσυμπτωματικού ελέγχου ή τραχηλική αλλοίωση, συμπεριλαμβανομένης της παρηγορητικής φροντίδας όταν χρειάζεται (WHO, 2020).

Ειδικά για χώρες χαμηλού ή μέτριου εισοδήματος, ο ΠΟΥ χωρίζει την πρόληψη σε πρωτογενή και δευτερογενή, με την πρώτη να περιλαμβάνει τον εμβολιασμό και τη δεύτερη τον προσυμπτωματικό έλεγχο. Πιο αναλυτικά για την πρωτογενή πρόληψη, προτείνεται ένταξη του εμβολίου, είτε το δισθενές είτε το τετραδύναμο, κατά του HPV στο εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού. Για κορίτσια 9-14 ετών προτείνονται 2 δόσεις σε διάστημα 6 μηνών, ενώ για κορίτσια άνω των 15 ετών προτείνονται 3 δόσεις (δισθενές: 0, 1, 6 μήνες- τετραδύναμο: 0, 2, 6 μήνες). Υπάρχει επίσης στρατηγική χορήγησης του εμβολίου στο σχολείο. Όσον αφορά την δευτερογενή πρόληψη, οι μέθοδοι

περιλαμβάνουν την κυτταρολογική μέθοδο του τραχήλου της μήτρας (συμβατικό επίχρισμα Παπανικολάου και υγρής φάσης), οπτική επιθεώρηση με οξικό οξύ ή επιθεώρηση με ιώδιο Lugol και εξέταση HPV για τύπους HPV υψηλού κινδύνου (δηλ. τύπους 16, 18, 31, 33, 45 και 58). Η ομάδα στόχος είναι οι γυναίκες ηλικίας 30-49 ετών. Ο έλεγχος πρέπει να γίνεται κάθε 3 έως 5 έτη μέσω κυτταρολογικής εξέτασης ή τουλάχιστον κάθε 5 έτη με εξέταση HPV (Bruni et al., 2021).

Από τον Δεκέμβριο του 2021, όλες οι χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ) και του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) έχουν ενσωματώσει τον HPV εμβολιασμό στα προγράμματά τους. Αρκετές από τις χώρες αποφάσισαν σχετικά πρόσφατα την επέκταση ή σχεδιάζουν να επεκτείνουν τον εμβολιασμό κατά του HPV σε μια καθολική ή ουδέτερη από άποψη φύλου στρατηγική εμβολιασμού κατά του HPV. Η προσέγγιση αυτή είναι παρόμοια με αυτή που ακολουθήθηκε με τον εμβολιασμό κατά της ερυθράς, ο οποίος πρώτα προσφερόταν μόνο σε κορίτσια και στη συνέχεια επεκτάθηκε και στα αγόρια, μαζί με τον εμβολιασμό κατά της παρωτίτιδας και της ιλαράς. Αυτή η επέκταση του εμβολιασμού κατά του HPV σε όλα τα άτομα, ανεξαρτήτως φύλου, στοχεύει στην αποτελεσματική πρόληψη των νοσημάτων που σχετίζονται με τον ιό, όπως οι καρκίνοι του τραχήλου της μήτρας, του πρωκτού, του πέους και του στόματος. Η λογική πίσω από αυτή την απόφαση είναι ότι η επέκταση του εμβολιασμού σε όλα τα φύλα συμβάλλει στην προστασία τόσο των ατόμων που εμβολιάζονται όσο και των ατόμων με τα οποία έρχονται σε επαφή, δημιουργώντας ένα καλύτερο επίπεδο προστασίας για ολόκληρη την κοινότητα (Colzani et al., 2021).



Εικόνα 9: Οι ακολουθούμενες πολιτικές εμβολιασμού κατά του HPV στις διάφορες χώρες της ΕΕ/ΕΟΧ και στο Ηνωμένο Βασίλειο, 2021. Με μπλε οι χώρες που ακολουθούν καθολική πολιτική εμβολιασμού και με πράσινο οι χώρες που ακολουθούν πολιτική εμβολιασμού μόνο για κορίτσια (ΕΕ/ΕΟΧ: Ευρωπαϊκή Ένωση/Ευρωπαϊκός Οικονομικός Χώρος).

Η απόφαση επέκτασης του εμβολιασμού κατά του ιού HPV σε αγόρια σε πολλές χώρες της ΕΕ/ΕΟΧ και στο Ηνωμένο Βασίλειο έχει δικαιολογηθεί με

διάφορους λόγους. Πρώτον, η έμμεση προστασία που παρέχεται από τον εμβολιασμό των κοριτσιών δεν επαρκεί για την προστασία των ανδρών, ειδικά όταν η κάλυψη του εμβολίου είναι χαμηλή. Δεύτερον, ο εμβολιασμός μόνο των κοριτσιών είναι άδικος διότι δεν προστατεύονται οι άνδρες ομοφυλόφιλοι. Επιπλέον, μια στρατηγική εμβολιασμού κατά του HPV για αγόρια είναι πιο ανθεκτική σε πτώσεις της κάλυψης του εμβολίου σε σύγκριση με μια άλλη που απευθύνεται μόνο στα κορίτσια. Τέλος, ο καθολικός εμβολιασμός ενεδεχομένως να έχει καλύτερη απόδοση ως προς τη μείωση της εξάπλωσης του ιού στον γενικό πληθυσμό, ακόμη και σε περιπτώσεις χαμηλής κάλυψης εμβολιασμού (Colzani et al., 2021).

Παρόλα αυτά, ο ΠΟΥ έχει τονίσει την ύπαρξη μια παγκόσμια έλλειψης του εμβολίου κατά του HPV. Προβλέπεται ότι η παγκόσμια έλλειψη εμβολίου κατά του HPV που παρατηρείται στις μέρες μας θα έχει διάρκεια τουλάχιστον έως το 2024, και αυτό μπορεί να σταθεί εμπόδιο στην εισαγωγή του εμβολίου σε χώρες που έχουν μεγάλη ανάγκη. Λεπτομερώς, ορισμένες χώρες με χαμηλό επίπεδο οικονομικής ανάπτυξης και υψηλό φορτίο CC ενδέχεται να μην έχουν αρκετές δόσεις διαθέσιμες για τα κορίτσια. Ως εκ τούτου, η επέκταση του εμβολιασμού κατά του HPV και στα αγόρια θα απαιτήσει σημαντική αύξηση στον αριθμό των δόσεων που πρέπει να προμηθευτούν και να χορηγηθούν. Παράλληλα ο εμβολιασμός κατά της νόσου του κορονοϊού COVID-19 φαίνεται να απορρόφησε μεγάλο ποσοστό των διαθέσιμων πόρων και η επέκταση του εμβολιασμού κατά του HPV στα αγόρια έχει καταστεί ακόμη πιο περίπλοκη (Colzani et al., 2021). Για τον λόγο αυτό πάντως, στις 19 Νοεμβρίου 2020, κατά τη διάρκεια της Ευρωπαϊκής Συνόδου Κορυφής για τον Καρκίνο 2020, εγκρίθηκαν δύο ψηφίσματα με το πρώτο να ορίζει ξεκάθαρα ότι «πρέπει να ληφθούν άμεσα και επείγοντα μέτρα για να διασφαλιστεί ότι τα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου για τον CC δεν θα διακοπούν από το COVID-19, ιδίως στις χώρες με τα χαμηλότερα ποσοστά προσυμπτωματικού ελέγχου. Πρέπει να επιταχυνθεί η υιοθέτηση της αυτοδειγματοληψίας HPV προκειμένου να βελτιωθεί η συμμετοχή.» (ECO, 2020).

3. Ανασκόπηση

3.1. Στόχοι

Στοιχειώδης στόχος της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι να αξιολογήσει την υπάρχουσα βιβλιογραφία σχετικά με τις στάσεις, τις γνώσεις και την πρόληψη του HPV. Συγκεκριμένα, η παρούσα ανασκόπηση αποσκοπεί:

- Να προσδιορίσει τις στάσεις των ατόμων απέναντι στον HPV, συμπεριλαμβανομένων των αντιλήψεων, των πεποιθήσεων και του στίγματος που συνδέεται με τη λοίμωξη.
- Να αξιολογήσει τα επίπεδα γνώσεων σχετικά με τον HPV, τη μετάδοσή του, τις συναφείς ασθένειες και τα διαθέσιμα προληπτικά μέτρα.
- Να εξετάσει τις προληπτικές πρακτικές που υιοθετούνται από τα άτομα, τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης και τα προγράμματα δημόσιας υγείας για τη μείωση του κινδύνου μετάδοσης του HPV και των σχετικών ασθενειών.

3.2. Μέθοδοι

Η συστηματική ανασκόπηση είναι μια μεθοδική διαδικασία που περιλαμβάνει τον εντοπισμό, την αξιολόγηση και τη σύνθεση όλων των σχετικών ερευνών για ένα συγκεκριμένο θέμα. Απαιτεί μια ενδελεχή και προσεκτικά σχεδιασμένη στρατηγική αναζήτησης εκ των προτέρων. Οι συστηματικές ανασκοπήσεις διαφέρουν από τις παραδοσιακές αφηγηματικές ανασκοπήσεις με διάφορους σημαντικούς τρόπους. Μια αφηγηματική ανασκόπηση παρέχει κυρίως μια περιγραφική επισκόπηση του θέματος, δεν περιλαμβάνει συστηματική αναζήτηση της βιβλιογραφίας και συνήθως επικεντρώνεται σε μια επιλογή μελετών που επιλέγονται λόγω της διαθεσιμότητάς τους ή της προτίμησης του συγγραφέα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μεροληψία επιλογής στις αφηγηματικές ανασκοπήσεις, παρόλο που παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες. Μπορούν επίσης να προκαλέσουν σύγχυση, ιδίως όταν παρόμοιες μελέτες παράγουν διαφορετικά αποτελέσματα και συμπεράσματα. Το αρχικό βήμα για τη διενέργεια μιας συστηματικής ανασκόπησης είναι η διατύπωση ενός ερευνητικού ερωτήματος που θα απασχολήσει την υπάρχουσα βιβλιογραφία. Τα κριτήρια αυτά εφαρμόζονται στις μελέτες που σχετίζονται με το βασικό ερευνητικό ερώτημα. Για τον εντοπισμό αυτών των μελετών, ξεκινά μια ενδελεχής βιβλιογραφική έρευνα με τη χρήση προηγμένων εργαλείων αναζήτησης στις μηχανές αναζήτησης του διαδικτύου, με προσεκτικά επιλεγμένες λέξεις-κλειδιά (Γαλάνης, 2009).

3.2.1 Στρατηγική αναζήτησης

Για τον εντοπισμό σχετικών μελετών σχετικά με τις στάσεις, τις γνώσεις και την πρόληψη του HPV αναπτύχθηκε μια ολοκληρωμένη στρατηγική αναζήτησης. Αναζητήθηκαν ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων των PubMed Central και Science Direct. Οι όροι αναζήτησης περιελάμβαναν συνδυασμό λέξεων-κλειδιών και όρων MeSH (Medical Subject Headings) που σχετίζονται με τον HPV, τις στάσεις, τις γνώσεις και την πρόληψη. Η στρατηγική αναζήτησης αποσκοπούσε στην ανάκτηση άρθρων που δημοσιεύθηκαν από τον Ιανουάριο 2015 έως τον Σεπτέμβριο 2023.

Οι λέξεις/φράσεις που θα χρησιμοποιήθηκαν για τον εντοπισμό των πρωτογενών άρθρων είναι: Attitudes towards HPV, Perception of HPV, Beliefs about HPV, Acceptance of HPV, Knowledge about HPV, Knowledge of HPV, HPV knowledge levels, Understanding of HPV, Information about HPV, Awareness of HPV, HPV prevention, HPV preventive practices, HPV screening, HPV vaccination, HPV vaccine uptake.

Ο πίνακας 1 απεικονίζει τη στρατηγική αναζήτησης βάσει των λέξεων κλειδιών. Με τη χρήση της εντολής OR() απαιτείται ουσιαστικά η ύπαρξη τουλάχιστον ενός από τους όρους, ενώ με τη λειτουργία AND() διαχωρίζονται οι διάφοροι όροι ώστε η αναζήτηση να γίνει ακόμη πιο συγκεκριμένη.

3.2.2 Επιλογή μελετών.

Η διαδικασία επιλογής μελετών περιλάμβανε δύο φάσεις: πρώτον την διαλογή τίτλων/περιλήψεων και δεύτερον την αξιολόγηση πλήρους κειμένου.

3.2.3 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Τα πρωτογενή άρθρα τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για την διεξαγωγή αυτής της μελέτης έπρεπε να πληρούν κάποια συγκεκριμένα κριτήρια εισαγωγής. Χρησιμοποιήθηκαν τα ακόλουθα κριτήρια:

- Μελέτες που εξετάζαν τις στάσεις, τις γνώσεις ή τις προληπτικές πρακτικές σχετικά με τον HPV.
- Πρωτογενή άρθρα μετά τον Ιανουάριο του 2015
- Πρωτότυπα ερευνητικά άρθρα, συμπεριλαμβανομένων μελετών διατομής, μελετών κοόρτης, μελετών παρέμβασης και μελετών ερωτηματολογίων.
- Μελέτες δημοσιευμένες σε περιοδικά με κριτές ή αξιόπιστες πηγές.
- Μελέτες διαθέσιμες στην αγγλική γλώσσα.
- Μελέτες που διεξάχθηκαν σε όλο τον κόσμο.

Για τον αποκλεισμό των μελετών χρησιμοποιήθηκαν τα ακόλουθα κριτήρια:

- Άρθρα ανασκόπησης, άρθρα σύνταξης, άρθρα γνώμης και περιλήψεις συνεδρίων.
- Μελέτες που εστιάζουν αποκλειστικά στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια του εμβολιασμού κατά του HPV.
- Μελέτες με ανεπαρκή δεδομένα ή ανεπαρκή μεθοδολογία.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα εξήχθησαν (Export Citation ή Export CSV) σε υπολογιστικό φύλλο excel, προκειμένου να γίνει πιο εύκολη η διαδικασία. Τα χαρακτηριστικά που εξήχθησαν από κάθε αποτέλεσμα αναφέρθηκαν παραπάνω. Στη συνέχεια, οι τίτλοι των άρθρων ταξινομήθηκαν σε αλφαβητική σειρά και έγινε αναζήτηση διπλότυπων, οδηγώντας στην αφαίρεση 214 άρθρων. Στην επόμενη φάση, έγινε αναζήτηση του όρου "review" (ανασκόπηση) στις περιλήψεις των εναπομείοντων 439 άρθρων για την απόρριψη εκείνων που αποτελούσαν βιβλιογραφικές ή συστηματικές ανασκοπήσεις. Από τα εναπομείναντα 165 άρθρα, τα 89 δεν ήταν στην αγγλική και απορρίφθηκαν και αυτά. Μετά από ανάγνωση του τίτλου και της περίληψης των υπόλοιπων 76 άρθρων, απορρίφθηκαν 63 από αυτά ως μη κατάλληλα επειδή δεν ανταποκρίνονταν στο επιστημονικό ερώτημα της εργασίας ή δεν υπήρχε πρόσβαση σε αυτά. Στα άρθρα που πέρασαν αυτές τις φάσεις προστέθηκαν άλλα 3 που βρέθηκαν από άλλες πρωτογενείς πηγές προκειμένου να διασφαλιστεί το κριτήριο της επιλογής μελετών από όλο τον κόσμο. Τελικά, βάσει των παραπάνω κριτηρίων εισαγωγής και αποκλεισμού ανευρεθεί ο τελικός αριθμός των πρωτογενών άρθρων τα οποία θα ήταν τα πιο κατάλληλα για την δημιουργία και εκπλήρωση της βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Η οριστικοποίηση του δείγματος 16 άρθρων/ μελετών που συμπεριελήφθησαν στην εργασία πραγματοποιήθηκε με αξιολόγηση του πλήρως κειμένου τους. Το σχήμα 1 απεικονίζει ένα διάγραμμα ροής, γνωστό και ως PRISMA, για όλες τις φάσεις απόρριψης μελετών, που εξηγήθηκαν προηγουμένως.

3.2.4 Εξαγωγή δεδομένων

Αναπτύχθηκε και χρησιμοποιήθηκε συγκεκριμένη ρουτίνα για την εξαγωγή δεδομένων και σχετικών πληροφοριών από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν. Τα

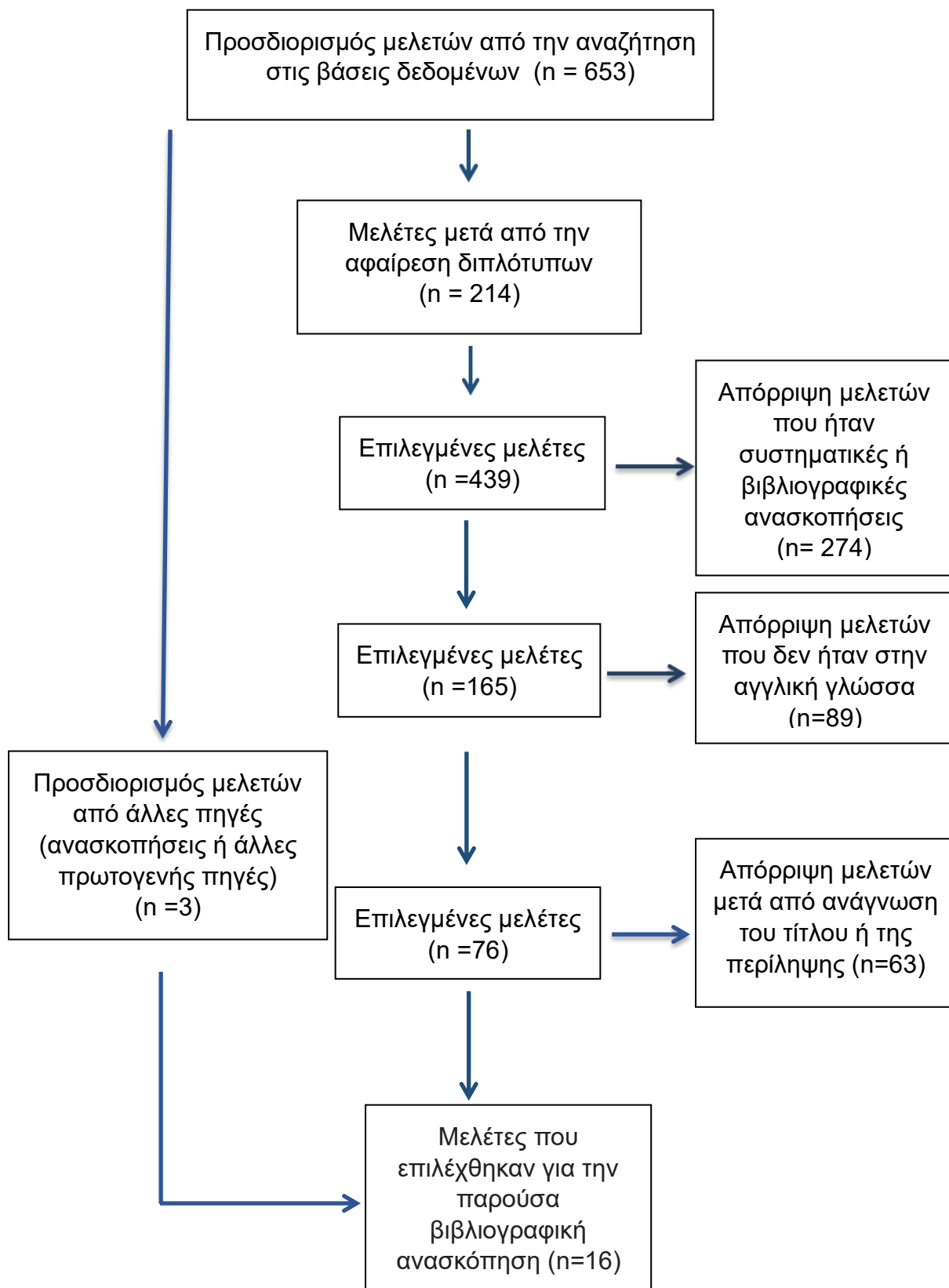
δεδομένα που εξήχθησαν περιλάμβαναν τα χαρακτηριστικά της μελέτης (π.χ. συγγραφέας, έτος δημοσίευσης), το σχεδιασμό της μελέτης (μελέτη κούρτης, ποιοτική μελέτη, μελέτη διατομής, μελέτη παρέμβασης) και τα εργαλεία μέτρησης που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση των στάσεων, των γνώσεων και των πρακτικών πρόληψης (π.χ. ερωτηματολόγιο, συνέντευξη, τεστ κ.ά.), τη γεωγραφική θέση/ τόπος διεξαγωγής της μελέτης, τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων (ηλικιακό εύρος, κατανομή φύλου), πληθυσμός μελέτης και μέγεθος δείγματος, περιβάλλον της μελέτης (π.χ. κοινότητα, μονάδα υγειονομικής περίθαλψης), διάρκεια της μελέτης, καθώς και τα βασικά ευρήματα που σχετίζονται με τους στόχους της ανασκόπησης. Τα βασικά ευρήματα μπορεί να περιλάμβαναν τόσο ποσοτικά όσο και ποιοτικά δεδομένα. Τα ποσοτικά ευρήματα μπορεί να ήταν ποσοστά, μέσοι όροι, διάμεσοι, αναλογίες πιθανοτήτων ή άλλα σχετικά στατιστικά μέτρα. Τα ποιοτικά ευρήματα μπορεί να ήταν θέματα, αποσπάσματα ή αφηγήσεις που εντοπίζονταν μέσω τεχνικών ποιοτικής ανάλυσης δεδομένων.

