

HPV REVIEW

Δελιγεώρογλου Ε., Ταβερναράκης Γ., Χριστόπουλος Π., Σαλάκος Ν., Παπαδιάς Κ, Κρεατσάς Γ.

Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV), είναι ένας σεξουαλικά μεταδιδόμενος ιός, αποτελούμενος από διπλή έλικα DNA, συνήθως βρίσκεται στο γεννητικό σύστημα και προκαλεί διάφορες αλλοιώσεις στους βλεννογόνους ανδρών και γυναικών. Θεωρείται πλέον αιτιολογικός παράγοντας κινδύνου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας αν και όλες οι γυναίκες με HPV λοίμωξη δεν θα αναπτύξουν καρκίνο.

Κύριος σκοπός αυτής της μελέτης είναι η παράθεση των τελευταίων βιβλιογραφικών δεδομένων που αφορούν την Επιδημιολογία, τη Μοριακή Βιολογία, Διάγνωση, Πρόληψη με τα εμβόλια κατά του HPV και Θεραπεία.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η πρωτοπαθής λοίμωξη προσβάλλει συνήθως άτομα νεαρής ηλικίας, ενώ η διάδοση του ιού είναι τόσο ραγδαία ώστε η πιθανότητα μια σεξουαλικά ενεργής γυναίκα μέχρι 30 ετών, να προσβληθεί από τη λοίμωξη, είναι 10-30% **(1)**.

Είναι ίσως το πιο κοινό σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα στην Αμερική, με 5,5εκ νέες περιπτώσεις ανά έτος **(2)**.

Ο κύριος τρόπος μετάδοσης του ιού είναι η χωρίς προφύλαξη σεξουαλική επαφή. Πιθανότητα μετάδοσης του ιού υπάρχει και στο νεογνό κατά τη διαδικασία του φυσιολογικού τοκετού προκαλώντας κάποιες φορές δυσπλασίες στο αναπνευστικό του επιθήλιο, παρόμοιες με τα κονδυλώματα. Επίσης, έχει παρατηρηθεί και μετάδοση του ιού μεταξύ μελών μιας οικογένειας, από

τους γονείς στα παιδιά πιθανώς με τη χρήση κοινών ειδών υγιεινής, όπως είναι πετσέτες κ.α. αν και ως προς αυτή τη κατεύθυνση δεν υπάρχουν συγκεκριμένες μελέτες. Συνήθως, η παρατήρηση αλλοιώσεων από τον HPV σε παιδιά, αποδίδεται στη πιθανή σεξουαλική κακοποίησή τους.

Ο Winer με τους συνεργάτες, μελέτησε τη συχνότητα της HPV λοίμωξης σε φοιτήτριες στη Washington. Μελέτησαν 603 γυναίκες για 7 χρόνια. Η έρευνα έδειξε, ότι οι περισσότερες γυναίκες μολύνονται από τον ιό τα πρώτα χρόνια που γίνονται σεξουαλικά ενεργείς. Κατέληξαν λοιπόν στο συμπέρασμα ότι οι περισσότεροι σεξουαλικά ενεργείς ενήλικοι θα μολυνθούν από τον ιό κατά τη διάρκεια της ζωής τους **(3)**.

Επίσης **οι Marrazo και συνεργάτες**, ανασκόπησαν τη βιβλιογραφία για τον HPV, ανάμεσα σε γυναίκες που έχουν ομόφυλες σεξουαλικές επαφές και κατέληξαν στα εξής: α) Η HPV λοίμωξη είναι κοινή σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα, β) Η διάδοση του ιού συμβαίνει και μεταξύ συντρόφου του ίδιου φύλου και άρα οι συστάσεις για δοκιμασίες πληθυσμιακού ελέγχου για καρκίνο του τραχήλου, στις ομοφυλόφιλες, δε διαφέρουν από αυτές των ετεροφυλόφιλων γυναικών **(4)**.

Η περίοδος επώασης του ιού ποικίλει και κυμαίνεται μεταξύ 6 εβδομάδων και 18 μηνών με μέσο όρο τους 3 μήνες.