3.2.5 Σύνθεση και ανάλυση δεδομένων

Δεδομένης της αναμενόμενης ετερογένειας στους σχεδιασμούς και τα αποτελέσματα των μελετών που παρατηρήθηκε, χρησιμοποιήθηκε μια αφηγηματική προσέγγιση σύνθεσης για τη σύνοψη των ευρημάτων των περιληφθέντων μελετών. Τα δεδομένα που εξήχθησαν από τις μελέτες αναλύθηκαν επίσης θεματικά για τον εντοπισμό κοινών θεμάτων που σχετίζονται με τις στάσεις, τις γνώσεις και την πρόληψη του HPV. Τα βασικά ευρήματα παρουσιάστηκαν επίσης και σε μορφή πίνακα για την παροχή μιας ολοκληρωμένης επισκόπησης.

	Λέξεις Κλειδιά	PubMed Central	Science Direct
HPV	1. Human Papillomavirus		
	2. Human Papilloma Virus		
	3. HPV		
4. #1 OR #2 OR #3		79,311	37,262
Attitudes	5. Attitudes towards HPV		
	6. Perception of HPV		
	7. Beliefs about HPV		
	8. Acceptance of HPV		
9. #5 OR #6 OR #7 OR #8		26,264	4,358
Knowledge	10. Knowledge about HPV		
	11. Knowledge of HPV		
	12. HPV knowledge levels		
	13. Understanding of HPV		
	14. Information about HPV		
	15. Awareness of HPV		
16. #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15		49,087	19,861
Prevention	17. HPV prevention		
	18. HPV preventive practices		
	19. HPV screening		
	20. HPV vaccination		
	21. HPV vaccine uptake		
22. #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21		53,721	17,599
Ερευνητικός Σχεδιασμός	23. Cross-sectional study		
	24. Questionnaire		
	25. Cohort study		
	26. Interventional study		
27. #23 OR #24 OR #25 OR #26		1,913,316	1,000,000+
28. #4 AND #9 AND #16 AND #27		480	173
		653	

Πίνακας 1: Στρατηγική αναζήτησης και λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν.



Σχήμα 1: Διάγραμμα ροής. Στρατηγική αξιολόγησης για την τελική επιλογή των μελετών.

3.3. Αποτελέσματα

Οι στάσεις των ατόμων παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση των αντιλήψεων, των πεποιθήσεων και των συμπεριφορών τους όσον αφορά τον HPV. Για την ανάπτυξη αποτελεσματικών στρατηγικών για την προώθηση της ευαισθητοποίησης, της πρόληψης και της κατάλληλης συμπεριφοράς αναζήτησης υγειονομικής περίθαλψης, είναι ζωτικής σημασίας η κατανόηση των στάσεων απέναντι στον HPV. Σε αυτή την ενότητα, διερευνώνται οι διαφορετικές στάσεις απέναντι στον HPV όπως εκφράζονται από άτομα, κοινότητες και πάροχους υγειονομικής περίθαλψης. Αυτό περιλαμβάνει τις αντιλήψεις για τον κίνδυνο, το στίγμα, την αποδοχή του εμβολιασμού κατά του HPV και τις πεποιθήσεις γύρω από τη λοίμωξη. Ως αποτέλεσμα της εξέτασης αυτών των στάσεων, μπορούν να αποκτηθούν σημαντικές γνώσεις σχετικά με τους παράγοντες που επηρεάζουν τις αποφάσεις που σχετίζονται με τον HPV και να αναπτυχθούν στοχευμένες παρεμβάσεις που μπορούν να βελτιώσουν τη δημόσια υγεία και να καλυτερεύσουν την κατάσταση στις περιοχές-στόχους.

Οι γνώσεις σχετικά με τον HPV χρησιμεύουν ως βάση για τη λήψη τεκμηριωμένων αποφάσεων, τις προληπτικές πρακτικές και τη συμμετοχή στις υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης. Η επαρκής γνώση σχετικά με τη μετάδοση, τις σχετιζόμενες ασθένειες, τα διαθέσιμα προληπτικά μέτρα και τα οφέλη του εμβολιασμού κατά του HPV είναι ζωτικής σημασίας για τη μείωση του φορτίου των ασθενειών που σχετίζονται με τον HPV. Ως προς την παρούσα ενότητα, λοιπόν, οι έρευνες συνήθως επικεντρώνονται στην αξιολόγηση των επιπέδων γνώσεων μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών, συμπεριλαμβανομένου του γενικού κοινού, των παρόχων υγειονομικής περίθαλψης και συγκεκριμένων υποομάδων, όπως μαθητές/ φοιτητές και γονείς. Αξιολογώντας τα κενά γνώσεων και τις παρανοήσεις γύρω από τον HPV, μπορούν να εντοπιστούν τομείς για εκπαιδευτικές παρεμβάσεις, στρατηγικές επικοινωνίας και ανάπτυξη πολιτικής για την ενίσχυση των γνώσεων που σχετίζονται με τον HPV και τελικά τη βελτίωση των αποτελεσμάτων της υγείας.

Τέλος, οι αποτελεσματικές προληπτικές δράσεις είναι απαραίτητες για τη μείωση της μετάδοσης και των επιπτώσεων του HPV. Αυτή η ενότητα εξετάζει συνήθως τα διάφορα προληπτικά μέτρα και πρακτικές που υιοθετούνται από άτομα, κοινότητες, συστήματα υγειονομικής περίθαλψης και προγράμματα δημόσιας υγείας για τον μετριασμό του κινδύνου μόλυνσης από τον HPV και των συναφών ασθενειών. Διερευνά τη χρήση προληπτικών μέτρων όπως ο εμβολιασμός κατά του HPV, οι μέθοδοι φραγμού, η έγκαιρη ανίχνευση μέσω προσυμπτωματικού ελέγχου και οι πρωτοβουλίες προαγωγής της υγείας. Η κατανόηση των υφιστάμενων προληπτικών δράσεων, των εμποδίων, των διευκολύνσεων και των επιπτώσεών τους μπορεί να καθοδηγήσει την ανάπτυξη ολοκληρωμένων στρατηγικών με στόχο την αύξηση των προληπτικών συμπεριφορών, την προώθηση της πρόσληψης του εμβολιασμού και τη βελτίωση των συνολικών αποτελεσμάτων της δημόσιας υγείας που σχετίζονται με τον HPV.

Σε μια κινεζική μελέτη του 2023, αξιολογήθηκαν οι απόψεις του κοινού της επαρχίας Guizhou σχετικά με τον HPV και τους εμβολιασμούς κατά του HPV μέσω μιας διαδικτυακής έρευνας ερωτηματολογίου. Στην έρευνα έλαβαν μέρος 3412 άτομα (2532 γυναίκες και 880 άνδρες) ενήλικες γηγενείς κάτοικοι της επαρχίας Guizhou.

Πρόκειται για μια παραδοσιακή επαρχία που μαστίζεται από τη φτώχεια και κατοικείται από ένα διάφορες εθνοτικές μειονότητες και χαρακτηρίζεται από πολιτιστική ποικιλομορφία. Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε φοιτητές και μη φοιτητές, καθώς και σε άτομα με ή χωρίς ιατρικό υπόβαθρο. Ανάμεσα στις γυναίκες, το 49,80% δεν ήταν φοιτήτριες, ενώ το 50,20% ήταν φοιτήτριες. Οι μη φοιτήτριες κυμάνθηκαν κυρίως στις ηλικίες 21-30 ετών (49,33%) και 31-40 ετών (30,77%). Το 46,66% των φοιτητριών ήταν 20 ετών, και οι περισσότερες από τις υπόλοιπες ήταν νεότερες (52,16%). Η ίδια αναλογία μεταξύ μη φοιτητών και φοιτητών εντοπίστηκε και στους άνδρες, με τους περισσότερους να είναι 21-30 ετών (περίπου 55%). Η πλειονότητα (94,17%) είχε πτυχίο κολλεγίου ή ανώτερο, και το 41,40% εργαζόταν στον τομέα της υγείας, με την πλειονότητα των φοιτητών να σπουδάζει ιατρική (80,86%).

Η μελέτη έδειξε ότι περίπου το 62,24% των γυναικών είχε γνώση για τον CC , αλλά χωρίς λεπτομερείς πληροφορίες. Εκείνες με ιατρικό υπόβαθρο είχαν υψηλότερη γνώση για τον καρκίνο, ενώ οι εργαζόμενες εκτός ιατρικού τομέα είχαν υψηλότερη γνώση για τον ιό HPV. Η μελέτη επισήμανε επίσης περιορισμένη ευαισθητοποίηση σχετικά με τη συσχέτιση του HPV με κονδύλωμα των γεννητικών οργάνων και καρκίνο του πρωκτού, και ότι πολλές γυναίκες συνέδεσαν λανθασμένα τον HPV με το AIDS. Ειδικότερα, οι γυναίκες με ιατρικό υπόβαθρο τάσσονταν πιο πολύ υπέρ της σύνδεσης του HPV με το AIDS σε σχέση με εκείνες χωρίς ιατρικό υπόβαθρο. Ωστόσο, οι άνδρες συμμετέχοντες είχαν περιορισμένες γνώσεις για τον HPV και τις σχετιζόμενες ασθένειες.

Συνολικά, η μελέτη ανέδειξε υψηλή προθυμία για εμβολιασμό κατά του HPV σε όλες τις ομάδες μελέτης, που κυμαίνονταν από 83,70% έως 96,44%. Ο κύριος λόγος για την προθυμία ήταν το αυτοόφελος. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι το υψηλό κόστος του εμβολίου ήταν σημαντικός λόγος άρνησης για τις γυναίκες, ειδικά για τις φοιτήτριες. Ωστόσο, οι ανησυχίες για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του εμβολίου δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των γυναικών ομάδων. Για τους άνδρες, ο κυριότερος λόγος άρνησης ήταν η πεποίθηση ότι το εμβόλιο δεν τους αφορά. Παρατηρήθηκε ότι κοινωνικο-δημογραφικοί παράγοντες επηρέασαν την αποδοχή του εμβολίου, ενώ άλλοι παράγοντες όπως η περιοχή, το επάγγελμα, το ιατρικό υπόβαθρο και ο σεξουαλικός προσανατολισμός δεν είχαν σημαντική επίδραση στη στάση απέναντι στον εμβολιασμό. Συνολικά, αποκαλύφθηκε η ανάγκη για περισσότερη εκπαίδευση και ενημέρωση για τον ιό HPV, τις σχετιζόμενες ασθένειες και τον εμβολιασμό σε όλες τις ομάδες πληθυσμού, προσαρμοσμένες στο φύλο και το ιατρικό υπόβαθρο των ατόμων..

Μια ελληνική μελέτη διερεύνησε τους παράγοντες που σχετίζονται με τις γνώσεις σχετικά με τον ιό HPV, τον έλεγχο για τον CC και τον εμβολιασμό μεταξύ των φοιτητών του Τμήματος Νοσηλευτικής και του Τμήματος Κοινωνικής Εργασίας του Ελληνικού Μεσογειακού Πανεπιστημίου Κρήτης, Ελλάδα. Η έρευνα ήταν μια διατομεακή μελέτη βάσει ερωτηματολογίου, στην οποία συμμετείχαν 371 πρωτοετείς και τριτοετείς φοιτητές των δύο Τμημάτων. Το κύριο αποτέλεσμα της ελληνικής μελέτης δείχνει ότι οι φοιτητές του Τμήματος Νοσηλευτικής και του Τμήματος Κοινωνικής Εργασίας στο Ελληνικό Μεσογειακό Πανεπιστήμιο Κρήτης είχαν περιορισμένη γνώση σχετικά με τον ιό HPV, τον έλεγχο του καρκίνου τραχήλου της μήτρας και τον εμβολιασμό κατά του HPV. Μόνο λίγο πάνω από το 20% γνώριζε όλους

τους τρόπους μετάδοσης του ιού και μόνο το 5,9% γνώριζε όλους τους καρκίνους που μπορεί να προκαλέσει. Επίσης, το ποσοστό εμβολιασμού κατά του HPV ήταν χαμηλό, μόλις 33,7%. Η κύρια πηγή πληροφόρησης για τους φοιτητές ήταν το διαδίκτυο. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι οι γνώσεις τους για τον HPV συσχετιζόνταν με διάφορα κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά, όπως η ηλικία και η οικογενειακή κατάσταση.

Συμπερασματικά, η μελέτη ανέδειξε την ανάγκη για περισσότερες εκπαιδευτικές προσπάθειες σχετικά με τον ιό HPV και τον εμβολιασμό κατά του HPV, ειδικά με στόχο τους φοιτητές και τη νεολαία. Απαιτούνται πιο αποτελεσματικές στρατηγικές προώθησης της υγείας που θα επικεντρώνονται στην οικογένεια και την ευαισθητοποίηση του κοινού για τον HPV και τις σχετικές ασθένειες (Koutrakou et al., 2022).

Προκειμένου να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ της χαμηλής πρόσληψης του εμβολίου HPV και των στάσεων και της ευαισθητοποίησης σχετικά με τον εμβολιασμό κατά του HPV μεταξύ φοιτητών, διεξήχθη μια διατομεακή μελέτη στο Πανεπιστήμιο Villanova (Villanova, PA, ΗΠΑ) μεταξύ 13 Φεβρουαρίου και 9 Μαρτίου 2020 και δημοσιεύθηκε το 2022. Για τον σκοπό αυτό, προσλήφθηκαν προπτυχιακοί και μεταπτυχιακοί φοιτητές, ηλικίας τουλάχιστον 18 ετών. Η έρευνα διανεμήθηκε μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου, διαφημιστικών φυλλαδίων και από στόμα σε στόμα και φιλοξενήθηκε σε έναν ασφαλή λογαριασμό Google Forms (G-Suite). Οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να απαντήσουν σε 32 ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής και μία ερώτηση ανοικτού τύπου στην οποία έπρεπε να προσδιορίσουν οποιαδήποτε πληροφορία που θα μπορούσε να τους βοηθήσει να πειστούν να κάνουν το εμβόλιο. Συνολικά, 217 μαθητές συμμετείχαν στην έρευνα. Σαράντα εννέα άτομα ανέφεραν ότι ήταν άνδρες (22,59%) και 167 άτομα ανέφεραν ότι ήταν γυναίκες (76,95%). Ένα άτομο προτίμησε να μην απαντήσει (0,46%) και αποκλείστηκε από τα αποτελέσματα προκειμένου να διατηρηθεί η ανωνυμία. Η ηλικία των συμμετεχόντων κυμαινόταν από 18 έως 25⁺ με την πλειονότητα των φοιτητών να είναι μεταξύ 18 και 22 ετών (88,89%). Οι ερωτηθέντες ήταν κυρίως λευκοί και μη ισπανόφωνοι (80,55%) και χριστιανοί (80,55%). Εν γένει, οι συμμετέχοντες αναγνώριζαν σωστά τη φύση του ιού, τη σεξουαλική του μετάδοση και τη δυνατότητά του να προκαλέσει καρκίνο. Ωστόσο, υπήρχε έλλειψη γνώσεων σε ορισμένους τομείς, όπως η μετάδοση μέσω επαφής δέρματος με δέρμα. Ένα ενδιαφέρον αποτέλεσμα ήταν ότι η σωστή απάντηση σε όλες τις ερωτήσεις γνώσεων για τον HPV δεν συνδέθηκε σημαντικά με μεγαλύτερη πιθανότητα εμβολιασμού. Αυτό υποδηλώνει ότι η γνώση μόνο δεν επαρκεί για την προαγωγή της ανάληψης δράσης.

Σε σχέση με τις απόψεις, περίπου το 69,5% των γυναικών και το 71,4% των ανδρών ανέφεραν ότι ήταν σεξουαλικά ενεργοί. Ωστόσο, μόνο λίγο περισσότερο από το 30% και των δύο φύλων ανέφερε ότι είχε τέσσερις ή περισσότερους σεξουαλικούς συντρόφους. Το ποσοστό αυτό μπορεί να υποδηλώνει υψηλότερο κίνδυνο εκτεθειμένων σε σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι οι γυναίκες είχαν περισσότερες πιθανότητες από τους άνδρες να υποβάλλονται σε τακτικό έλεγχο για σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα. Βρέθηκε ότι οι γυναίκες πίστευαν περισσότερο από τους άνδρες ότι ένα άτομο δεν μπορεί να κολλήσει τον ιό HPV από τη λήψη του εμβολίου HPV ($p < 0,05$). Συγκεκριμένα, το 61,1% των γυναικών ($n = 102$) και μόνο το 36,7% των ανδρών ($n = 18$) απάντησαν ότι ένα άτομο

δεν μπορεί να κολλήσει HPV από τον εμβολιασμό. Περισσότερο από το 50% των γυναικών και των ανδρών πίστευαν ότι ο εμβολιασμός κατά του HPV είναι ασφαλής και δεν έχει σημαντικές παρενέργειες. Αυτά τα άτομα, άντρες και γυναίκες, ήταν πιο πιθανό να εμβολιαστούν με τουλάχιστον μία δόση ($p < 0,05$). Ωστόσο, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ των απαντήσεων των γυναικών και των ανδρών όσον αφορά τη γνώση ότι για τη χορήγηση του νεότερου εμβολίου κατά του HPV, το Gardasil-9, το εγκεκριμένο ηλικιακό εύρος είχε διευρυνθεί πρόσφατα. Παράλληλα, οι περισσότεροι συμμετέχοντες δεν πίστευαν ότι ο εμβολιασμός θα επηρέαζε τη σεξουαλική τους δραστηριότητα. Ωστόσο, οι γυναίκες ήταν πιο πιθανό να πιστεύουν ότι το εμβόλιο δεν θα τις έκανε να τείνουν να είναι πιο σεξουαλικά ενεργές.

Επειδή ο HPV μεταδίδεται, εν μέρει, μέσω σεξουαλικών επαφών, ορισμένοι έχουν υποστηρίξει ότι υπάρχει σεξουαλικοποίηση του εμβολίου, και κατ' επέκταση μπορεί η πρόσληψη ή όχι του εμβολίου να σχετίζεται με την έγκριση από την οικογένεια και τους φίλους. Η ερευνητική ομάδα θέλησε λοιπόν να διερευνήσει αν αυτό το είδος "έγκρισης", μπορεί να επηρεάζει την απόφαση λήψης του εμβολίου κατά του HPV. Οι συμμετέχοντες (τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες) που πίστευαν ότι η οικογένεια/οι φίλοι τους θα αποδοκίμαζαν τον εμβολιασμό είχαν λιγότερες πιθανότητες να εμβολιαστούν για τον HPV με τουλάχιστον μία δόση, ενώ τα άτομα που δεν πίστευαν ότι η οικογένεια/οι φίλοι τους θα αποδοκίμαζαν είχαν περισσότερες πιθανότητες να εμβολιαστούν.

Συνολικά, τα δεδομένα υπέδειξαν ότι παράγοντες πέραν των βασικών γνώσεων σχετικά με τις λοιμώξεις από τον HPV, όπως η ασφάλεια του εμβολίου και η κοινωνική αποδοχή του εμβολιασμού, μπορεί να επηρεάσουν σημαντικά την απόφαση των νέων των ΗΠΑ να εμβολιαστούν. Για να επιτευχθούν υψηλότερα ποσοστά εμβολιασμού είναι επιτακτική ανάγκη να δοθεί έμφαση σε μια καλύτερη εκπαίδευση σχετικά με τα οφέλη και την ασφάλεια του εμβολιασμού κατά του HPV, στοχεύοντας και στη δημιουργία ενός μεγαλύτερου κύματος αποδοχής στην κοινωνία (Goldfarb & Comber, 2022).

Μια παρόμοια μελέτη εξέτασε την ευαισθητοποίηση και τις γνώσεις σχετικά με τον ιό HPV, καθώς και τις στάσεις και εμπειρίες σχετικά με τον εμβολιασμό κατά του HPV μεταξύ 256 φοιτητών δύο διαφορετικών σχολών (Τεχνών και Επιστημών, Δημόσιας Υγείας) από ένα μεγάλο δημόσιο πανεπιστήμιο στη Νότια Καρολίν των ΗΠΑ. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι περισσότεροι από 9 στους 10 φοιτητές είχαν ακούσει κάποια πληροφορία για τον ιό HPV και το εμβόλιο, αλλά η μέση βαθμολογία γνώσεων ήταν μόλις 8,9 από τον συνολικό βαθμό 18. Αν και η πλειονότητα των φοιτητών γνώριζε τον ιό HPV και το εμβόλιο, παρατηρήθηκαν χαμηλά επίπεδα γνώσης σε κάποιες πτυχές του ιού. Επιπλέον, οι γυναίκες είχαν υψηλότερα επίπεδα γνώσης σχετικά με τον ιό HPV σε σύγκριση με τους άνδρες, ενώ οι λευκοί φοιτητές είχαν υψηλότερα επίπεδα γνώσης σε σύγκριση με τους μη λευκούς.

Σχετικά με την ευαισθητοποίηση και τις στάσεις, οι φοιτητές αντιλάμβανονταν κάποιον κίνδυνο μόλυνσης από τον HPV, αλλά οι βαθμολογίες ήταν σχετικά χαμηλές. Επίσης, αισθάνονταν ντροπή σε περίπτωση που θα διαγιγνώσκονταν θετικοί στον ιό HPV.

Στο πεδίο των πηγών πληροφόρησης, οι πάροχοι υγείας, τα σχολεία και το διαδίκτυο αναδείχθηκαν ως οι κύριες πηγές πληροφόρησης για τον ιό HPV, και οι φοιτητές που ανέφεραν αυτές τις πηγές είχαν υψηλότερα επίπεδα γνώσης.

Συνολικά, η έρευνα υπογράμμισε την ανάγκη για περαιτέρω εκπαίδευση και ενημέρωση σχετικά με τον ιό HPV, ιδίως σε ότι αφορά τις γυναίκες, τους άνδρες και τις μη λευκές εθνοτικές ομάδες που φαίνεται να έχουν χαμηλότερα επίπεδα γνώσης. Επίσης, πάρθηκε το συμπέρασμα ότι οι πάροχοι υγείας και τα σχολεία μπορούν να αποτελέσουν σημαντικές πηγές πληροφόρησης και ευαισθητοποίησης σχετικά με τον ιό HPV. Ασφαλώς, περαιτέρω προσπάθειες πρέπει να γίνουν για την ενημέρωση του κοινού και την προώθηση της εμβολιαστικής κάλυψης κατά του HPV, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος μετάδοσης και επιπλοκών που σχετίζονται με τον ιό (Kasymova et al., 2019).

Όπως είναι λογικό και κατανοητό από προηγούμενες έρευνες που αναφέρθηκαν, η άποψη των γονέων παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στο αν ένα παιδί ή νέος θα αποφασίσει να εμβολιαστεί για τον HPV. Στο πλαίσιο αυτό, μια διαδικτυακή έρευνα που πραγματοποιήθηκε τον Ιούλιο του 2021 σε πέντε πολιτείες των ΗΠΑ εξέτασε την εμβολιαστική κάλυψη κατά του ιού HPV σε παιδιά ηλικίας 9-17 ετών και τη συσχέτισή της με κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά και διστακτικότητα στον εμβολιασμό των γονέων. Η έρευνα περιλάμβανε 926 γονείς, με το 78% να είναι γυναίκες, το 76% λευκοί μη ισπανόφωνοι και το 61,9% να ζει σε αγροτικές περιοχές. Το 22% των γονέων δήλωσε διστακτικότητα ως προς τον εμβολιασμό, και το 42% είχε εμβολιάσει το μεγαλύτερο παιδί του ηλικίας 9-17 ετών κατά του ιού HPV.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η εμβολιαστική κάλυψη κατά του ιού HPV παραμένει χαμηλή σε αυτές τις πολιτείες. Το φύλο, η ηλικία των παιδιών και η διστακτικότητα των γονέων ως προς το εμβόλιο συσχετίστηκαν σημαντικά με την πιθανότητα εμβολιασμού κατά του HPV. Συγκεκριμένα, τα παιδιά των διστακτικών γονέων είχαν λιγότερες πιθανότητες να έχουν λάβει οποιαδήποτε δόση του εμβολίου HPV σε σχέση με τα παιδιά των γονέων που δεν ήταν διστακτικοί. Επίσης, τα αγόρια είχαν λιγότερες πιθανότητες να έχουν ξεκινήσει τη σειρά εμβολίων κατά του HPV σε σχέση με τα κορίτσια.

Συμπερασματικά, η έρευνα υπογράμμισε την ανάγκη για παρεμβάσεις που θα απευθύνονται στους γονείς σε περιοχές με χαμηλή εμβολιαστική κάλυψη και τονίζει τη σημασία της ανάπτυξης και εφαρμογής στρατηγικών για την αντιμετώπιση του δισταγμού στον εμβολιασμό κατά του HPV. Αυτές οι πρωτοβουλίες αποτελούν κρίσιμα εργαλεία για την πρόληψη του ιού HPV και τη βελτίωση της εμβολιαστικής κάλυψης σε παγκόσμιο επίπεδο.

Η μελέτη που διεξήχθη στη Μαλαισία είχε ως στόχο να αξιολογήσει τις γνώσεις και τις πεποιθήσεις των κοριτσιών σχετικά με τον ιό HPV και το εμβόλιο κατά του HPV, πριν και μετά τον εμβολιασμό τους. Επιλέγοντας τυχαία 32 σχολεία από 13 πολιτείες και 3 ομοσπονδιακές επικράτειες, συμμετείχαν 2644 μαθήτριες πριν τον εμβολιασμό και 2005 από αυτές ολοκλήρωσαν τη μελέτη και μετά τον εμβολιασμό.

Οι αποτελέσματα έδειξαν ότι οι γνώσεις των κοριτσιών για τον ιό HPV ήταν συνολικά χαμηλές πριν τον εμβολιασμό, με μέση βαθμολογία 2,72 στα 10. Ωστόσο, μετά από τρεις δόσεις του εμβολίου HPV, οι γνώσεις αυτών των κοριτσιών αυξήθηκαν

σημαντικά στη μέση βαθμολογία των 3,33 στα 10. Επίσης, πολλά κορίτσια εξέφρασαν εσφαλμένη πεποίθηση πως μόνο τα κορίτσια μπορούν να μολυνθούν από τον HPV, ενώ ελάχιστες γνώριζαν ότι ο εμβολιασμός των αγοριών βοηθά στην προστασία των κοριτσιών από τη μόλυνση.

Το γεγονός ότι οι γνώσεις για τον HPV αυξήθηκαν σημαντικά μετά τον εμβολιασμό υπέδειξε την ανάγκη για εκπαιδευτικές παρεμβάσεις και ενημέρωσης σχετικά με τον ιό και το εμβόλιο. Συγκεκριμένα, οι κοινωνικοοικονομικά λιγότερο ευνοημένες ομάδες θα πρέπει να αποτελούν προτεραιότητα σε εκπαιδευτικές πρωτοβουλίες για να βελτιωθούν οι γνώσεις και οι πεποιθήσεις τους σχετικά με τον HPV και την εμβολιαστική κάλυψη.

Συνολικά, η μελέτη υπογράμμισε τη σημασία της ενημέρωσης και της εκπαίδευσης σχετικά με τον ιό HPV και το εμβόλιο κατά του HPV, προκειμένου να ενισχυθεί η ευαισθητοποίηση και η προστασία των νέων κοριτσιών από αυτήν τη μόλυνση. Αυτό αποτελεί σημαντικό βήμα προς την πρόληψη των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας και άλλων νόσων που σχετίζονται με τον ιό HPV (Wong et al., 2019).

Στη Ζιμπάμπουε, χώρα της Αφρικής, το εμβόλιο κατά του HPV εισήχθη σε εθνικό επίπεδο τον Μάιο του 2018 μέσω μιας εκστρατείας εμβολιασμού στα σχολεία, για κορίτσια ηλικίας 10-14 ετών. Η χορήγηση της δεύτερης δόσης έλαβε μέρος μετά από ένα χρόνο στις πολλαπλές ηλικιακές κοόρτες/ομάδες ταυτόχρονα με την πρώτη δόση που χορηγήθηκε σε μια νέα ενιαία κοόρτη κοριτσιών της 5ης τάξης (11 χρονών). Μετά την πραγματοποίηση αυτού του πλάνου εμβολιασμού, διεξήχθη μια διατομεακή έρευνα σε εργαζόμενους στον τομέα της υγείας, στο προσωπικό των σχολείων και στα μέλη της κοινότητας των κοριτσιών. Σκοπός ήταν η αξιολόγηση και ευκολία επιτέλεσης της πρακτικής που ακολουθήθηκε, της κατάρτισης, της κοινωνικής κινητοποίησης και της αποδοχής από την κοινότητα.

Επιλέχθηκαν 30 περιφέρειες, και στη συνέχεια, τυχαία επιλέχθηκαν δύο εγκαταστάσεις υγείας σε κάθε περιφέρεια. Συνολικά, πραγματοποιήθηκαν 221 συνεντεύξεις, περιλαμβάνοντας εργαζόμενους στον τομέα της υγείας, συντονιστές σχολικής υγείας και ηγέτες κοινοτήτων. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως το 60% των εργαζομένων στον τομέα της υγείας δήλωσαν πως υπάρχει αρκετό προσωπικό για τη διεξαγωγή των εμβολιασμών στα σχολεία και τη διατήρηση των υπηρεσιών εμβολιασμού στις εγκαταστάσεις υγείας. Επιπλέον, οι συντονιστές σχολικής υγείας συμφώνησαν πως ένα μελλοντικό εμβόλιο κατά του HPV θα πρέπει να προσφέρεται στα σχολεία. Ωστόσο, τα αποτελέσματα έδειξαν μια μείωση στις γνώσεις των εργαζομένων στον τομέα της υγείας σχετικά με την σωστή επιλεξιμότητα της ομάδας-στόχου, που μειώθηκαν από 91% το 2018 σε 50% το 2020. Παρόλα αυτά, πάνω από το 90% των ερωτηθέντων κατανόησαν τη σχέση του HPV με τον CC και τον εμβολιασμό ως μέθοδο πρόληψης. Παρατηρήθηκε ότι το εμβόλιο HPV ήταν αντικείμενο φημών σχετικά με την υπογονιμότητα και την ασφάλεια, σύμφωνα με το 42% των ερωτηθέντων. Η μελέτη υπογράμμισε την ανάγκη για περαιτέρω εκπαίδευση και ενημέρωση προκειμένου να διασφαλιστεί η κατάλληλη κάλυψη εμβολιασμού για τον πληθυσμό και η καταπολέμηση των φημών σχετικά με το εμβόλιο HPV.

Συνολικά, στην μελέτη αυτή διαπιστώθηκε υψηλό επίπεδο γνώσεων μεταξύ του προσωπικού των υγειονομικών μονάδων και των σχολείων στη Ζιμπάμπουε, ισχυρή

αποδοχή από την κοινότητα και ότι ένα πρόγραμμα HPV με βάση το σχολείο είναι εφικτό να εφαρμοστεί στη χώρα αυτή. Παρά ταύτα, εξακολουθούσαν να υπάρχουν παρανοήσεις σχετικά με την επιλεξιμότητα των κοριτσιών-στόχων και φήμες, οι οποίες μπορεί να επηρέασαν αρνητικά την πρόσληψη και την κάλυψη του εμβολιασμού. Η σύσταση ήταν να διατηρηθεί η κοινοτική ζήτηση μέσω της κοινωνικής κινητοποίησης και της κατάρτισης. Οι ερευνητές συμπέραναν επίσης ότι απαιτείται η διοργάνωση κοινών δράσεων μεταξύ υπηρεσιών και κινητοποίηση πόρων για τη διασφάλιση της βιωσιμότητας του προγράμματος εμβολιασμού για την πρόληψη από τον ιό HPV στη Ζιμπάμπουε (Garon et al., 2022).

Μια άλλη ενδιαφέρουσα έρευνα που πραγματοποιήθηκε μεταξύ Ιουνίου 2020 και Μαρτίου 2021 αφορά την Μαρτινίκα στις Γαλλικές Δυτικές Ινδίες. Στην περιοχή της Καραϊβικής, 18% των γυναικών που πεθαίνουν κάθε χρόνο χάνουν τη ζωή τους εξαιτίας του CC, γεγονός που έχει αναγνωριστεί ως αρκετά σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας από τα γαλλικά μητρώα καρκίνου των Δυτικών Ινδιών. Στη Μαρτινίκα, οι γνώσεις για τον HPV είναι ανεπαρκείς και για αυτό το λόγο έχει γίνει συζήτηση για το ποιες νέες μέθοδοι επικοινωνίας μπορούν να υιοθετηθούν ώστε προσεγγιστούν περισσότερα τα νεαρά αγόρια και κορίτσια. Στην συγκεκριμένη έρευνα, λοιπόν, ερευνήθηκε το επίπεδο γνώσης σχετικά με τον HPV ενός πληθυσμού που βρισκόταν υπό ιατρική παρακολούθηση σε μια κλινική σεξουαλικής υγείας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Μαρτινίκας. Ήταν μια διατομεακή μελέτη παρατήρησης που χρησιμοποίησε ένα ερωτηματολόγιο και στην οποία συμμετείχαν 500 νέοι ενήλικες. Αν οι συμμετέχοντες απαντούσαν καταφατικά στην πρώτη ερώτηση "Έχετε ακούσει ποτέ για τον ιό HPV;", τότε μπορούσαν να απαντήσουν και στις επόμενες 28 ερωτήσεις. Η μελέτη περιλάμβανε 500 ερωτηματολόγια σχετικά με τις γενικές γνώσεις για τον HPV, τον έλεγχο και τον εμβολιασμό. Από αυτά, 12 ερωτηματολόγια δεν συμπεριλήφθηκαν λόγω έλλειψης στοιχείων, οπότε αναλύθηκαν 488 ερωτηματολόγια. Το 51% των συμπληρωθέντων ερωτηματολογίων ήταν από άνδρες και το 49% από γυναίκες, με μέση ηλικία των συμμετεχόντων να είναι 24 έτη. Στην πρώτη ερώτηση, που αφορούσε την επίγνωση του HPV, το 32% των συμμετεχόντων απάντησε αρνητικά, με το 61% αυτών να είναι άνδρες. Η μέση ηλικία αυτών που δήλωσαν πως δεν έχουν ακούσει για τον HPV ήταν 24 έτη. Αξίζει να σημειωθεί πως από αυτούς, 33 άτομα απάντησαν στις επόμενες 28 ερωτήσεις παρά την αρνητική απάντηση, αποκλείοντας τις απαντήσεις τους από την ανάλυση. Η μέση διάμεση απάντηση στις ερωτήσεις αυτές ήταν 0. Από τις 28 ερωτήσεις που αφορούσαν τις γνώσεις των συμμετεχόντων, η μέση διάμεση απάντηση ήταν 15. Δεν υπήρξε καμία διαφορά που να σχετίζεται με την ηλικία των συμμετεχόντων. Οι γυναίκες είχαν περισσότερες σωστές απαντήσεις σε σύγκριση με τους άνδρες στις περισσότερες ερωτήσεις που αφορούσαν τους τομείς του ελέγχου και των εμβολίων.

Συγκεντρωτικά, η μελέτη αποκάλυψε ότι στη Μαρτινίκα οι γνώσεις σχετικά με τον ιό HPV είναι ανεπαρκείς και συμφώνησε ότι απαιτούνται νέες μέθοδοι επικοινωνίας για να προσεγγιστούν τα νεαρά αγόρια και κορίτσια (Cabras et al., 2023).

Στην περίπτωση της Καμπότζης, χώρα της Νοτιοανατολικής Ασίας, δεν υπάρχουν πολλές πληροφορίες σχετικά με τις προληπτικές συμπεριφορές κατά του CC, καθώς πρόκειται για μια χώρα χωρίς οργανωμένα προγράμματα προσυμπτωματικού

ελέγχου για τον CC και εθνικές πολιτικές εμβολιασμού κατά του HPV. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εξετάσει τι γνωρίζουν οι γυναίκες της Καμπότζης για τον CC, ποιες είναι οι στάσεις τους και ποιες οι πρακτικές και μέθοδοι πρόληψης του CC που χρησιμοποιούνται εκεί. Διεξήχθη κοινοτική έρευνα διατομής μέσω προσωπικής συνέντευξης σε γυναίκες ηλικίας 20-69 ετών που ζούσαν στην επαρχία Kampong Speu. Η συλλογή δεδομένων διεξήχθη από έναν νοσηλεύτη και έναν εκπαιδευμένο εργαζόμενο στον τομέα της υγείας με τη χρήση δομημένου ερωτηματολογίου από τις 8 Ιανουαρίου έως τις 19 Φεβρουαρίου 2016. Το ερωτηματολόγιο περιελάμβανε συνολικά 46 ερωτήσεις σχετικά με τα δημογραφικά και αναπαραγωγικά χαρακτηριστικά, τις γνώσεις για τον CC, τους σχετικούς παράγοντες κινδύνου και τις μεθόδους πρόληψης, καθώς και τις στάσεις και τις πρακτικές για το τεστ Παπανικολάου και τον εμβολιασμό κατά του HPV. Διερευνήθηκε επίσης η σχέση μεταξύ των προληπτικών συμπεριφορών κατά του CC και των σχετικών παραγόντων, όπως η ηλικία, η εκπαίδευση, το εισόδημα και οι γνώσεις για τον CC.

Μεταξύ των 440 ερωτηθέντων, το 74% και το 34% των γυναικών είχαν ακούσει για τον CC και το τεστ Παπ, αντίστοιχα, αλλά μόνο το 7% των γυναικών είχαν υποβληθεί σε έλεγχο με το τεστ Παπ κάποια στιγμή στη ζωή τους. Παρόλα αυτά, οι συμμετέχουσες έδειξαν μεγάλη προθυμία να υποβληθούν σε τεστ Παπ (74%). Επιπλέον, το 35% των γυναικών γνώριζε ότι ο CC μπορεί να προληφθεί με εμβολιασμό και το 62% των γυναικών ήταν πρόθυμες να κάνουν το εμβόλιο κατά του HPV, αλλά μόνο το 1% των γυναικών είχε ήδη εμβολιαστεί κατά του HPV. Οι γυναίκες νεότερης ηλικίας και εκείνες που ήταν παντρεμένες είχαν περισσότερες πιθανότητες να είναι πρόθυμες να κάνουν τον εμβολιασμό.

Συγκεντρωτικά, η έρευνα υπέδειξε ότι γυναίκες στην επαρχία Kampong Speu της Καμπότζης είχαν χαμηλή ευαισθητοποίηση σχετικά με τον έλεγχο του CC και σπάνια έκαναν προληπτικό έλεγχο. Ωστόσο, η προθυμία να υποβληθούν σε τεστ Παπ και εμβολιασμό κατά του HPV ήταν υψηλή (Touch & Oh, 2018).

Είναι αλήθεια ότι όσο περισσότερα είναι τα άτομα που έχουν εμβολιαστεί για τον HPV, ανεξαρτήτως ηλικίας, τόσο θα μειωθούν και οι επακόλουθες απαιτήσεις τους για έλεγχο, επιτρέποντας έτσι την παγκόσμια μείωση του κόστους και τη βιωσιμότητα του προγράμματος πρόληψης ενάντια του ιού. Σε μια ευρωπαϊκή μελέτη εκτιμήθηκαν οι καθοριστικοί παράγοντες της πρόσληψης και της ολοκλήρωσης ενός προγράμματος εμβολιασμού κατά του ιού HPV σε 3 δόσεις από ενήλικες γυναίκες. Οι συμμετέχουσες ήταν γυναίκες ηλικίας 25-45 ετών, που μεταξύ Απριλίου 2016 και Μαΐου 2018 έλαβαν μέρος σε έλεγχο για τον CC σε 9 ευρωπαϊκές χώρες: το Βέλγιο, τη Δανία, τη Φινλανδία, τη Γαλλία, τη Γερμανία, τη Σλοβενία, την Ισπανία, τη Σουηδία και το Ηνωμένο Βασίλειο. Κλήθηκαν να συμπληρώσουν ένα ερωτηματολόγιο σχετικά με την ευαισθητοποίηση και τις στάσεις έναντι στον εμβολιασμό των ενήλικων γυναικών κατά του HPV και, αργότερα, τους δόθηκε η ευκαιρία να εμβολιαστούν δωρεάν κατά του ιού. Οι κύριοι παράγοντες που μετρήθηκαν ήταν η αποδοχή, η πρόσληψη και η ολοκλήρωση του προγράμματος εμβολιασμού.