Ο HPV έχει θεωρηθεί ως ο πρώτος πιστοποιημένος ιός που ευθύνεται για την ανάπτυξη καρκίνου στον άνθρωπο. Σε πρακτικό επίπεδο αυτό σημαίνει ότι, για να αναπτυχθεί καρκίνος του τραχήλου, η παρουσία του DNA του HPV είναι απαραίτητος παράγοντας. Ο HPV ανιχνεύεται σε πάνω από 90% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας **(5)**.

Επιστημονικά, η υπόθεση ότι υπάρχει ένας μικρός αριθμός HPV αρνητικών καρκίνων τραχήλου της μήτρας θα πρέπει να παραμείνει, διότι θεωρητικά όλα τα επιθηλιακά κύτταρα μπορούν να υποστούν αυτόματη εξαλλαγή και να οδηγήσουν στην ανάπτυξη καρκίνου. Επομένως καρκίνος του τραχήλου της μήτρας μπορεί να υπάρξει και σε απουσία HPV. Εκτός αυτού, μη επιθηλιακοί καρκίνοι συμβαίνουν, έστω και αν η συχνότητά τους είναι μικρή. Βέβαια, το 5-10% περιπτώσεων

HPV αρνητικών, που πιθανόν να είναι και ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, δεν είναι ικανοί παράγοντες για να μας οδηγήσουν σε περαιτέρω έρευνες για ανεύρεση άλλων αιτίων.

Σε μία μεγάλη έρευνα όπου έλαβαν μέρος 22 χώρες με πάνω από 1000 περιπτώσεις καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και που εξετάστηκαν με τη μέθοδο MX09/11 PCR, αναφέρεται ανίχνευση του HPV-DNA σε ποσοστό 93% **(6)**. Τα HPV-DNA αρνητικά αποτελέσματα διερευνήθηκαν περαιτέρω και διαπιστώθηκε ότι τα HPV – ορολογικά προφίλ των HPV θετικών και αρνητικών περιπτώσεων είναι παρόμοια, ενώ η πλειοψηφία των «HPV αρνητικών» περιπτώσεων τελικά ήταν «HPV θετικά». Με βάση τα τελικά αποτελέσματα αυτής της μελέτης, αλλά και μιας σειράς άλλων μελετών, θεωρείται ότι ο HPV-DNA είναι τελικά ένας απαραίτητος προδιαθεσικός παράγοντας του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας που λόγω αυτού και για πρακτικούς, κυρίως λόγους, οι αποδοτέοι στον HPV καρκίνοι του τραχήλου θα πρέπει να θεωρηθούν ως 100% **(5)**

Μια πρόσφατη μετανάλυση 85 εργασιών, εξέτασε τύπους HPV που συνδέονται με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, δηλαδή καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων, αδenoκαρκίνωμα, και αδenoπλακώδες καρκίνωμα, ενώ χρησιμοποιώντας τη μέθοδο PCR, λοίμωξη HPV από τον τύπο16 ανευρέθη στο 50% των περιπτώσεων, ενώ από τον τύπο18 του HPV, στο 10-14% των όγκων **(7)**.

Μεγάλο ποσοστό των HPV λοιμώξεων είναι παροδικές και ασυμπτωματικές και δε προκαλούν επιθηλιακές δυσπλασίες, λόγω προστατευτικών ανοσολογικών μηχανισμών της κυτταρικής ανοσίας. Η παραμονή της HPV λοίμωξης συνδέεται με την ανάπτυξη τραχηλικής δυσπλασίας και καρκίνου **(8)**.

Υπολογίζεται ότι το 30-35% όλων των βαθμών CIN θα υποστρέψει, ένα 40% θα επιμείνει και μόνο το 25% θα εξελιχθεί. Από τις εξελισσόμενες βλάβες μόνο ένα 10% θα οδηγήσει σε καρκίνο in situ και το 1% σε διηθητικό καρκίνο **(9)**.

Επειδή η λοίμωξη από τον HPV είναι απαραίτητο αλλά όχι αρκετό αίτιο για την ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, θεωρούμε ότι υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που θα πρέπει

να συνδυαστούν με τον HPV, για να επηρεάσουν το επιθήλιο του τραχήλου και να οδηγήσουν σε μετάπτωση του από HPV λοίμωξη σε τραχηλική δυσπλασία.