Τα στοιχεία έδειξαν ότι μεταξύ των 3.646 συμμετεχόντων, 2.748 (50%-96% ανά χώρα) αποδέχθηκαν τον εμβολιασμό, ενώ 2.151 (30%-93% ανά χώρα) ολοκλήρωσαν τελικά το πρόγραμμα εμβολιασμού. Οι σχετιζόμενοι παράγοντες με την υψηλότερη αποδοχή του εμβολίου ήταν η προηγούμενη ενημέρωση για τον εμβολιασμό των

ενήλικων γυναικών και των ανδρών Παράλληλα, οι γυναίκες σε σταθερές σχέσεις ή με υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο είχαν περισσότερες πιθανότητες να αρνηθούν τον εμβολιασμό. Επίσης, ο τρόπος που κλήθηκαν οι γυναίκες να εμβολιαστούν επηρέασε την αποδοχή τους. Συγκεκριμένα, η πρόσκληση ταχυδρομικώς έναντι προσωπικής πρόσκλησης από ιατρικό προσωπικό είχε ως αποτέλεσμα τη χαμηλότερη αποδοχή του εμβολίου. Η εμβολιαστική κάλυψη >70% των εφήβων κοριτσιών σε εθνικά δημόσια προγράμματα είχε οριακή σημασία για την πρόβλεψη της αποδοχής του εμβολίου. Μεταξύ των λόγων απόρριψης του εμβολίου ήταν οι ανησυχίες για την ασφάλειά του και η ανάγκη για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα εμβόλια. Οι εμβολιασμένες γυναίκες δεν αντιμετώπισαν κανένα πρόβλημα ασφάλειας.

Η έρευνα κατέληξε ότι η αποδοχή και η ολοκλήρωση του προγράμματος εξαρτήθηκαν σε μεγάλο βαθμό από τη μέθοδο στρατολόγησης, την επιτευχθείσα κάλυψη των εθνικών προγραμμάτων εμβολιασμού και την κατάσταση της προσωπικής σχέσης. Η κατανόηση των οφελών και η διασφάλιση της ασφάλειας αποτελούν κρίσιμους παράγοντες για την επιτυχή διεύρυνση της ηλικίας-στόχου εμβολιασμού. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα δεν υπάρχουν συγκεκριμένοι λόγοι που οδηγούν σε απόρριψη του εμβολιασμού από τις ενήλικες γυναίκες, ειδικά όταν η εμβολιαστική προσφορά παρέχεται πρόσωπο με πρόσωπο σε χώρους υγειονομικής περίθαλψης (Robles et al., 2021).

Στο πλαίσιο της ανάπτυξης εκπαιδευτικών προγραμμάτων με σκοπό την αύξηση των γνώσεων των φοιτητών πανεπιστημίου σχετικά με το HPV και το εμβόλιο, διεξήχθη μια έρευνα στην Τουρκία. Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να αξιολογηθούν τα επίπεδα γνώσης σχετικά με το HPV μεταξύ των φοιτητών σε ένα πανεπιστήμιο στη βόρεια Τουρκία, να αξιολογηθεί κατά πόσο οι φοιτητές ήταν θετικοί στο να εμβολιαστούν και να προσδιοριστούν οι παράγοντες που συνδέονται με τη γνώση σχετικά με το HPV. Συμμετείχαν 824 φοιτητές που φοιτούσαν σε 16 διαφορετικές σχολές. Η πληθυσμιακή δειγματοληψία πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της αναλογικής στρατολόγησης. Τα δεδομένα συλλέχθηκαν μέσω ερωτηματολογίου που περιλάμβανε κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά και τη κλίμακα γνώσης του HPV. Πραγματοποιήθηκε ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για την αναγνώριση παραγόντων που ενδέχεται να συσχετίζονται με τα σκορ γνώσης.

Περίπου το 43,6% των φοιτητών δήλωσε ότι δεν είχε ποτέ ακούσει για τον HPV, ενώ το 50,6% από αυτούς δεν γνώριζε για τις εξετάσεις ορού ή τον εμβολιασμό κατά του HPV. Εκ του συνόλου, των συμμετεχόντων μόνο το 2,7% είχε εμβολιαστεί κατά του HPV και το 15,7% εξέφρασε προθυμία για εμβολιασμό. Τα δύο τελευταία παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα στις γυναίκες φοιτήτριες, ενώ οι άνδρες είχαν μεγαλύτερη προηγούμενη εμπειρία σεξουαλικής επαφής ($p < 0,05$). Η μέση γνώση για το HPV κυμάνθηκε σε πολύ χαμηλά επίπεδα ($6,74 \pm 7,13$ από 29 πόντους). Η εκπαίδευση σε κάποιο κλάδο της υγείας, η ιδιότητα του φοιτητή ως τελειόφοιτος, η πρόθεση για εμβολιασμό, το φύλο και η εμπειρία σεξουαλικής επαφής συσχετίστηκαν με υψηλά επίπεδα γνώσης ($p < 0,05$).

Αυτή η έρευνα υπέδειξε τη σημασία της δημιουργίας προγραμμάτων ενημέρωσης και εκπαίδευσης των φοιτητών προκειμένου να αναπτυχθούν οι γνώσεις τους σχετικά με τον HPV και τον εμβολιασμό, καθώς και για να υιοθετήσουν καλύτερες πρακτικές σεξουαλικής ζωής (Akrınar & Tosun, 2023).

Στην Βόρειο Κύπρο, μια άλλη περιγραφική και διατομική μελέτη ανέλυσε τη γνώση ενηλίκων ηλικίας 18 έως 45, σχετικά με τον HPV των στάσεων και πεποιθήσεών τους όσον αφορά το εμβόλιο κατά του HPV. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε διαδικτυακά με τη συμμετοχή 1108 εθελοντών ενηλίκων, γυναικών και ανδρών. Το 51,90% των συμμετεχόντων ήταν γυναίκες.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, παρατηρήθηκε ότι υπήρχε έλλειψη γνώσης σχετικά με τον ιό HPV, τους τρόπους μετάδοσής του, τα συμπτώματά του, και την προστασία από αυτόν. Επίσης, οι συμμετέχοντες είχαν ελάχιστες γνώσεις σχετικά με το εμβόλιο κατά του HPV. Ενδιαφέροντα ευρήματα περιλάμβαναν το γεγονός ότι πολλοί εξ αυτών που είχαν πάσχει από άλλες σεξουαλικά μεταδιδόμενες νόσους, είχαν επίσης ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης από HPV. Επιπλέον, το 59,18% είχε θετική διάγνωση για τον ιό HPV. Οι απαντήσεις στα ερωτηματολόγια αποκάλυψαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της γνώσης των συμμετεχόντων για τον HPV και της αντίληψής τους για την σοβαρότητα, τα οφέλη και την ευπάθεια σχετικά με τον ιό. Επιπλέον, παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της αντίληψής τους για τα εμπόδια και της γνώσης τους για τον HPV. Επίσης, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της αντίληψής τους για τα οφέλη και την ευπάθεια σχετικά με τον ιό και της γνώσης τους για το τρέχον πρόγραμμα εμβολιασμού κατά του HPV.

Το συμπέρασμα ήταν επίσης ότι τα εμβόλια θα πρέπει να παρέχονται δωρεάν ως μέρος των πολιτικών υγείας που αποσκοπούν στην αύξηση της ευαισθητοποίησης, της εκπαίδευσης και του εμβολιασμού των ατόμων σχετικά με τον HPV (Yarici & Mammadov, 2023).

Όσον αφορά τα μεθόδους για την καλύτερη ενημέρωση και ευαισθητοποίηση του πληθυσμού, μια έρευνα στις ΗΠΑ αξιολόγησε τα αποτελέσματα ενός φωτομυθιστορήματος (φωτογραφική ιστορία) που βασίστηκε σε θεωρίες και επιστημονικά δεδομένα, με στόχο την βελτίωση της γνώσης, των απόψεων και της πρόθεσης εμβολιασμού κατά του HPV σε νέους ενήλικες. 41 νέοι ενήλικες, ηλικίας 18-26 ετών, που προσήλθαν σε μια πρωτοβάθμια κλινική φροντίδας υγείας στη Νότια Καλιφόρνια απάντησαν σε ένα ερωτηματολόγιο πριν και μετά την παρέμβαση για να ερευνηθούν οι μεταβολές στο πως αντιλαμβάνονταν τον κίνδυνο του HPV, το όφελος του εμβολιασμού, την πρόθεση για εμβολιασμό, αλλά και την πρόθεσή του να ενθαρρύνουν οι ίδιοι το κοινωνικό τους δίκτυο να εμβολιαστεί. Στο ερωτηματολόγιο εξετάστηκαν επίσης οι απόψεις προς το φωτομυθιστόρημα.

Η μελέτη περιλάμβανε συμμετέχοντες που κυρίως ήταν γυναίκες (78,0%), Λατίνο/Ισπανόφωνες (92,7%), νέοι άνθρωποι με μέση ηλικία 21,9 ετών και τουλάχιστον πανεπιστημιακή εκπαίδευση (61,0%). Η παρέμβαση που προσφέρθηκε με τη μορφή φωτομυθιστορήματος θεωρήθηκε διασκεδαστική (95,1%), εκπαιδευτική (97,6%) και εύκολη στην ανάγνωση (100%). Μετά την παρέμβαση, οι συμμετέχοντες που μιλούσαν Ισπανικά βελτιώθηκαν σε πολλές μεταβλητές ενδιαφέροντος που αφορούσαν τον ιό HPV και τον εμβολιασμό. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην αντίληψη για την ευπάθεια και τη στάση έναντι του εμβολιασμού ($p < 0,05$), ενώ επιπλέον παρατηρήθηκαν θετικές τάσεις στις γνώσεις για τον ιό και το εμβόλιο. Ενδιαφέροντα ευρήματα περιελάμβαναν το γεγονός ότι οι περισσότεροι συμμετέχοντες που είχαν πάσχει από άλλες σεξουαλικά μεταδιδόμενες νόσους, είχαν

επίσης παρουσιάζει λοίμωξη από HPV και είχαν σχετική γνώση. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν συχνότερες αυξήσεις στη γνώση σχετικά με τις λεπτομέρειες του εμβολιασμού, καθώς και στην αντίληψη των συμμετεχόντων για τον ιό HPV και τα οφέλη του εμβολίου.

Τα αποτελέσματα ήταν ελπιδοφόρα και έδειξαν ότι υγειονομικά μηνύματα και δράσεις που διαβιβάζονται μέσω μιας αφήγησης μπορούν να υποστηρίξουν θετικές αλλαγές στη γνώση, τις απόψεις και τις προθέσεις του πληθυσμού. Το φωτομυθιστόρημα μπορεί να αποτελέσει ένα ισχυρό εργαλείο για την εκπαίδευση σχετικά με το HPV, ειδικά μεταξύ των Ισπανόφωνων (A. Chan et al., 2015).

Άλλες εκπαιδευτικές παρεμβάσεις μπορούν να συγκροτήσουν μια στρατηγική με στόχο την αύξηση του εμβολιασμού σε φοιτητές πανεπιστημίου. Μια μελέτη αξιολόγησε την επίδραση του MeFirst, μιας ατομικά προσαρμοσμένης, διαδικτυακής εκπαιδευτικής παρέμβασης, στη γνώση, την πρόθεση εμβολιασμού και τον εμβολιασμό κατά του HPV μεταξύ φοιτητριών πανεπιστημίου της μεσοδυτικής Αμερικής που δεν είχαν εμβολιαστεί προηγουμένως. 661 φοιτήτριες, που ήταν ηλικίας 18-26 ετών και είχαν πρωτύτερα αναφέρει ότι δεν είχαν εμβολιαστεί κατά του HPV, προσκλήθηκαν μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου να συμμετάσχουν. Αρχικά, κλήθηκαν να συμπληρώσουν ένα διαδικτυακό ερωτηματολόγιο για να αξιολογηθεί η αρχική τους γνώση, απόψεις και πρόθεση εμβολιασμού. Στη συνέχεια, οι συμμετέχουσες χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες, με τη μία να λαμβάνει μια εξατομικευμένη ιστοσελίδα (ομάδα επέμβασης MeFirst) και την άλλη ένα ενημερωτικό φυλλάδιο του CDC για το εμβόλιο κατά του HPV (ομάδα ελέγχου). Τρεις μήνες μετά την επέμβαση, αξιολογήθηκε ο εμβολιασμός και πραγματοποιήθηκε νέα μέτρηση γνώσης και απόψεων με διαδικτυακά ερωτηματολόγια.

Στους 3 μήνες μετά την παρέμβαση, τόσο η ομάδα MeFirst όσο και η ομάδα ελέγχου είχαν παρόμοια ποσοστά εμβολιασμού HPV ($p = 0,98$). Τρεις μήνες μετά την παρέμβαση, το ποσοστό των συμμετεχόντων με υψηλές γνώσεις σχετικά με τον εμβολιασμό κατά του HPV αυξήθηκε από την αρχική τιμή (32% σε 50%, $p < 0,0001$), αλλά το ποσοστό με ευνοϊκή πρόθεση παρέμεινε αμετάβλητο. Παρόλα αυτά, η εξατομικευμένη ιστοσελίδα θεωρήθηκε ενδιαφέρουσα και εκπαιδευτική.

Συμπερασματικά, ένα διαδικτυακό εκπαιδευτικό εργαλείο που σχεδιάστηκε για να ταιριάζει στις ανάγκες του ατόμου, είχε παρεμφερή αποτελέσματα με ένα μη προσαρμοσμένο ενημερωτικό δελτίο σχετικά με τις γνώσεις για τον HPV, τις προθέσεις εμβολιασμού κατά του HPV και την πρόσληψη του εμβολιασμού κατά του HPV μεταξύ των προηγουμένως ανεμβολίαστων φοιτητριών πανεπιστημίων (Bennett et al., 2015).

Στον Καναδά, οι γιατροί είναι οι μοναδικοί που έχουν το δικαίωμα συνταγογράφησης του εμβολίου κατά του HPV. Τον Μάιο και τον Ιούνιο του 2016 διεξήχθη έρευνα σε 337 γενικούς ιατρούς και 81 μαιευτήρες/γυναικολόγους από διάφορες канаδικές πόλεις με τη χρήση ενός διαδικτυακού ερωτηματολογίου 22 ερωτήσεων, με τις οποίες συλλέχθηκαν τα δημογραφικά δεδομένα και οι πληροφορίες που αφορούσαν τις γνώσεις, τις στάσεις και τις πρακτικές εμβολιασμού κατά του HPV που αυτοί ακολουθούν.

Το ποσοστό γενικών ιατρών που συνέστησαν ή χορήγησαν εμβόλιο κατά του ιού HPV σε ενήλικες στο παρελθόν ανήλθε στο 83%. Επιπλέον, σχεδόν το 100% των

γιατρών συμφώνησε πλήρως ότι ο εμβολιασμός αποτελεί σημαντικό κομμάτι της πρόληψης της νόσου. Οι ανησυχίες των γιατρών σχετικά με την ασφάλεια του εμβολίου ήταν χαμηλές (5%-11%). Ωστόσο, το κόστος αναδείχθηκε ως το βασικότερο εμπόδιο για την χορήγηση του εμβολίου (92%-95% των συμμετεχόντων). Επιπλέον, οι γιατροί ανέφεραν χαμηλή αντίληψη των καταναλωτών σχετικά με τον ιό HPV (11%-14% πολύ καλή γνώση και 49%-56% κάπως καλή γνώση). Περίπου το 60%-66% των ιατρών ανέφερε ότι συζητά τακτικά τον εμβολιασμό κατά του HPV με τους ασθενείς τους. Τέλος, παρατηρήθηκε περισσότερη γνώση σχετικά με τον ιό HPV από τις γυναίκες γιατρούς σε σύγκριση με τους άνδρες συναδέλφους τους.

Το συμπέρασμα ήταν ότι οι γενικοί ιατροί και οι μαιευτήρες/γυναικολόγοι στον Καναδά προτείνουν και χορηγούν συστηματικά το εμβόλιο κατά του HPV στους ασθενείς τους. Οι περισσότεροι των ιατρών παρουσίασαν υψηλά επίπεδα γνώσεων σχετικά με το εμβόλιο HPV και τους σχετιζόμενους καρκίνους- ωστόσο, το κόστος του εμβολίου περιορίζει κάποιες φορές τις συστάσεις για εμβολιασμό, ιδίως μεταξύ των ηλικιωμένων γυναικών ή ανδρών. Προκειμένου να επιτευχθεί καλύτερη πρόληψη μελλοντικά, μέσω μεγαλύτερης εμβολιαστικής κάλυψης του πληθυσμού, θα πρέπει να γίνει ανακοστολόγηση του εμβολίου (Steben et al., 2019).

Στη Γαλλία η εμβολιαστική κάλυψη κατά του HPV ήταν μόλις 37,4 % το 2021, κατατάσσοντας τη χώρα σε μία από τις χαμηλότερες θέσεις στην Ευρώπη. Σε μια προσπάθεια να ερευνηθεί το πως μπορεί να βελτιωθεί η αποδοχή του εμβολιασμού κατά του ιού στη Γαλλία, μια πρωτότυπη ποιοτική μελέτη εστίασε σε ομάδες αποτελούμενες από γονείς και σχολικό προσωπικό, με χωριστές συνεντεύξεις. Στόχος της μελέτης ήταν να διερευνηθούν οι γνώσεις και οι απόψεις σχετικά με τον ιό HPV σε δύο διαφορετικές ομάδες: στις μητέρες εφήβων σε γυμνάσια και το σχολικό προσωπικό του εθνικού εκπαιδευτικού συστήματος. Οι ομάδες αυτές αποτέλεσαν ημιδομημένες ομάδες εστίασης με 29 άτομα, από τις οποίες 15 ήταν μητέρες εφήβων και 14 ανήκαν στο σχολικό προσωπικό.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι διαφορετικοί παράγοντες επηρέασαν τη διαδικασία λήψης αποφάσεων των δύο ομάδων. Συγκεκριμένα, οι μητέρες τόνισαν τη σημασία της γυναικολογικής παρακολούθησης και αμφισβήτησαν το διαδίκτυο ως αξιόπιστη πηγή πληροφόρησης, ενώ το προσωπικό των σχολείων έθεσε τον έμφαση στον ρόλο των δήμων για την ενημέρωση του πληθυσμού και αντιμετώπισε ηθικά διλήμματα και τεχνικές προκλήσεις σχετικά με τον εμβολιασμό κατά του HPV στα σχολεία.

Τα αποτελέσματα αυτών των ομάδων εστίασης παρήχαν πληροφορίες που μπορούν να βοηθήσουν στον σχεδιασμό μελλοντικών προγραμμάτων πρόληψης που εστιάζουν στους γενικούς ιατρούς, το προσωπικό των σχολείων, τους γονείς και τους εφήβους. Παρήχαν επίσης πληροφορίες σχετικά με τα εμπόδια και τις προκλήσεις που μπορεί να αντιμετωπίσουν αυτές οι ομάδες κατά τον εμβολιασμό κατά του HPV (Ailloud et al., 2023).

Παρακάτω θα παρουσιαστούν όλες οι επιλεγμένες έρευνες σε μορφή πίνακα μετά από εξαγωγή των κύριων δεδομένων.

Χαρακτηριστικά Μελέτης	Σχεδιασμός Μελέτης – Εργαλεία Μέτρησης	Γεωγραφική Θέση – Τόπος	Πληθυσμιακό Δείγμα – Χαρακτηριστικά Συμμετεχόντων	Βασικά Ευρήματα
Xie et al. (2023), Κίνα	Διαδικτυακή Έρευνα Ερωτηματολογίου	Επαρχία Guizhou, Κίνα	Ενήλικες κάτοικοι επαρχίας Guizhou, 2532 γυναίκες, 880 άνδρες Φοιτητές & Μη Φοιτητές, Με ή Χωρίς Ιατρικό Υπόβαθρο	<ul style="list-style-type: none"> • Ανάγκη εκπαίδευσης και ενημέρωσης. • Υψηλή προθυμία εμβολιασμού, αλλά ύπαρξη ανησυχιών και περιορισμών, όπως το υψηλό κόστος του εμβολίου για τις γυναίκες. • Περιορισμένη γνώση σχετικά με τον ιό HPV και τον εμβολιασμό. Υπάρχουν κάποιες παρανοήσεις σχετικά με τις συνέπειες του ιού. Οι γυναίκες με ιατρικό υπόβαθρο έχουν καλύτερη γνώση, ενώ οι άνδρες διαθέτουν περιορισμένες γνώσεις. • Τα ευρήματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την κατάρτιση προσαρμοσμένων προγραμμάτων ενημέρωσης και εκπαίδευσης για την προώθηση του εμβολιασμού κατά του HPV και την αντιμετώπιση παρανοήσεων στην επαρχία Guizhou.

Koutrakou et al. (2022), Ελλάδα	Μελέτη διατομής βάσει ερωτηματολογίου	Ελληνικό Μεσογειακό Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ελλάδα	371 πρωτοετείς και τριτοετείς φοιτητές τμημάτων Νοσηλευτικής και Κοινωνικής Εργασίας	<ul style="list-style-type: none"> • Χαμηλές γνώσεις για τον ιό HPV, τον έλεγχο του καρκίνου τραχήλου της μήτρας και τον εμβολιασμό κατά του HPV. • Κύρια πηγή πληροφόρησης για τους περισσότερους φοιτητές ήταν το Διαδίκτυο (62,3%). • Οι γνώσεις σχετίστηκαν με την ηλικία, την οικογενειακή κατάσταση και το τμήμα σπουδών. • Ανάγκη για στρατηγικές αγωγής υγείας για τον HPV με έμφαση στη νεολαία και τις οικογένειες.
Goldfarb & Comber (2022), ΗΠΑ	Μελέτη διατομής βάσει ερωτηματολογίου στο G-Suite. Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής και μία ερώτηση ανοικτού τύπου. Διανομή μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου, διαφημιστικών φυλλαδίων και από στόμα σε στόμα. Διάρκεια 4 εβδομάδες	Πανεπιστήμιο Villanova, Villanova, Πενσιλβάνια, ΗΠΑ	217 φοιτητές (προπτυχιακοί και μεταπτυχιακοί), ηλικιακό εύρος 18-25+, κατανομή φύλου 22,59% άνδρες - 76,95% γυναίκες, κυρίως λευκοί και μη ισπανόφωνοι (80,55%) και χριστιανοί (80,55%)	<ul style="list-style-type: none"> • Οι συμμετέχοντες αναγνώριζαν σωστά τη φύση, τη μετάδοση και τις επιπτώσεις του ιού HPV. Ωστόσο, υπήρχε έλλειψη γνώσεων σχετικά με τη μετάδοση μέσω επαφής δέρματος με δέρμα. • Περίπου οι μισοί πίστευαν ότι το εμβόλιο είναι ασφαλές και δεν έχει σημαντικές παρενέργειες. • Τα περισσότερα άτομα (τόσο γυναίκες όσο και άνδρες) πίστευαν ότι ο εμβολιασμός δεν θα επηρέαζε τη σεξουαλική τους δραστηριότητα. Οι γυναίκες πίστευαν περισσότερο από τους άνδρες ότι το εμβόλιο δεν

				<p>θα τις έκανε να τείνουν να είναι πιο σεξουαλικά ενεργές.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Η έγκριση από την οικογένεια και τους φίλους επηρέαζε την απόφαση λήψης του εμβολίου. Αυτοί που πίστευαν ότι η οικογένεια/οι φίλοι τους θα αποδοκίμαζαν τον εμβολιασμό είχαν λιγότερες πιθανότητες να εμβολιαστούν, ενώ όσοι δεν πίστευαν ότι θα αποδοκιμαζόταν είχαν περισσότερες πιθανότητες να εμβολιαστούν.
Kasymova et al. (2019), ΗΠΑ	Μελέτη διατομής ερωτηματολογίου. Ερωτηματολόγιο με πολλαπλές επιλογές, κλίμακα 5-βάθμων (για αντίληψη κινδύνου και ντροπής) και κλίμακα γνώσεων με 18 στοιχεία.	Πανεπιστήμιο Νότια Καρολίνα, ΗΠΑ	256 φοιτητές προπτυχιακών σπουδών (σχολές Τεχνών και Δημόσιας Υγείας), Ηλικιακό εύρος 18-30, 80,9% γυναίκες - 19,1% άνδρες, Λευκοί (78,5%) και μη λευκοί	<ul style="list-style-type: none"> • Περισσότεροι από 9 στους 10 συμμετέχοντες γνώριζαν για τον ιό HPV και το εμβόλιο, αλλά η μέση βαθμολογία γνώσεων ήταν 8,9 (εύρος 0-18). Χαμηλές γνώσεις παρατηρήθηκαν σε ορισμένα θέματα, όπως η σχέση του ιού με τον καρκίνο τραχήλου της μήτρας και οι διαφορές μεταξύ του HPV και του γεννητικού έρπητα. • Οι γυναίκες είχαν υψηλότερα επίπεδα γνώσης για τον ιό HPV συγκριτικά με τους άνδρες. Επίσης, οι λευκοί είχαν υψηλότερα επίπεδα γνώσης σε σύγκριση με τους μη λευκούς.

				<ul style="list-style-type: none"> • Κύριες πηγές πληροφόρησης: οι πάροχοι υγείας, τα σχολεία και το διαδίκτυο. Όσοι ανέφεραν αυτές τις πηγές παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα γνώσεων. • Οι συμμετέχοντες ένιωθαν μέτριο κίνδυνο μόλυνσης από τον HPV και αντιλαμβάνονταν μια σχετικά υψηλή ντροπή σε περίπτωση που διαγιγνώσκονταν θετικοί στον ιό. • Η έρευνα υπογράμμισε την ανάγκη για περαιτέρω εκπαίδευση και ενημέρωση σχετικά με τον ιό HPV, ειδικά για γυναίκες, άνδρες και μη λευκές εθνοτικές ομάδες που φαίνεται να έχουν χαμηλότερα επίπεδα γνώσης.
Shato et al. (2023), ΗΠΑ	Διαδικτυακή έρευνα μέσω Qualtrics, Διάρκεια ενός μηνός (Ιούλιος 2021)	5 πολιτείες των ΗΠΑ (Αρκάνσας, Μισισιπή, Μιζούρι, Τενεσί και Νότιο Ιλινόις)	926 γονείς παιδιών ηλικίας 9-17 ετών, 78% Γυναίκες, 22% Άνδρες 76% Μη ισπανόφωνοι και λευκοί, 24% Μη Λευκοί 61,9% κατοικούσε σε αγροτικές περιοχές	<ul style="list-style-type: none"> • 22% των γονέων δήλωσαν διστακτικότητα σχετικά με τον εμβολιασμό κατά του HPV. • 42% είχαν εμβολιάσει το μεγαλύτερο παιδί τους ηλικίας 9-17 ετών κατά του HPV • Τα παιδιά των διστακτικών γονέων είχαν λιγότερες πιθανότητες να εμβολιαστούν κατά του HPV. Τα αγόρια εμβολιάστηκαν λιγότερο από τα κορίτσια.

Wong et al. (2019), Μαλαισία	Διαμήκης μελέτη Ερωτηματολόγιο πριν και μετά τον εμβολιασμό. Κλίμακα γνώσεων 1-10. Φεβρουάριος-Μάρτιος 2013 και Οκτώβριος-Νοέμβριος 2013.	32 σχολεία από 13 πολιτείες και 3 ομοσπονδιακές επικράτειες της Μαλαισίας	2644 μαθήτριες πρώτης τάξης (13 ετών), εκ των οποίων οι 2005 (70% από τον αρχικό αριθμό) ολοκλήρωσαν την έρευνα και μετά τον εμβολιασμό.	<ul style="list-style-type: none"> • Χαμηλό επίπεδο γνώσεων και λανθασμένες πεποιθήσεις: Μέση Βαθμολογία προ εμβολιασμού 2.72/10 (SD ± 2.20) και Μέση Βαθμολογία μετά τον εμβολιασμό 3.33/10 (SD ± 1.73). • Οι μαθήτριες που προέρχονταν από οικογένειες υψηλότερου εισοδήματος και καλύτερης επαγγελματικής κατάστασης εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα γνώσης μετά τον εμβολιασμό. • Μόνο το 21.5% ανέφερε ότι έλαβε πληροφορίες υγείας από το προσωπικό σχετικά με τον HPV μαζί με την παροχή του εμβολίου για τον HPV. • Τα κορίτσια που έλαβαν πληροφορίες για την υγεία έδειξαν υψηλότερα επίπεδα γνώσης.
Garon et al. (2022), Ζιμπάμπουε	Μελέτη διατομής μέσω συνεντεύξεων	30 περιφέρειες της Ζιμπάμπουε όπου εφαρμόστηκε το Εθνικό Εμβολιαστικό Πρόγραμμα κατά του HPV τον Μάιο του 2018 σε κορίτσια 10-14 ετών	221 εργαζόμενοι στον τομέα της υγείας, στο προσωπικό των σχολείων και στα μέλη της κοινότητας των κοριτσιών.	<ul style="list-style-type: none"> • Υψηλό επίπεδο γνώσης μεταξύ του προσωπικού υγειονομικών μονάδων και σχολείων. • Ισχυρή αποδοχή του εμβολίου από την κοινότητα. Τα προγράμματα εμβολιασμού HPV μπορούν να εφαρμοστούν με επιτυχία στη Ζιμπάμπουε.

				<ul style="list-style-type: none"> • Παρανοήσεις σχετικά με την επιλεξιμότητα των κοριτσιών-στόχων. • Φήμες περί υπογονιμότητας και ασφάλειας του εμβολίου HPV.
Cabras et al. (2023), Μαρτινίκα	Μελέτη διατομής ερωτηματολογίου. 29 ερωτήσεις	Κλινική Σεξουαλικής Υγείας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Μαρτινίκας Ιούνιος 2020 έως Μάρτιος 2021	500 νέοι ενήλικες (247 άνδρες, 241 γυναίκες) Διάμεση ηλικία: 24 έτη	<ul style="list-style-type: none"> • Το επίπεδο γνώσης για τον ιό HPV στη Μαρτινίκα είναι ανεπαρκές. Το 32% (156 συμμετέχοντες) αγνοούσε την ύπαρξη του ιού. • Ποσοστό απαντώντων στις 28 ερωτήσεις 51% (247 συμμετέχοντες) • Διάμεσος σωστών απαντήσεων στις 28 ερωτήσεις: 15 • Οι γυναίκες είχαν περισσότερες σωστές απαντήσεις σχετικά με έλεγχο και εμβολιασμό. • Ανάγκη για νέες μεθόδους επικοινωνίας προκειμένου να ευαισθητοποιηθούν και να ενημερωθούν περισσότεροι νέοι άνδρες και γυναίκες σχετικά με τον ιό και τις πρακτικές πρόληψης.
Touch & Oh (2018), Καμπότζη	κοινοτική έρευνα διατομής μέσω προσωπικής συνέντευξης με τη χρήση δομημένου	επαρχία Kampong Speu. Καμπότζη 8 Ιανουαρίου έως 19 Φεβρουαρίου 2016	440 γυναίκες ηλικίας 20-69 ετών	<ul style="list-style-type: none"> • Πολλές γυναίκες είχαν ακούσει για τον CC και το τεστ Παπανικολάου (74%), αλλά λίγες είχαν υποβληθεί σε τεστ ΠΑΠ (7%). Ωστόσο, υπήρχε μεγάλη προθυμία να υποβληθούν στο τεστ ΠΑΠ (74%).

	ερωτηματολογίου 46 ερωτήσεων			<ul style="list-style-type: none"> • Μικρό ποσοστό γνώριζε για τον εμβολιασμό κατά του HPV (35%), αλλά οι περισσότερες εμφάνισαν θετική στάση προς τον εμβολιασμό (62%). • Μόλις το 1% είχε ήδη εμβολιαστεί για τον HPV. • Η ηλικία και η οικογενειακή κατάσταση φαίνεται να επηρεάζουν την προθυμία για εμβολιασμό.
Robles et al. (2021), Ευρώπη	μελέτη παρέμβασης με ερωτηματολόγιο	9 Ευρωπαϊκές χώρες: Βέλγιο, Δανία, Φινλανδία, Γαλλία, Γερμανία, Σλοβενία, Ισπανία, Σουηδία, Ηνωμένο Βασίλειο Απρίλιος 2016 έως Μάιος 2018	3.646 ενήλικες γυναίκες ηλικίας 25-45 ετών	<ul style="list-style-type: none"> • 50%-96% ανά χώρα αποδέχτηκαν το εμβόλιο • Το ποσοστό ολοκλήρωσης του προγράμματος εμβολιασμού ήταν 30%-93% ανά χώρα. • Ο κύριος παράγοντας που συσχετίστηκε με την αποδοχή ήταν η προηγούμενη ενημέρωση για τον εμβολιασμό των ενηλίκων γυναικών και ανδρών. • Ο κύριος παράγοντας που συσχετίστηκε με την ολοκλήρωση ήταν η πρόσκληση ταχυδρομικώς αντί προσωπικής πρόσκλησης από επαγγελματία υγείας • Η εμβολιαστική κάλυψη >70% των εφήβων κοριτσιών σε εθνικά δημόσια προγράμματα είχε οριακή

				<p>σημασία για την αποδοχή της εμβολιαστικής κάλυψης.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Οι κύριοι λόγοι άρνησης του εμβολίου ήταν οι ανησυχίες για την ασφάλεια του εμβολίου (30%-59%) και η ανάγκη περισσότερων πληροφοριών (1%-72%).
<p>Akrinar & Tosun (2023), Τουρκία</p>	<p>Μελέτη διατομής με ερωτηματολόγιο</p> <p>Αναλογική στρατολόγηση</p>	<p>Πανεπιστήμιο Giresun, Τουρκία</p>	<p>824 φοιτητές που φοιτούσαν σε 16 διαφορετικές σχολές</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 43,6% δεν είχε ποτέ ακούσει για τον HPV • 50,6% από αυτούς δεν γνώριζε για τις εξετάσεις ορού ή τον εμβολιασμό • Μόνο το 2,7% των φοιτητών είχε εμβολιαστεί κατά του HPV • Το 15,7% εξέφρασε προθυμία για εμβολιασμό, με υψηλότερα επίπεδα προθυμίας σε γυναίκες φοιτήτριες. • Παράγοντες που συσχετίστηκαν με τη γνώση ήταν η εκπαίδευση σε πεδίο που σχετίζεται με τις επιστήμες της υγείας, η ιδιότητα του φοιτητή ως τελειόφοιτος, το φύλο και η ύπαρξη εμπειρίας σεξουαλικής επαφής.
<p>Yarici & Mammadov (2023), Κύπρος</p>	<p>έρευνα περιγραφική και διατομεακή με ερωτηματολόγιο που απαντήθηκε διαδικτυακά</p>	<p>Βόρεια Κύπρος</p>	<p>1108 ενήλικες γυναίκες και άνδρες που διαμένουν στη Βόρεια Κύπρο</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Προηγούμενο σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα ανέφερε το 8,84% των ερωτηθέντων. • Το 63,27% αυτών γνώριζε ότι είχε HPV

				<ul style="list-style-type: none"> • Το 77,55% είχε λάβει θεραπεία για την ασθένεια. • Το 59,18% είχε κάποια στιγμή εξεταστεί θετικά για HPV. • Θετικές συσχετίσεις μεταξύ των συνολικών βαθμολογιών των συμμετεχόντων από το ερωτηματολόγιο γνώσεων και των βαθμολογιών τους στις κατηγορίες αντίληψης της σοβαρότητας, των οφελών και της ευπάθειας στον ιό ($p < 0,05$). • Οι βαθμολογίες του ερωτηματολογίου, οι ερωτήσεις σχετικά με το πρόγραμμα εμβολιασμού κατά του HPV και οι αντιλήψεις για τα εμπόδια συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά και αρνητικά ($p 0,05$). • Η συσχέτιση μεταξύ των βαθμολογιών του ερωτηματολογίου, των ερωτήσεων σχετικά με τα τρέχοντα προγράμματα εμβολιασμού κατά του HPV και των αντιλαμβανόμενων οφελών και τρωτών σημείων ήταν στατιστικά σημαντική και θετική ($p 0,05$). • Οι συμμετέχοντες είχαν λίγες γνώσεις σχετικά με τον HPV, τους
--	--	--	--	--

				<p>τρόπους, τα συμπτώματα, την προστασία από τον HPV και τη σημασία της έγκαιρης διάγνωσης και του ελέγχου.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Τα εμβόλια θα πρέπει να παρέχονται δωρεάν ως μέρος των πολιτικών υγείας για την αύξηση της ευαισθητοποίησης, της εκπαίδευσης και του εμβολιασμού των ατόμων σχετικά με τον HPV.
Chan et al. (2015), ΗΠΑ	μελέτη παρέμβασης με ερωτηματολόγιο πριν και μετά τη θέαση ενός φωτομυθιστορήματος	Νότια Καλιφόρνια, ΗΠΑ	<p>41 νέοι ενήλικες, ηλικίας 18-26 ετών, που προσήλθαν σε μια πρωτοβάθμια κλινική φροντίδας υγείας.</p> <p>γυναίκες (78,0%), Λατίνο/Ισπανόφωνες (92,7%), ανύπαντροι (70,7%) πανεπιστημιακή εκπαίδευση (61,0%).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Το φωτομυθιστόρημα θεωρήθηκε διασκεδαστικό (95,1%), εκπαιδευτικό (97,6%) και εύκολο στην ανάγνωση (100%). • Οι απαντήσεις βελτιώθηκαν στις κατηγορίες: αντιλαμβανόμενος κίνδυνος (+10,5%, p=0,03), όφελος του εμβολιασμού (+7,8%, p=0,25), πρόθεση για εμβολιασμό (+18,4%, p=0,06), πρόθεση να ενθαρρύνουν άλλους να εμβολιαστούν (+10,5%, p=0,14) και στάση έναντι του εμβολιασμού (+13,1%, p=0,05). • Υγειονομικά μηνύματα και δράσεις που μεταβιβάζονται μέσω αφηγηματικού μέσου δύνανται να προκαλέσουν θετικές αλλαγές στη γνώση, τις απόψεις και τις

				προθέσεις του πληθυσμού, ειδικά μεταξύ των Ισπανόφωνων.
Bennett et al. (2015), ΗΠΑ	μελέτη εκπαιδευτικής παρέμβασης Ομάδα παρέμβασης (χρησιμοποίησε το MeFirst) και Ομάδα Ελέγχου (έλαβαν ενημερωτικό φυλλάδιο του CDC)	Μίσιγκαν, ΗΠΑ 3 μήνες	661 φοιτήτριες, ηλικίας 18-26 ετών, ανεμβολίαστες κατά του HPV	<ul style="list-style-type: none"> • Το ποσοστό των συμμετεχόντων με υψηλές γνώσεις σχετικά με τον εμβολιασμό κατά του HPV αυξήθηκε από την αρχική τιμή (32% σε 50%, $p < 0,0001$), αλλά το ποσοστό με ευνοϊκή πρόθεση παρέμεινε αμετάβλητο. • Οι δύο ομάδες είχαν παρόμοια ποσοστά εμβολιασμού κατά του HPV τρεις μήνες μετά την παρέμβαση. • Η εξατομικευμένη ιστοσελίδα θεωρήθηκε ενδιαφέρουσα και εκπαιδευτική.
Steben et al. (2019), Καναδάς	διαδικτυακό ερωτηματολόγιο 22 ερωτήσεων	Καναδάς, Μάιος και Ιούνιος 2016	337 γενικοί ιατροί και 81 μαιευτήρες/γυναικολόγοι	<ul style="list-style-type: none"> • 83% των γενικών ιατρών είχε συνιστήσει ή χορηγήσει το εμβόλιο κατά του HPV σε ενήλικες στο παρελθόν. • Σχεδόν όλοι υποστήριζαν ότι η λήψη του εμβολίου αποτελεί σημαντικό μέτρο πρόληψης. • Ελάχιστοι γιατροί εξέφρασαν ανησυχίες για την ασφάλεια του εμβολίου (5%-11%). • Το κόστος θεωρήθηκε το βασικότερο εμπόδιο εμβολιασμού από το 92-95% των ιατρών.