Επιδημιολογικά, έχει αναφερθεί, ότι οι βλάβες CIN εμφανίζονται κυρίως στο τέλος της 2^{ης} εικοσαετίας, ο καρκίνος in situ (CIS) περίπου στην ηλικία των 35 ετών και ο διηθητικός καρκίνος περίπου στην ηλικία μεταξύ 55 και 60 ετών **(10)**.

Ο χρόνος εξέλιξης από CIN σε CIS, με ελάχιστες εξαιρέσεις, έχει υπολογισθεί σε 10-15 χρόνια, κατά τη διάρκεια των οποίων η νόσος μπορεί να αναγνωρισθεί και να αντιμετωπισθεί αποτελεσματικά **(11)**.

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, είναι ο τρίτος πιο διαδεδομένος καρκίνος στον κόσμο. Είναι ο δεύτερος πιο κοινός και κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες στις αναπτυσσόμενες χώρες. Περίπου 200.000 γυναίκες πέθαναν από τη νόσο το 2000 **(12)**.

Οι περιοχές με τη μεγαλύτερη συχνότητα διηθητικού καρκίνου είναι οι αναπτυσσόμενες χώρες στη Λ. Αμερική, την Ασία, την Αφρική, και την Καραϊβική. Περίπου 400.000 περιπτώσεις διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο, παγκοσμίως **(13)**, ενώ αντίθετα, στις ανεπτυγμένες χώρες τα ποσοστά τραχηλικού καρκίνου συνεχώς μειώνονται. Αυτό συμβαίνει, διότι οι γυναίκες στις αναπτυσσόμενες χώρες δεν έχουν πρόσβαση σε προγράμματα ελέγχου, τα οποία έχουν μειώσει σημαντικά τα ποσοστά στις χώρες του Δυτικού κόσμου. Ο κίνδυνος στη ζωή μιας γυναίκας να αναπτύξει και να πεθάνει από διηθητικό καρκίνο είναι περίπου 1% και 0.3% αντίστοιχα **(14)**.

ΜΟΡΙΑΚΟ PROFIL ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ HPV

Έχουν ανιχνευθεί και κλωνοποιηθεί πάνω από 100 γονότυποι HPV **(15)**.

Γενικά, οι HPVs ανήκουν στην οικογένεια των PΑΡΟVΑ ιών και διακρίνονται σε α) Επιφανειακούς και β) Βλεννογονικούς. Οι Βλεννογονικοί τύποι ανευρίσκονται κυρίως στην

πρωκτογεννητική περιοχή και οδηγούν είτε σε καλοήθειες βλάβες (κονδυλώματα), είτε σε προκαρκινικές αλλοιώσεις (CIN, VIN, VAIN).

Επίσης, οι HPV διακρίνονται σε α) Υψηλού κινδύνου ή ογκογόνοι: 16, 18, 45, 56, 58 β) Χαμηλού κινδύνου ή καλοήθειες: 6, 11, 42, 43, 44, 53 και γ) ενδιάμεσου κινδύνου: 31, 33, 35, 39, 51, 52, 59, 68 ανάλογα με τον κίνδυνο εξαλλαγής **(15)**.

Οι ογκογόνοι HPV προκαλούν τόσο υποκλινικές αλλοιώσεις χαμηλού βαθμού (LGSIL) όσο και αλλοιώσεις υψηλού βαθμού (HGSIL που αντιστοιχούν σε αλλοιώσεις CIN 2 και 3), στο κατώτερο γεννητικό σύστημα της γυναίκας. Σπανιότερα, προκαλούν καρκίνους του πρωκτού και του πέους.

Στις υποκλινικές αλλοιώσεις χαμηλού κινδύνου περιλαμβάνονται οι περιπτώσεις που χαρακτηρίζονταν πριν ως HPV φλεγμονή, επίπεδα κονδυλώματα αλλά και ελαφρές δυσπλασίες (CIN 1). Από την ομάδα αυτή, ένα μικρό μέρος θα εξελιχθεί σε σαφείς προκαρκινικές αλλοιώσεις και καρκίνο.