				<ul style="list-style-type: none"> • Οι γυναίκες γιατροί είχαν περισσότερες γνώσεις για τον HPV από τους άνδρες συναδέλφους τους. • Το 60-66% των γιατρών δήλωσε ότι συζητά τακτικά τον εμβολιασμό κατά του HPV με τους ασθενείς του.
Ailloud et al. (2023), Γαλλία	<p>ποιοτική μελέτη, ομάδες αποτελούμενες από γονείς και σχολικό προσωπικό</p> <p>συνεντεύξεις</p>	Γαλλία	<p>29 άτομα από γονείς και σχολικό προσωπικό (15 μητέρες εφήβων σε γυμνάσια, 14 σχολικοί υπάλληλοι)</p> <p>ηλικία 39–50 ετών</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Διαφορετικοί παράγοντες επιρροής για εμβολιασμό: Γνώσεις, αντιλήψεις, πηγές πληροφόρησης για τον HPV και τον εμβολιασμό. • Οι λόγοι των μητέρων διέφεραν από εκείνους του σχολικού προσωπικού. • Οι προσδιορισμένες αντιλήψεις, πεποιθήσεις, γνώσεις και εμπόδια μπορούν να βοηθήσουν στη βελτίωση.

4. Συμπεράσματα και συζήτηση

Ο HPV συντελεί στην εμφάνιση διαφόρων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας, των γεννητικών οργάνων και του λάρυγγα. Στην προσπάθεια να καταπολεμηθούν οι ασθένειες που σχετίζονται με τον ιό HPV, η εκπαίδευση και η ενημέρωση αποτελούν κρίσιμες παραμέτρους. Οι παραπάνω έρευνες αποκάλυψαν κενά γνώσεων και επισήμαναν ότι είναι επιτακτική ανάγκη για περισσότερη εκπαίδευση και ενημέρωση σχετικά με τον ιό HPV, τις σχετιζόμενες ασθένειες και τον εμβολιασμό σε όλες τις ομάδες πληθυσμού. Έγινε κατανοητό ότι η σημασία του εμβολιασμού κατά του HPV είναι μεγάλη αλλά αντιμετωπίζονται αρκετές προκλήσεις στην προσπάθεια αύξησης της εμβολιαστικής κάλυψης. Μάλιστα οι διάφορες έρευνες υπογράμμισαν την ανάγκη για προσαρμοσμένες και εστιασμένες προσεγγίσεις ανάλογα με το φύλο, το ιατρικό υπόβαθρο και τις κοινωνικοοικονομικές ομάδες.

Πιο αναλυτικά, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι οι γυναίκες χωρίς ιατρικό υπόβαθρο, οι άνδρες γενικώς και οι μη λευκές εθνοτικές ομάδες εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα γνώσης για τον HPV. Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα από διάφορες μελέτες, διαπιστώνουμε επίσης ότι η έλλειψη ενημέρωσης σχετικά με τον ιό HPV και τον εμβολιασμό παραμένει ένα πρόβλημα που πρέπει να αντιμετωπιστεί προκειμένου να αυξηθούν τα επίπεδα εμβολιασμού, ειδικά σε αναπτυσσόμενες χώρες. Επιπλέον, οι κοινωνικές προσδοκίες, οι αντιλήψεις και οι πεποιθήσεις αποτελούν κρίσιμους παράγοντες που επηρεάζουν την απόφαση των ατόμων να εμβολιαστούν. Δύο παράγοντες που εμποδίζουν τον εμβολιασμό μεγαλύτερου ποσοστού του πληθυσμού είναι συνήθως το κόστος και ο τρόπος/μέσο κλήσης του κοινού προς εμβολιασμό.

Για να αυξηθούν οι γνώσεις για τον ιό HPV και να προωθηθεί ο εμβολιασμός, η εκπαίδευση και η ενημέρωση πρέπει να αποτελούν προτεραιότητα σε όλα τα επίπεδα της κοινωνίας. Συγκεκριμένα:

- **Εκπαίδευση στα Σχολεία:** Οι εκπαιδευτικοί πρέπει να εντάξουν τα προγράμματα εκπαίδευσης για τον HPV και τον εμβολιασμό στο διδακτικό υλικό. Οι νέοι πρέπει να ενημερώνονται για τον ιό και τα οφέλη του εμβολιασμού από μικρή ηλικία, αλλά ιδιαίτερα όταν βρίσκονται πλέον στην ηλικία που το εμβόλιο είναι διαθέσιμο για αυτούς. Επίσης, οι σχολικοί φορείς πρέπει να είναι έτοιμοι να αντιμετωπίσουν πρακτικές προκλήσεις. Για παράδειγμα, όπως είδαμε και σε κάποιες από τις έρευνες νωρίτερα, πολλές φορές οι μαθητές φέρουν λανθασμένες γνώμες και στάσεις τις οποίες υιοθετούν από το σπίτι και τους γονείς τους. Είναι λοιπόν ύψιστης σημασίας οι εκπαιδευτικοί να είναι καλά καταρτισμένοι και ενημερωμένοι σχετικά με τον ιό HPV και τον εμβολιασμό, έτσι ώστε να μπορούν να παρέχουν ακριβείς και επιστημονικά τεκμηριωμένες πληροφορίες στους μαθητές. Προτείνεται λοιπόν η ενεργή συμμετοχή των εκπαιδευτικών σε συναφείς εκπαιδευτικές δραστηριότητες.
- **Ενίσχυση των Υπηρεσιών Υγείας:** Η ενημέρωση και η ευαισθητοποίηση των ιατρών και άλλων παρόχων υγείας είναι ζωτικής σημασίας. Έτσι αυτοί πρέπει να είναι καλά ενημερωμένοι για τον HPV και τον εμβολιασμό, ώστε να μπορούν να παρέχουν ακριβείς πληροφορίες και να απαντούν σε ερωτήσεις και ανησυχίες του κοινού, καθώς αποτελούν τη βασική πηγή πληροφόρησης για τους ασθενείς τους.

Τα αποτελέσματα που εξετάστηκαν στις παραπάνω έρευνες δείχνουν ότι οι ιατροί και οι πάροχοι υγείας είναι θετικά διακείμενοι απέναντι στον εμβολιασμό κατά του HPV. Παρόλα αυτά άλλοι παράγοντες, όπως το κόστος και η ενημέρωση των ασθενών, πολλές φορές θέτουν εμπόδια στη λήψη του εμβολίου από το κοινό.

- **Εκστρατείες Κοινωνικής Κινητοποίησης:** Είναι απαραίτητο να δημιουργηθούν εκστρατείες που θα προωθούν την ευαισθητοποίηση σχετικά με τον HPV και τον εμβολιασμό, με έμφαση σε ομάδες που εκφράζουν ανησυχίες, όπως οι γονείς των εφήβων, και σε ομάδες με χαμηλότερη πρόσληψη των εμβολίων. Η πιθανή διατήρηση χαμηλών ποσοστών εμβολιασμού αποτελεί απειλή για τη δημόσια υγεία και την πρόληψη των νόσων που σχετίζονται με τον ιό HPV. Ενημερωτικές καμπάνιες πρέπει να διοργανώνονται τακτικά σε διάφορες περιοχές και τοπικές κοινότητες σε συνεργασία με οργανώσεις υγείας και τους τοπικούς ή θρησκευτικούς ηγέτες. Οι εκστρατείες αυτές μπορούν να περιλαμβάνουν παρουσιάσεις από ειδικούς, διανομή ενημερωτικού υλικού και διαδραστικές δραστηριότητες που προάγουν τη συμμετοχή και την κατανόηση.
- **Καλύτερη Πρόσβαση στον Εμβολιασμό:** Η προσβασιμότητα και η διαθεσιμότητα του εμβολίου πρέπει να βελτιωθούν, καθώς το κόστος του εμβολίου περιορίζει σε ορισμένες περιπτώσεις την λήψη του. Γι' αυτό οι δημόσιοι φορείς πρέπει να αναλάβουν δράση για να μειώσουν το κόστος του εμβολίου και να το καταστήσουν προσιτό για όλους τους πολίτες. Επίσης, είναι σημαντικό να διασφαλιστεί ότι υπάρχουν εμβολιαστικά κέντρα προσβάσιμα σε όλες τις περιοχές, συμπεριλαμβανομένων των αγροτικών και απομακρυσμένων περιοχών. Ορισμένες φορές, η διεξαγωγή προσωρινών εμβολιαστικών κέντρων σε κοινότητες που δυσκολεύονται να φτάσουν σε μεγάλα ιατρικά κέντρα μπορεί να αποδειχθεί πολύ αποτελεσματική.
- **Ενημέρωση μέσω Νέων Τεχνολογιών:** Η αξιοποίηση των νέων τεχνολογιών, όπως τα διαδικτυακά εκπαιδευτικά εργαλεία και το φωτομυθιστόρημα, μπορεί να αποτελέσει αποτελεσματικό μέσο για την εκπαίδευση και ενημέρωση των νέων. Σε αυτό μπορούν να βοηθήσουν και οι διάφοροι ειδικοί και ερευνητές. Με την ανάλυση και αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των μέχρι τώρα εκστρατειών και των μέσων πρόληψης και ενημέρωσης που χρησιμοποίησαν μπορούν να βοηθήσουν στην ανάπτυξη πιο αποτελεσματικών εκπαιδευτικών προγραμμάτων και υλικών.
- **Επικοινωνία μέσω Κοινωνικών Μέσων Δικτύωσης:** Δεδομένου ότι η νεολαία είναι η βασική ομάδα-στόχος, η χρήση κοινωνικών μέσων δικτύωσης μπορεί να αποτελέσει αποτελεσματικό εργαλείο για την προώθηση της ενημέρωσης σχετικά με τον HPV και τον εμβολιασμό, καθώς οι νέοι είναι συχνά ενεργοί χρήστες κοινωνικών πλατφορμών.

Παίρνοντας υπόψιν ότι προαναφέρθηκε, παρακάτω προτείνονται κάποιες χαρακτηριστικές ιδέες προώθησης της ενημέρωσης για τον HPV και τον εμβολιασμό. Αρχικά, όσον αφορά την αξιοποίηση των νέων τεχνολογιών, μια ιδέα είναι οι εκστρατείες στα μέσα κοινωνικής δικτύωσης με τη δημιουργία ειδικού λογότυπου και hashtags για τον εμβολιασμό κατά του HPV. Σε αυτό το πλαίσιο χρειάζεται να γίνεται

δημοσίευση συχνών αναρτήσεων με πληροφορίες, γεγονότα και στατιστικά στοιχεία σχετικά με τον ιό HPV. Μπορεί επίσης να δίνεται η δυνατότητα στο κοινό να μοιραστεί προσωπικές ιστορίες και εμπειρίες σχετικά με τον εμβολιασμό σε κάποιο ειδικό portal ή μέσω δημοσιεύσεων κάνοντας χρήση του hashtag.

Μια άλλη ιδέα, που ίσως να έχει καλύτερα αποτελέσματα στους νέους, είναι η δημιουργία εκπαιδευτικών διαδραστικών εφαρμογών που να παρέχουν πληροφορίες, γραφήματα, αφήγηση ιστοριών ή/και παιχνίδια σχετικά με τον ιό HPV. Αυτές οι εφαρμογές να είναι εύκολα προσβάσιμες μέσω κινητών τηλεφώνων για να διευκολυνθεί η εκπαίδευση. Σύμφωνα πάντως με τους Jo et al. (2022), τέτοιες προσπάθειες για ενημέρωση μέσω των μέσων κοινωνικής δικτύωσης πρέπει να στοχεύουν ιδιαίτερα σε ευάλωτους πληθυσμούς, όπως ηλικιωμένοι συμμετέχοντες, άνδρες, άτομα με χαμηλό εισόδημα και άτομα με χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης.

Σε αυτό το επίπεδο, θα ήταν ιδιαίτερα σημαντική και η ενθάρρυνση διάσημων ατόμων, όπως από τον τομέα της μόδας και της ομορφιάς, να προωθήσουν τον εμβολιασμό. Αυτά τα άτομα θα μπορούσαν να δημιουργήσουν περιεχόμενο, όπως βίντεο, στα οποία να αναφέρουν τη σημασία του εμβολιασμού και τις δικές τους προσωπικές εμπειρίες.

Όσον αφορά, εκπαιδευτικά μέσα για το σχολείο, αλλά και το πανεπιστήμιο, κρίνεται απαραίτητη η προσφορά εκπαιδευτικού υλικού σχετικά με τον ιό HPV και τον εμβολιασμό που μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην τάξη. Επιπρόσθετα, η διοργάνωση εκπαιδευτικών εκδηλώσεων στα σχολεία με τη συμμετοχή γιατρών ή ειδικών είναι μια αρκετά καλή ιδέα. Παρόλα αυτά, δεδομένης της ανάπτυξης της τεχνολογίας, όπου είναι δυνατόν, θα ήταν χρήσιμη η δημιουργία σύντομων εκπαιδευτικών βίντεο με ευκρινείς εξηγήσεις σχετικά με τον ιό HPV και τον εμβολιασμό. Αυτά τα βίντεο θα μπορούσαν να γίνουν πολύ πιο ενδιαφέροντα για τους μαθητές μέσω της χρήσης κινηματογραφικών τεχνικών και animation. Άλλη ιδέα είναι η ανάπτυξη διαδραστικών εκπαιδευτικών παιχνιδιών που διδάσκουν την προστασία από τον ιό HPV και τη σημασία του εμβολιασμού. Τέλος, η εκπαίδευση και το παιχνίδι θα ήταν ακόμα πιο συναρπαστικά με τη χρήση της τεχνολογίας εικονικής πραγματικότητας (virtual reality, VR).

Σε περιπτώσεις κοινοτήτων με περιορισμένη πρόσβαση στις νέες τεχνολογίες και τα κοινωνικά δίκτυα, οι κλασικές μέθοδοι ενημέρωσης και ευαισθητοποίησης παραμένουν σημαντικές. Μια άλλη πρόταση λοιπόν, με στόχευση σε κοινότητες με διαφορετικά χαρακτηριστικά, είναι η διοργάνωση σεμιναρίων και ομιλιών. Η διοργάνωση σεμιναρίων και ομιλιών σε κοινότητες, εκκλησίες, κέντρα υγείας, φεστιβάλ και τοπικά σχολεία για την επαγρύπνησή τους σχετικά με τον ιό και την προώθηση του εμβολιασμού. Εκεί, μπορούν να συμμετέχουν ειδικοί στον τομέα της υγείας για να απαντήσουν σε ερωτήσεις του κοινού. Οι υπεύθυνοι φορείς και οι υγειονομικές αρχές της κάθε χώρας μπορούν να δημιουργήσουν ενημερωτικά φυλλάδια, ιδιαίτερα κατανοητά, εύκολα προσβάσιμα και απομνημονεύσιμα τα οποία θα μοιράζονται κατά τη διαξαγωγή των ομιλιών. Τα φυλλάδια, άλλωστε, είναι ένα χρήσιμο μέσο ενημέρωσης και διάδοσης πληροφορίας διότι οι χρήστες μπορούν πολύ εύκολα να τα μοιραστούν με άλλους μετά την ανάγνωσή τους. Επιπρόσθετα, μπορεί να δημιουργηθεί συνεργασία με τοπικές εφημερίδες, ραδιοφωνικούς σταθμούς και τηλεοπτικά κανάλια για τη μετάδοση ενημερωτικών διαφημίσεων και προγραμμάτων συνεντεύξεων.

Ένας άλλος σημαντικός άξονας είναι η ενημέρωση μέσω γιατρών. Προτείνεται λοιπόν η παροχή ενημερωτικού υλικού στους γιατρούς για να το μοιράσουν στους

ασθενείς τους, μετά βέβαια και από την απαραίτητη συζήτηση μαζί τους. Επομένως είναι σημαντική και η ενθάρρυνση των γιατρών να συζητήσουν τον εμβολιασμό κατά του HPV με τους ασθενείς τους κατά τη διάρκεια των επισκέψεών τους.

Συμπερασματικά, οι έρευνες αυτές παρείχαν ουσιαστική γνώση και δεδομένα που μπορούν να βοηθήσουν τους φορείς υγείας και την κοινωνία συνολικά να εκπονήσουν καλύτερες στρατηγικές πρόληψης και προώθησης του εμβολιασμού κατά του HPV ο οποίος αποτελεί κρίσιμο βήμα για την πρόληψη των νόσων που σχετίζονται με τον ιό. Η συνεχής εκπαίδευση, η διασφάλιση της προσβασιμότητας του εμβολίου και η κινητοποίηση της κοινότητας αποτελούν ζωτικής σημασίας βήματα προς την πρόληψη και την αντιμετώπιση του HPV. Μόνο μέσω στήριξης των γιατρών, την κατάλληλη ενημέρωση του κοινού και τη διαμόρφωση πολιτικών που θα ενθαρρύνουν τον εμβολιασμό θα επιτευχθεί μεγαλύτερη εμβολιαστική κάλυψη και να προστατευθεί η δημόσια υγεία. Για το σκοπό αυτό απαιτούνται συντονισμένες προσπάθειες από όλους τους φορείς της κοινωνίας, καθώς και κατάρτιση ενιαίων προγραμμάτων εμβολιασμού και ενημέρωσης μεταξύ των χωρών με παρόμοια χαρακτηριστικά, όπως οι Αφρικανικές χώρες ή οι χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

5. Βιβλιογραφία

- Abdulrahman, Z., de Miranda, N. F. C. C., Hellebrekers, B. W. J., de Vos van Steenwijk, P. J., van Esch, E. M. G., van der Burg, S. H., & van Poelgeest, M. I. E. (2020). A pre-existing coordinated inflammatory microenvironment is associated with complete response of vulvar high-grade squamous intraepithelial lesions to different forms of immunotherapy. *International Journal of Cancer*, *147*(10), 2914–2923. <https://doi.org/10.1002/IJC.33168>
- Abdulrahman, Z., Hendriks, N., J Kruse, A., Somarakis, A., J M Van De Sande, A., J Van Beekhuizen, H., M J Piek, J., De Miranda, N. F. C. C., Kooreman, L. F. S., F M Slangen, B., Van Der Burg, S. H., De Vos Van Steenwijk, P. J., & Van Esch, E. M. G. (2022). Immune-based biomarker accurately predicts response to imiquimod immunotherapy in cervical high-grade squamous intraepithelial lesions. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, *10*(11). <https://doi.org/10.1136/JITC-2022-005288>
- Abdulrahman, Z., Kortekaas, K. E., De Vos Van Steenwijk, P. J., Van Der Burg, S. H., & Van Poelgeest, M. I. E. (2018). The immune microenvironment in vulvar (pre)cancer: review of literature and implications for immunotherapy. *https://Doi.Org/10.1080/14712598.2018.1542426*, *18*(12), 1223–1233. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1542426>
- Agorastos, T., Dinas, K., Lloveras, B., Bosch, F. X., Kornegay, J. R., Bontis, J. N., & De Sanjose, S. (2004). Cervical human papillomavirus infection in women attending gynaecological outpatient clinics in northern Greece. *European Journal of Cancer Prevention : The Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, *13*(2), 145–147. <https://doi.org/10.1097/00008469-200404000-00010>
- Agorastos, Theodoros, Chatzistamatiou, K., Zafrakas, M., Siamanta, V., Katsamagkas, T., Constantinidis, T. C., & Lampropoulos, A. F. (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 : The Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, *23*(5), 425–431. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000060>
- Agorastos, Theodoros, Lambropoulos, A. F., Sotiriadis, A., Mikos, T., Togaridou, E., & Emmanouilides, C. J. (2009). Prevalence and distribution of high-risk human papillomavirus in Greece. *European Journal of Cancer Prevention : The Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, *18*(6), 504–509. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0B013E32832ABD5E>
- Ährlund-Richter, A., Holzhauser, S., Dalianis, T., Näsman, A., & Mints, M. (2022). Whole-exome sequencing of HPV positive tonsillar and base of tongue squamous cell carcinomas reveals a global mutational pattern along with relapse-specific somatic variants. *Cancers*, *14*(1), 1–14. <https://doi.org/10.3390/cancers14010077>
- Ailloud, J., Branchereau, M., Fall, E., Juneau, C., Partouche, H., Bonnay, S., Oudin-Doglioni, D., Michel, M., Gagneux-Brunon, A., Bruel, S., Thilly, N., & Gauchet, A. (2023). How can we improve the acceptability of vaccination against Human Papillomavirus (HPV) in France? An original qualitative study with focus groups comprising parents and school staff, interviewed separately. *Vaccine*. <https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2023.05.072>
- Aimagambetova, G., Babi, A., Issa, T., & Issanov, A. (2022). What Factors Are Associated with Attitudes towards HPV Vaccination among Kazakhstani Women? Exploratory Analysis of Cross-Sectional Survey Data. *Vaccines*, *10*(5), 824. <https://doi.org/10.3390/VACCINES10050824/S1>
- Anastasiou, E., McCarthy, K. J., Gollub, E. L., Ralph, L., van de Wijgert, J. H. H. M.,

- & Jones, H. E. (2022). The relationship between hormonal contraception and cervical dysplasia/cancer controlling for human papillomavirus infection: A systematic review. *Contraception*, *107*, 1–9. <https://doi.org/10.1016/J.CONTRACEPTION.2021.10.018>
- Anaya-Saavedra, G., Ramírez-Amador, V., Irigoyen-Camacho, M. E., García-Cuellar, C. M., Guido-Jiménez, M., Méndez-Martínez, R., & García-Carrancá, A. (2008). High association of human papillomavirus infection with oral cancer: a case-control study. *Archives of Medical Research*, *39*(2), 189–197. <https://doi.org/10.1016/J.ARCMED.2007.08.003>
- Arias-Pulido, H., Peyton, C. L., Joste, N. E., Vargas, H., & Wheeler, C. M. (2006). Human Papillomavirus Type 16 Integration in Cervical Carcinoma In Situ and in Invasive Cervical Cancer. *Journal of Clinical Microbiology*, *44*(5), 1755. <https://doi.org/10.1128/JCM.44.5.1755-1762.2006>
- Arshi, J., & Farci, F. (2022). Atypical Glandular Cells (AGS). *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564318/>
- Attner, P., Du, J., Näsman, A., Hammarstedt, L., Ramqvist, T., Lindholm, J., Marklund, L., Dalianis, T., & Munck-Wikland, E. (2010). The role of human papillomavirus in the increased incidence of base of tongue cancer. *International Journal of Cancer*, *126*(12), 2879–2884. <https://doi.org/10.1002/IJC.24994>
- Bakker, N. A. M., Rotman, J., Van Beurden, M., Zijlmans, H. J. M. A. A., Van Ruiten, M., Samuels, S., Nuijen, B., Beijnen, J., De Visser, K., Haanen, J., Schumacher, T., De Gruijl, T. D., Jordanova, E. S., Kenter, G. G., Van Den Berg, J. H., & Van Trommel, N. E. (2021). HPV-16 E6/E7 DNA tattoo vaccination using genetically optimized vaccines elicit clinical and immunological responses in patients with usual vulvar intraepithelial neoplasia (uVIN): a phase I/II clinical trial. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, *9*(8), e002547. <https://doi.org/10.1136/JITC-2021-002547>
- Bennett, A. T., Patel, D. A., Carlos, R. C., Zochowski, M. K., Pennewell, S. M., Chi, A. M., & Dalton, V. K. (2015). Human Papillomavirus Vaccine Uptake After a Tailored, Online Educational Intervention for Female University Students: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Women's Health (2002)*, *24*(11), 950–957. <https://doi.org/10.1089/JWH.2015.5251>
- Bodily, J., & Laimins, L. A. (2011). Persistence of human papillomavirus infection: keys to malignant progression. *Trends in Microbiology*, *19*(1), 33–39. <https://doi.org/10.1016/J.TIM.2010.10.002>
- Brianti, P., De Flammineis, E., & Mercuri, S. R. (2017). Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiol.*, *40*(2), 80–85. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28368072/>
- Brown, D. B., Shew, M. L., Qadadri, B., Neptune, N., Vargas, M., Tu, W., Juliar, B. E., Breen, T. E., & Fortenberry, J. D. (2005). A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *The Journal of Infectious Diseases*, *191*(2), 182–192. <https://doi.org/10.1086/426867>
- Bruni, L., Diaz, M., Castellsagué, X., Ferrer, E., Bosch, F. X., & De Sanjosé, S. (2010). Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *The Journal of Infectious Diseases*, *202*(12), 1789–1799. <https://doi.org/10.1086/657321>
- Bruni, L., Saura-Lázaro, A., Montoliu, A., Brotons, M., Alemany, L., Diallo, M. S., Afsar, O. Z., LaMontagne, D. S., Mosina, L., Contreras, M., Velandia-González, M., Pastore, R., Gacic-Dobo, M., & Bloem, P. (2021). HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010–2019. *Preventive Medicine*, *144*, 106399.

- <https://doi.org/10.1016/J.YPMED.2020.106399>
- Burd, E. M. (2003). Human papillomavirus and cervical cancer. *Clinical Microbiology Reviews*, 16(1), 1–17. <https://doi.org/10.1128/CMR.16.1.1-17.2003>
- Burk, R. D., Ho, G. Y. F., Beardsley, L., Lempa, M., Peters, M., & Bierman, R. (1996). Sexual behavior and partner characteristics are the predominant risk factors for genital human papillomavirus infection in young women. *The Journal of Infectious Diseases*, 174(4), 679–689. <https://doi.org/10.1093/INFDIS/174.4.679>
- Cabras, O., Sylvanise, L., Marquise, A., Cabié, A., & Cuzin, L. (2023). Knowledge on human papillomavirus (HPV), HPV screening and HPV vaccine among sexual health clinic patients in Martinique, French West Indies. *Infectious Diseases Now*, 53(2), 104634. <https://doi.org/10.1016/J.IDNOW.2022.11.003>
- Chan, A., Brown, B., Sepulveda, E., & Teran-Clayton, L. (2015). Evaluation of fotonovela to increase human papillomavirus vaccine knowledge, attitudes, and intentions in a low-income Hispanic community. *BMC Research Notes*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/S13104-015-1609-7>
- Chan, C. K., Aimagambetova, G., Ukybassova, T., Kongrtay, K., & Azizan, A. (2019). Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Epidemiology, Screening, and Vaccination-Review of Current Perspectives. *Journal of Oncology*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/3257939>
- Chaturvedi, A. K., Katki, H. A., Hildesheim, A., Rodríguez, A. C., Quint, W., Schiffman, M., Van Doorn, L. J., Porras, C., Wacholder, S., Gonzalez, P., Sherman, M. E., & Herrero, R. (2011). Human Papillomavirus Infection with Multiple Types: Pattern of Coinfection and Risk of Cervical Disease. *The Journal of Infectious Diseases*, 203(7), 910–920. <https://doi.org/10.1093/INFDIS/JIQ139>
- Chelimo, C., Wouldes, T. A., Cameron, L. D., & Elwood, J. M. (2013). Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. *The Journal of Infection*, 66(3), 207–217. <https://doi.org/10.1016/J.JINF.2012.10.024>
- Cladel, N. M., Hu, J., Balogh, K., Mejia, A., & Christensen, N. D. (2008). Wounding prior to challenge substantially improves infectivity of cottontail rabbit papillomavirus and allows for standardization of infection. *Journal of Virological Methods*, 148(1–2), 34–39. <https://doi.org/10.1016/J.JVIROMET.2007.10.005>
- Clark Powell, T., Dilley, S. E., Bae, S., Michael Straughn, J., Kim, K. H., & Leath, C. A. (2018). The Impact of Racial, Geographic and Socioeconomic Risk Factors on the Development of Advanced Stage Cervical Cancer. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 22(4), 269. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000421>
- Colpani, V., Falchetta, F. S., Bidinotto, A. B., Kops, N. L., Falavigna, M., Hammes, L. S., Benzaken, A. S., Maranhão, A. G. K., Domingues, C. M. A. S., & Wendland, E. M. (2020). Prevalence of human papillomavirus (HPV) in Brazil: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 15(2), e0229154. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0229154>
- Colzani, E., Johansen, K., Johnson, H., & Celentano, L. P. (2021). Human papillomavirus vaccination in the European Union/European Economic Area and globally: a moral dilemma. *Eurosurveillance*, 26(50), 1. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.50.2001659>
- D'Souza, G., Agrawal, Y., Halpern, J., Bodison, S., & Gillison, M. L. (2009). Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. *Journal of Infectious Diseases*, 199(9), 1263–1269. <https://doi.org/10.1086/597755>
- de Sanjosé, S., Diaz, M., Castellsagué, X., Clifford, G., Bruni, L., Muñoz, N., & Bosch, F. X. (2007). Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *The*

- Lancet. Infectious Diseases*, 7(7), 453–459. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70158-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70158-5)
- Deen, K., & Burdon-Jones, D. (2017). Imiquimod in the treatment of penile intraepithelial neoplasia: An update. *The Australasian Journal of Dermatology*, 58(2), 86–92. <https://doi.org/10.1111/AJD.12466>
- Dillner, J. (2019). Early detection and prevention. *Molecular Oncology*, 13(3), 591–598. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12459>
- Donne, A. J., Keltie, K., Cole, H., Sims, A. J., Patrick, H., & Powell, S. (2017). Prevalence and management of recurrent respiratory papillomatosis (RRP) in the UK: cross-sectional study. *Clinical Otolaryngology : Official Journal of ENT-UK ; Official Journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*, 42(1), 86–91. <https://doi.org/10.1111/COA.12683>
- Doorbar, J. (2013). The E4 protein; structure, function and patterns of expression. *Virology*, 445(1–2), 80–98. <https://doi.org/10.1016/J.VIROL.2013.07.008>
- Doorbar, J., Quint, W., Banks, L., Bravo, I. G., Stoler, M., Broker, T. R., & Stanley, M. A. (2012). The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*, 30 Suppl 5(SUPPL.5), F55-70. <https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2012.06.083>
- Doorslaer, K. Van, Chen, D., Chapman, S., Khan, J., & McBride, A. A. (2017). Persistence of an Oncogenic Papillomavirus Genome Requires cisElements from the Viral Transcriptional Enhancer. 8(6), 1–15.
- Dunne, E. F., Unger, E. R., Sternberg, M., McQuillan, G., Swan, D. C., Patel, S. S., & Markowitz, L. E. (2007). Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA*, 297(8), 813–819. <https://doi.org/10.1001/JAMA.297.8.813>
- European Cancer Organisation. (2020). *Resolutions on HPV Cancer Elimination*. <https://www.europecancer.org/resources/177:resolutions-on-hpv-cancer-elimination.html>
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2020). *Guidance On HPV Vaccination in EU Countries : Focus On Boys, People Living with HIV and 9-valent HPV vaccine Introduction*. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/guidance-hpv-vaccination-eu-focus-boys-people-living-hiv-9vHPV-vaccine>
- European Commission (EC). (2021). *Europe's beating cancer plan*. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/es/QANDA_20_153
- Evander, M., Edlund, K., Boden, E., Gustafsson, A., Jonsson, M., Karlsson, R., Rylander, E., & Wadell, G. (1992). Comparison of a one-step and a two-step polymerase chain reaction with degenerate general primers in a population-based study of human papillomavirus infection in young Swedish women. *Journal of Clinical Microbiology*, 30(4), 987–992. <https://doi.org/10.1128/JCM.30.4.987-992.1992>
- Falcaro, M., Castañon, A., Ndlela, B., Checchi, M., Soldan, K., Lopez-Bernal, J., Elliss-Brookes, L., & Sasieni, P. (2021). The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *The Lancet*, 398(10316), 2084–2092. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02178-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02178-4)
- Fernandes, J. V., Galvão De Araújo, J. M., Allyrio, T., De, A., & Fernandes, M. (2013). Open Access Journal of Clinical Trials Biology and natural history of human papillomavirus infection. *Open Access Journal of Clinical Trials*, 5–6. <https://doi.org/10.2147/OAJCT.S37741>
- Ferris, R. L., Blumenschein, G., Fayette, J., Guigay, J., Colevas, A. D., Licitra, L., Harrington, K., Kasper, S., Vokes, E. E., Even, C., Worden, F., Saba, N. F., Iglesias Docampo, L. C., Haddad, R., Rordorf, T., Kiyota, N., Tahara, M., Monga, M., Lynch, M., ... Gillison, M. L. (2016). Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *The New England Journal of Medicine*,

- 375(19), 1856–1867. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1602252>
- Florescu, S., Scintee, S. G., Mihaescu Pintia, C., Sasu, C. C., Ciutan, M., & Vladescu, C. (2018). Human Papillomavirus and cancer prevention in Europe – an umbrella review. *European Journal of Public Health*, 28(suppl_4). <https://doi.org/10.1093/EURPUB/CKY218.142>
- Forman, D., de Martel, C., Lacey, C. J., Soerjomatarama, I., Lortet-Tieulent, J., Bruni, L., Vignat, J., Ferlay, J., Bray, F., Plummer, M., & Franceschi, S. (2012). Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*, 30 Suppl 5(SUPPL.5). <https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2012.07.055>
- Forslund, O., Antonsson, A., Edlund, K., Van Den Brule, A. J. C., Hansson, B. G., Meijer, C. J. L. M., Ryd, W., Rylander, E., Strand, A., Wadell, G., Dillner, J., & Johansson, B. (2002). Population-based type-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in middle-aged Swedish women. *Journal of Medical Virology*, 66(4), 535–541. <https://doi.org/10.1002/JMV.2178>
- Fortes, H. R., von Ranke, F. M., Escuissato, D. L., Araujo Neto, C. A., Zanetti, G., Hochhegger, B., Souza, C. A., & Marchiori, E. (2017). Recurrent respiratory papillomatosis: A state-of-the-art review. *Respiratory Medicine*, 126, 116–121. <https://doi.org/10.1016/J.RMED.2017.03.030>
- Fueta, P. O., & Chido-Amajuoyi, O. (2020). Prevalence of HPV infection in the United States: A Comparison of HPV Infection Trends Pre and Post-HPV Vaccine Implementation. *Pediatrics*, 146(1_MeetingAbstract), 571–571. <https://doi.org/10.1542/PEDS.146.1MA6.571A>
- Garon, J. R., Mukavhi, A., Rupfutse, M., Bright, S., Brennan, T., Manangazira, P., An, Q., & Loharikar, A. (2022). Multiple cohort HPV vaccination in Zimbabwe: 2018–2019 program feasibility, awareness, and acceptability among health, education, and community stakeholders. *Vaccine*, 40, A30–A37. <https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2021.05.074>
- Gillison, M. L., & Shah, K. V. (2001). Human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma: Mounting evidence for an etiologic role for human papillomavirus in a subset of head and neck cancers. *Current Opinion in Oncology*, 13(3), 183–188. <https://doi.org/10.1097/00001622-200105000-00009>
- Goldfarb, J. A., & Comber, J. D. (2022). Human papillomavirus (HPV) infection and vaccination: A cross-sectional study of college students' knowledge, awareness, and attitudes in Villanova, PA. *Vaccine: X*, 10, 100141. <https://doi.org/10.1016/J.JVACX.2022.100141>
- Gooden, M., Lampen, M., Jordanova, E. S., Leffers, N., Trimpos, J. B., Van Der Burg, S. H., Nijman, H., & Van Hall, T. (2011). HLA-E expression by gynecological cancers restrains tumor-infiltrating CD8 + T lymphocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(26), 10656–10661. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1100354108/-/DCSUPPLEMENTAL>
- Graham, S. V. (2017). The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clinical Science (London, England : 1979)*, 131(17), 2201–2221. <https://doi.org/10.1042/CS20160786>
- Grulich, A. E., De Visser, R. O., Smith, A. M. A., Rissel, C. E., & Richters, J. (2003). Sex in Australia: Sexually transmissible infection and blood-borne virus history in a representative sample of adults. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 27(2), 234–241. <https://doi.org/10.1111/J.1467-842X.2003.TB00814.X>
- Han, J. J., Tarney, C. M., & Song, J. (2017). Variation in genital human papillomavirus infection prevalence and vaccination coverage among men and women in the USA. *Future Oncology (London, England)*, 13(13), 1129–1132. <https://doi.org/10.2217/FON-2017-0147>
- Hao, S., Wang, C., Liu, S., He, J., & Jiang, Y. (2020). HPV genotypic spectrum in Jilin

- province, China, where non-vaccine-covered HPV53 and 51 are prevalent, exhibits a bimodal age-specific pattern. *PLOS ONE*, *15*(3), e0230640. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0230640>
- Harari, A., Chen, Z., & Burk, R. D. (2014). HPV Genomics: Past, Present and Future. *Current Problems in Dermatology*, *45*, 1. <https://doi.org/10.1159/000355952>
- Hariri, S., Unger, E. R., Sternberg, M., Dunne, E. F., Swan, D., Patel, S., & Markowitz, L. E. (2011). Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the National Health And Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *The Journal of Infectious Diseases*, *204*(4), 566–573. <https://doi.org/10.1093/INFDIS/JIR341>
- Harper, D. M., & DeMars, L. R. (2017). HPV vaccines - A review of the first decade. *Gynecologic Oncology*, *146*(1), 196–204. <https://doi.org/10.1016/J.YGYNO.2017.04.004>
- Hidalgo San Jose, L., Sunshine, M. J., Dillingham, C. H., Chua, B. A., Kruta, M., Hong, Y., Hatters, D. M., & Signer, R. A. J. (2020). Modest Declines in Proteome Quality Impair Hematopoietic Stem Cell Self-Renewal. *Cell Reports*, *30*(1), 69-80.e6. <https://doi.org/10.1016/J.CELREP.2019.12.003>
- Hoekstra, R. J., Trip, E. J., ten Kate, F. J. W., Horenblas, S., & Lock, M. T. (2019). Penile intraepithelial neoplasia: Nomenclature, incidence and progression to malignancy in the Netherlands. *International Journal of Urology*, *26*(3), 353–357. <https://doi.org/10.1111/IJU.13871>
- Hong, S., & Laimins, L. A. (2013). Regulation of the life cycle of HPVs by differentiation and the DNA damage response. *Future Microbiology*, *8*(12), 1547. <https://doi.org/10.2217/FMB.13.127>
- Horvath, C. A., Boulet, G. A., Renoux, V. M., Delvenne, P. O., & Bogers, J. P. J. (2010). Mechanisms of cell entry by human papillomaviruses: An overview. *Virology Journal*, *7*, 1–7. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-7-11>
- HPV Information Centre. (2023). *Human Papillomavirus and Related Diseases Report*. www.hpvcentre.com
- Hu, L., Bell, D., Antani, S., Xue, Z., Yu, K., Horning, M. P., Gachuhi, N., Wilson, B., Jaiswal, M. S., Befano, B., Long, L. R., Herrero, R., Einstein, M. H., Burk, R. D., Demarco, M., Gage, J. C., Rodriguez, A. C., Wentzensen, N., & Schiffman, M. (2019). An Observational Study of Deep Learning and Automated Evaluation of Cervical Images for Cancer Screening. *Journal of the National Cancer Institute*, *111*(9), 923–932. <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJY225>
- Iftner, T., Eberle, S., Iftner, A., Holz, B., Banik, N., Quint, W., & Straube, A. N. (2010). Prevalence of low-risk and high-risk types of human papillomavirus and other risk factors for HPV infection in Germany within different age groups in women up to 30 years of age: an epidemiological observational study. *Journal of Medical Virology*, *82*(11), 1928–1939. <https://doi.org/10.1002/JMV.21910>
- Jaafar, F., Righi, E., Lindstrom, V., Linton, C., Nohadani, M., Van Noorden, S., Lloyd, T., Poznansky, J., Stamp, G., Dina, R., Coleman, D. V., & Poznansky, M. C. (2009). Correlation of CXCL12 Expression and FoxP3+ Cell Infiltration with Human Papillomavirus Infection and Clinicopathological Progression of Cervical Cancer. *The American Journal of Pathology*, *175*(4), 1525. <https://doi.org/10.2353/AJPATH.2009.090295>
- Jo, S, Pituch, KA, Howe, N. (2022). The Relationships Between Social Media and Human Papillomavirus Awareness and Knowledge: Cross-sectional Study. *JMIR Public Health Surveill.* 2022 Sep 20;*8*(9):e37274. doi: 10.2196/37274. PMID: 36125858; PMCID: PMC9533211.
- Kasymova, S., Harrison, S. E., & Pascal, C. (2019). Knowledge and Awareness of Human Papillomavirus Among College Students in South Carolina. *Infectious*

- Diseases*, 12, 117863371882507. <https://doi.org/10.1177/1178633718825077>
- Kim, T. J., Jin, H. T., Hur, S. Y., Yang, H. G., Seo, Y. B., Hong, S. R., Lee, C. W., Kim, S., Woo, J. W., Park, K. S., Hwang, Y. Y., Park, J., Lee, I. H., Lim, K. T., Lee, K. H., Jeong, M. S., Surh, C. D., Suh, Y. S., Park, J. S., & Sung, Y. C. (2014). Clearance of persistent HPV infection and cervical lesion by therapeutic DNA vaccine in CIN3 patients. *Nature Communications* 2014 5:1, 5(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/ncomms6317>
- Kjaer, S. K., Chackerian, B., van den Brule, A. J., Svare, E. I., Paull, G., Walbomers, J. M., Schiller, J. T., Bock, J. E., Sherman, M. E., Lowy, D. R., & Meijer, C. L. (2001). High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 10(2), 101–106. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11219765/>
- Kombe, A. J., Li, B., Zahid, A., Mengist, H. M., Bounda, G. A., Zhou, Y., & Jin, T. (2021). Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. *Frontiers in Public Health*, 8. <https://doi.org/10.3389/FPUBH.2020.552028>
- Kortekaas, K. E., Bastiaannet, E., van Doorn, H. C., de Vos van Steenwijk, P. J., Ewing-Graham, P. C., Creutzberg, C. L., Akdeniz, K., Nooij, L. S., van der Burg, S. H., Bosse, T., & van Poelgeest, M. I. E. (2020). Vulvar cancer subclassification by HPV and p53 status results in three clinically distinct subtypes. *Gynecologic Oncology*, 159(3), 649–656. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.09.024>
- Koutrakou, P., Trigoni, M., Sarafis, P., Tzavara, C., Nikolentzos, A., Vassilakou, T., & Sergentanis, T. N. (2022). Knowledge and Perceptions of Greek Students about Human Papilloma Virus, Vaccination and Cervical Cancer Screening. *Children (Basel, Switzerland)*, 9(12). <https://doi.org/10.3390/CHILDREN9121807>
- Leslie, S. W., Sajjad, H., & Kumar, S. (2023). Genital Warts. *Diagnostics to Pathogenomics of Sexually Transmitted Infections*, 119–133. <https://doi.org/10.1002/9781119380924>
- Lowy, D. R., & Schiller, J. T. (2012). Reducing HPV-associated cancer globally. *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa.)*, 5(1), 18–23. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-11-0542>
- McNicholas, C., Peipert, J. F., Maddipati, R., Madden, T., Allsworth, J. E., & Secura, G. M. (2013). Sexually transmitted infection prevalence in a population seeking no-cost contraception. *Sexually Transmitted Diseases*, 40(7), 546–551. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0B013E31829529EB>
- Mellin, H., Friesland, S., Lewensohn, R., Dalianis, T., & Munck-Wikland, E. (2000). Human papillomavirus (HPV) DNA in tonsillar cancer: clinical correlates, risk of relapse, and survival. *Int J Cancer*, 89(3), 300–304. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10861508/>
- Melnick J L , Allison A C , Butel J S, Eckhart W, Eddy B E , Kit S , Levine A J, Miles J A , Pagano J S, Sachs L, V. V. (1974). Papovaviridae. *Intervirology*, 3(1–2), 106–120. <https://doi.org/10.1159/000149746>
- Miles, B., Safran, H. P., & Monk, B. J. (2017). Therapeutic options for treatment of human papillomavirus-associated cancers - novel immunologic vaccines: ADXS11–001. *Gynecologic Oncology Research and Practice* 2017 4:1, 4(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/S40661-017-0047-8>
- Moarcăs, M., Georgescu, I. C., Brătilă, E., Badea, M., & Cîrstoiu, M. (2014). Clinical significance of HPV-DNA testing for precancerous cervical lesionS. *Journal of Medicine and Life*, 7(Spec Iss 3), 37. [/pmc/articles/PMC4391422/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2491422/)
- Moyer, V. A. (2012). Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*, 156(12), 880–891. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00424>

- Nielson, C. M., Harris, R. B., Flores, R., Abrahamsen, M., Papenfuss, M. R., Dunne, E. F., Markowitz, L. E., & Giuliano, A. R. (2009). Multiple-Type Human Papillomavirus Infection in Male Anogenital Sites: Prevalence and Associated Factors. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 18(4), 1077. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0447>
- Osazuwa-Peters, N., Adjei Boakye, E., Rohde, R. L., Ganesh, R. N., Moiyadi, A. S., Hussaini, A. S., & Varvares, M. A. (2019). Understanding of risk factors for the human papillomavirus (HPV) infection based on gender and race. *Scientific Reports 2019 9:1*, 9(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36638-z>
- Pal, A., & Kundu, R. (2020). Human Papillomavirus E6 and E7: The Cervical Cancer Hallmarks and Targets for Therapy. *Frontiers in Microbiology*, 10, 3116. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2019.03116/BIBTEX>
- PDQ® Screening and Prevention Editorial Board. (2022). Cervical Cancer Screening (PDQ®): Health Professional Version. *National Cancer Institute*, 1–26. <https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-screening-pdq>
- Peter Baker, Daniel Kelly, & Rui Medeiros. (2020). *Viral protection: achieving the possible - A four step plan for eliminating HPV cancers in Europe*. 15–19.
- Porter, V. L., & Marra, M. A. (2022). The Drivers, Mechanisms, and Consequences of Genome Instability in HPV-Driven Cancers. *Cancers*, 14(19). <https://doi.org/10.3390/CANCERS14194623>
- Rafael, T. S., Rotman, J., Brouwer, O. R., Van Der Poel, H. G., Mom, C. H., Kenter, G. G., De Gruijl, T. D., & Jordanova, E. S. (2022). Clinical Medicine Immunotherapeutic Approaches for the Treatment of HPV-Associated (Pre-)Cancer of the Cervix, Vulva and Penis. *J. Clin. Med*, 2022, 1101. <https://doi.org/10.3390/jcm11041101>
- Rajkumar, T., Cuzick, J., Appleby, P., Barnabas, R., Beral, V., Berrington De González, A., Bull, D., Canfell, K., Crossley, B., Green, J., Reeves, G., Sweetland, S., Kjaer, S., Painter, R., Vessey, M., Daling, J., Madeleine, M., Ray, R., Thomas, D., ... Meirik, O. (2006). Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *International Journal of Cancer*, 119(5), 1108–1124. <https://doi.org/10.1002/IJC.21953>
- Ramqvist, T., Grün, N., & Dalianis, T. (2015). Human Papillomavirus and Tonsillar and Base of Tongue Cancer. *Viruses*, 7, 1332–1343. <https://doi.org/10.3390/v7031332>
- Ren, X., Ke, W., Zheng, H., Yang, L., Huang, S., Qin, X., Yang, B., & Zou, H. (2017). Human Papillomavirus Positivity in the Anal Canal in HIV-Infected and HIV-Uninfected Men Who Have Anal Sex with Men in Guangzhou, China: Implication for Anal Exams and Early Vaccination. *BioMed Research International*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/2641259>
- Robles, C., Bruni, L., Acera, A., Riera, J. C., Prats, L., Poljak, M., Mlakar, J., Oštrbenk Valenčak, A., Eriksson, T., Lehtinen, M., Louvanto, K., Hortlund, M., Dillner, J., Faber, M. T., Munk, C., Kjaer, S. K., Petry, K. U., Denecke, A., Xu, L., ... Bosch, F. X. (2021). Determinants of Human Papillomavirus Vaccine Uptake by Adult Women Attending Cervical Cancer Screening in 9 European Countries. *American Journal of Preventive Medicine*, 60(4), 478–487. <https://doi.org/10.1016/J.AMEPRE.2020.08.032>
- Ronco, G., Ghisetti, V., Segnan, N., Snijders, P. J. F., Gillio-Tos, A., Meijer, C. J. L. M., Merletti, F., & Franceschi, S. (2005). Prevalence of human papillomavirus

- infection in women in Turin, Italy. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*, 41(2), 297–305. <https://doi.org/10.1016/J.EJCA.2004.07.005>
- Rothman, J., Wallecha, A., Maciag, P. C., Rivera, S., Shahabi, V., & Paterson, Y. (2010). The Use of Living *Listeria Monocytogenes* as an Active Immunotherapy for the Treatment of Cancer. *Emerging Cancer Therapy: Microbial Approaches and Biotechnological Tools*, 13–48. <https://doi.org/10.1002/9780470626528.CH2>
- Routman, D. M., Kumar, S., Chera, B. S., Jethwa, K. R., Van Abel, K. M., Frechette, K., DeWees, T., Golafshar, M., Garcia, J. J., Price, D. L., Kasperbauer, J. L., Patel, S. H., Neben-Wittich, M. A., Laack, N. L., Chintakuntlawar, A. V., Price, K. A., Liu, M. C., Foote, R. L., Moore, E. J., ... Ma, D. J. (2022). Detectable Postoperative Circulating Tumor Human Papillomavirus DNA and Association with Recurrence in Patients With HPV-Associated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 113(3), 530–538. <https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2022.02.012>
- Sabatini, M. E., & Chiocca, S. (2019). Human papillomavirus as a driver of head and neck cancers. *British Journal of Cancer* 2019 122:3, 122(3), 306–314. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0602-7>
- Schön, M. ., & Schön, M. (2007). Imiquimod: mode of action. *British Journal of Dermatology*, 157(s2), 8–13. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2133.2007.08265.X>
- Scott, M. E., Ma, Y., Kuzmich, L., & Mescicki, A. B. (2009). Diminished IFN-gamma and IL-10 and elevated Foxp3 mRNA expression in the cervix are associated with CIN 2 or 3. *International Journal of Cancer*, 124(6), 1379–1383. <https://doi.org/10.1002/IJC.24117>
- Selinka, H.-C., Florin, L., Patel, H. D., Freitag, K., Schmidtke, M., Makarov, V. A., & Sapp, M. (2007). Inhibition of Transfer to Secondary Receptors by Heparan Sulfate-Binding Drug or Antibody Induces Noninfectious Uptake of Human Papillomavirus. *Journal of Virology*, 81(20), 10970–10980. <https://doi.org/10.1128/jvi.00998-07>
- Shato, T., Humble, S., Anandarajah, A., Barnette, A., Brandt, H. M., Garbutt, J., Klesges, L., Thompson, V. S., & Silver, M. I. (2023). Influences of sociodemographic characteristics and parental HPV vaccination hesitancy on HPV vaccination coverage in five US states. *Vaccine*, 41(25), 3772–3781. <https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2023.04.082>
- Steben, M., Durand, N., Guichon, J. R., Greenwald, Z. R., McFaul, S., & Blake, J. (2019). A National Survey of Canadian Physicians on HPV: Knowledge, Barriers, and Preventive Practices. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 41(5), 599-607.e3. <https://doi.org/10.1016/J.JOGC.2018.09.016>
- Stern, P. L., & Einstein, M. H. (2012). The immunobiology of human papillomavirus associated oncogenesis. *HPV and Cervical Cancer: Achievements in Prevention and Future Prospects*, 9781461419884, 45–61. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1988-4_3
- Stern, P. L., van der Burg, S. H., Hampson, I. N., Broker, T. R., Fiander, A., Lacey, C. J., Kitchener, H. C., & Einstein, M. H. (2012). Therapy of Human Papillomavirus-Related Disease. *Vaccine*, 30(0 5), F71. <https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2012.05.091>
- Sudenga, S. L., Rositch, A. F., Otieno, W. A., & Smith, J. S. (2013). Knowledge, attitudes, practices, and perceived risk of cervical cancer among Kenyan women: brief report. *International Journal of Gynecological Cancer : Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 23(5), 895–899. <https://doi.org/10.1097/IGC.0B013E31828E425C>
- Syrjänen, S. (2004). HPV infections and tonsillar carcinoma. *Journal of Clinical Pathology*, 57(5), 449–455. <https://doi.org/10.1136/JCP.2003.008656>

- Syrjänen, Stina. (2003). Human papillomavirus infections and oral tumors. *Medical Microbiology and Immunology*, 192(3), 123–128. <https://doi.org/10.1007/S00430-002-0173-7>
- Syrjänen, Stina. (2010). Current concepts on human papillomavirus infections in children. *APMIS: Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica*, 118(6–7), 494–509. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0463.2010.02620.X>
- Thomas, A., Necchi, A., Muneer, A., Tobias-Machado, M., Tran, A. T. H., Van Rompuy, A. S., Spiess, P. E., & Albersen, M. (2021). Penile cancer. *Nature Reviews Disease Primers* 2021 7:1, 7(1), 1–24. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00246-5>
- Tommasino, M. (2014). The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. *Seminars in Cancer Biology*, 26, 13–21. <https://doi.org/10.1016/J.SEMCANCER.2013.11.002>
- Toor, S. M., Sasidharan Nair, V., Decock, J., & Elkord, E. (2020). Immune checkpoints in the tumor microenvironment. *Seminars in Cancer Biology*, 65, 1–12. <https://doi.org/10.1016/J.SEMCANCER.2019.06.021>
- Touch, S., & Oh, J. K. (2018). Knowledge, attitudes, and practices toward cervical cancer prevention among women in Kampong Speu Province, Cambodia. *BMC Cancer*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/S12885-018-4198-8>
- Tran, L. T.-H., Tran, L. T., Bui, T. C., Le, D. T.-K., Nyitray, A. G., Markham, C. M., Swartz, M. D., Vu-Tran, C. B., & Hwang, L.-Y. (2015). Risk factors for high-risk and multi-type Human Papillomavirus infections among women in Ho Chi Minh City, Vietnam: a cross-sectional study. *BMC Women's Health* 2015 15:1, 15(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/S12905-015-0172-7>
- Trimble, C. L., Morrow, M. P., Kraynyak, K. A., Shen, X., Dallas, M., Yan, J., Edwards, L., Parker, R. L., Denny, L., Giffear, M., Brown, A. S., Marcozzi-Pierce, K., Shah, D., Slager, A. M., Sylvester, A. J., Khan, A., Broderick, K. E., Juba, R. J., Herring, T. A., ... Bagarazzi, M. L. (2015). Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *The Lancet*, 386(10008), 2078–2088. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00239-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00239-1)
- Vaccarella, S., Franceschi, S., Herrero, R., Muñoz, N., Snijders, P. J. F., Clifford, G. M., Smith, J. S., Lazcano-Ponce, E., Sukvirach, S., Shin, H. R., De Sanjosé, S., Molano, M., Matos, E., Ferreccio, C., Anh, P. T. H., Thomas, J. O., & Meijer, C. J. L. M. (2006). Sexual Behavior, Condom Use, and Human Papillomavirus: Pooled Analysis of the IARC Human Papillomavirus Prevalence Surveys. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 15(2), 326–333. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0577>
- Van Der Burg, S. H., Piersma, S. J., De Jong, A., Van Der Hulst, J. M., Kwappenberg, K. M. C., Van Den Hende, M., Welters, M. J. P., Van Rood, J. J., Fleuren, G. J., Melief, C. J. M., Kenter, G. G., & Offringa, R. (2007). Association of cervical cancer with the presence of CD4+ regulatory T cells specific for human papillomavirus antigens. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(29), 12087–12092. <https://doi.org/10.1073/PNAS.0704672104>
- van Poelgeest, M. I. E., Welters, M. J. P., van Esch, E. M. G., Stynenbosch, L. F. M., Kerpershoek, G., van Meerten, E. L. va. P., van den Hende, M., Löwik, M. J. G., Berends-van der Meer, D. M. A., Fathers, L. M., Valentijn, A. R. P. M., Oostendorp, J., Fleuren, G. J., Melief, C. J. M., Kenter, G. G., & van der Burg, S. H. (2013). HPV16 synthetic long peptide (HPV16-SLP) vaccination therapy of

- patients with advanced or recurrent HPV16-induced gynecological carcinoma, a phase II trial. *Journal of Translational Medicine*, 11(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-88/FIGURES/3>
- Varer Akpınar, C., & Alanya Tosun, S. (2023). Knowledge and perceptions regarding Human Papillomavirus (HPV) and willingness to receive HPV vaccination among university students in a north-eastern city in Turkey. *BMC Women's Health*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/S12905-023-02455-4>
- Venuti, A., Paolini, F., Nasir, L., Corteggio, A., Roperto, S., Campo, M. S., & Borzacchiello, G. (2011). Papillomavirus E5: the smallest oncoprotein with many functions. *Molecular Cancer*, 10, 140. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-10-140>
- Verstrepen, B. E., Bins, A. D., Rollier, C. S., Mooij, P., Koopman, G., Sheppard, N. C., Sattentau, Q., Wagner, R., Wolf, H., Schumacher, T. N. M., Heeney, J. L., & Haanen, J. B. A. G. (2008). Improved HIV-1 specific T-cell responses by short-interval DNA tattooing as compared to intramuscular immunization in non-human primates. *Vaccine*, 26(26), 3346–3351. <https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2008.03.091>
- von Knebel Doeberitz, M., & Vinokurova, S. (2009). Host factors in HPV-related carcinogenesis: cellular mechanisms controlling HPV infections. *Arch Med Res*, 40(6), 435–443. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2009.06.00>
- Winer, R., Lee, S.-K., Hughes, J., Adam, D., Kiviat, N., & Koutsky, L. (2003). Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*, 157(3), 218–226. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwf180>.
- Wong, L. P., Alias, H., Sam, I. C., & Zimet, G. D. (2019). A Nationwide Study Comparing Knowledge and Beliefs about HPV among Female Students before and after HPV Vaccination. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 32(2), 158–164. <https://doi.org/10.1016/J.JPAG.2018.10.010>
- World Health Organisation (WHO). (2020). *WHO recommends DNA testing as a first-choice screening method for cervical cancer prevention*. <https://www.who.int/europe/news/item/11-09-2021-who-recommends-dna-testing-as-a-first-choice-screening-method-for-cervical-cancer-prevention>
- World Health Organisation (WHO). (2022). *Immunization agenda 2030*. https://www.who.int/immunization/ia2030_Draft_One_English.pdf?ua=1
- Xie, L., Ren, J., Min, S., Zhu, X., Xu, D., Qiao, K., Chen, X., Liu, M., Xiao, Z., & Tan, Y. (2023). Knowledge, attitude, and perception regarding HPV-related diseases and vaccination among the general public in Guizhou Province of China. *Vaccine*, 41(5), 1119–1131. <https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2022.12.027>
- Ya-Chieh, H., Lishi, L., & Fuchs, E. (2014). Transit-Amplifying Cells Orchestrate Stem Cell Activity and Tissue Regeneration. *Cell*, 157(4), 935–949. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.02.057>
- Yang, D., Zhang, J., Cui, X., Ma, J., Wang, C., & Piao, H. (2022). Risk Factors Associated With Human Papillomavirus Infection, Cervical Cancer, and Precancerous Lesions in Large-Scale Population Screening. *Frontiers in Microbiology*, 13, 2433. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2022.914516>
- Yanofsky, V., Patel, R. V., & Goldenberg, G. (2012). Genital warts: a comprehensive review. *J Clin Aesthet Dermatol*, 5(6), 25–36. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22768354/>
- Yarıcı, F., & Mammadov, B. (2023). An analysis of the knowledge of adults aged between 18 and 45 on HPV along with their attitudes and beliefs about HPV vaccine: the Cyprus case. *BMC Women's Health*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/S12905-023-02217-2>
- Zhou, Y., Lin, Y. F., Meng, X., Duan, Q., Wang, Z., Yang, B., Zheng, H., Li, P., Li,

- M., Lu, Y., Luo, Z., & Zou, H. (2020). Anal human papillomavirus among men who have sex with men in three metropolitan cities in southern China: implications for HPV vaccination. *Vaccine*, 38(13), 2849–2858. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.02.009>
- Zou, K., Huang, Y., & Li, Z. (2022). Prevention and treatment of human papillomavirus in men benefits both men and women. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 1750. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2022.1077651/BIBTEX>
- Γαλάνης, Π. (2009). Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση. *Αρχεία ελληνικής ιατρικής*, 26(6), 826-841.
- Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμού. (2022). *Σύσταση της Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών για τον εμβολιασμό αγοριών και κοριτσιών έναντι του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων*. <https://www.moh.gov.gr/articles/health/dieythynsh-dhmosias-ygieinhs/emboliasmoi/ethniko-programma-emboliasmwn-epe-paidiwn-kai-efhbwn/10314-systash-ths-ethnikhs-epitrophs-emboliasmwn-gia-ton-emboliasmo-agoriwn-kai-koritsiwn-enanti-toy-ioy-twn-anthrwpinwn-t>
- Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ). (2022). *Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας – Ενημέρωση για την αποτελεσματική πρόληψη έναντι της νόσου*. https://eody.gov.gr/karkinos-toy-trachiloy-tis-mitras_-enimerosi-gia-tin-apotelesmatiki-prolipsi-enanti-tis-nosoy/