Οι κυτταρολογικές αλλοιώσεις του HPV αναγνωρίστηκαν για πρώτη φορά το 1956 από τους Koss & Durfee και πήραν το όνομα «κοιλοκύτταρα» **(16)**.

Μελέτες Μοριακής Βιολογίας, έδειξαν υψηλά επίπεδα του HPV DNA και του αντιγόνου του καψιδίου, δείχνοντας παραγωγική ιϊκή λοίμωξη στα κοιλοκύτταρα **(17)**. Επίσης το γονιδίωμα του HPV έχει απομονωθεί σε όλους τους βαθμούς τραχηλικής νεοπλασίας **(18)**. Καθώς οι αλλοιώσεις CIN γίνονται σοβαρότερες, τα κοιλοκύτταρα εξαφανίζονται, ο αριθμός των αντιγράφων HPV μειώνονται και το αντιγόνο καψιδίου εξαφανίζεται, δείχνοντας ότι ο ιός δεν είναι ικανός να αναπαραχθεί σε λιγότερο διαφοροποιημένα κύτταρα **(19)**. Αντίθετα, τμήματα DNA του HPV διεισδύουν στο κύτταρο του ξενιστή. Αυτή η διείσδυση, του μεταγραφικά ενεργού DNA, φαίνεται πως είναι απαραίτητη για ανάπτυξη κακοήθειας **(20)**. Η κακοήθης εξαλλαγή φαίνεται ότι απαιτεί την έκφραση των E6, E7 ογκοπρωτεϊνών που παράγονται από τον HPV **(21)**.

Συγκεκριμένα, όπως αναφέρει η **Dr. Margaret Stanley** στο άρθρο της 'Human Papillomavirus and Cervical Cancerogenesis' τα γονίδια E₆ και E₇ των υψηλού κινδύνου HPV ιών είναι καρκινογενή

γιατί διαταράσσουν τους παράγοντες που ρυθμίζουν τον κυτταρικό κύκλο, δηλαδή οι πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από τα συγκεκριμένα γονίδια απορυθμίζουν τα σημεία ελέγχου της κυτταρικής διαφοροποίησης. Η καρκινογένεση από τα E₆ και E₇ απαιτεί απορύθμιση των ιικών και κυτταρικών γονιδίων, οπότε επιτρέπει αφύσικες εκφράσεις των E₆ και E₇. Αυτό είναι ένα σπάνιο φαινόμενο αλλά η συνεχής προσβολή από τους ιούς και η χρόνια έκθεση του οργανισμού στις στεροειδείς ορμόνες αυξάνει τη πιθανότητα αυτής της απορρύθμισης.

Το E₇ δεσμεύει το pRB μπλοκάροντας αποτελεσματικά τη δράση του, ως μεταγραφικού καταστολέα και συνεπακόλουθα τη συνολική του λειτουργία. Το E₆ αναστέλλει την έκφραση του p53 οπότε ελαττώνει την ικανότητα του κυττάρου να ωριμάσει σωστά. Σαν αποτέλεσμα αυτών των αλληλεπιδράσεων, τα «κλειδιά» του κυτταρικού κύκλου, καθώς και τα σημεία ελέγχου καταστέλλονται, οπότε οι μεταλλάξεις συσσωρεύονται και μεταδίδονται στα θυγατρικά κύτταρα.

Τα κύτταρα που προσβάλλονται από τον HPV εμφανίζουν:

α) ανωμαλίες στη διαφοροποίηση

β) “αθάνατο” φαινότυπο

γ) χρωμοσωμικές ανευπλοειδίες και αυξανόμενες πιθανότητες περαιτέρω μεταλλάξεων, οι οποίες, μπορούν να οδηγήσουν σε κακοήθη εξαλλαγή των κυττάρων και διήθηση των ιστών.

Ωστόσο, η λοίμωξη από υψηλού κινδύνου HPV στελέχη, από μόνη της, δεν είναι αρκετή για κακοήθη εξαλλαγή, επειδή μόνο ένα μέρος των μολυσμένων γυναικών θα αναπτύξει SIL και μόνο το 30-50% με HGSIL προχωρά σε καρκίνο. Η καρκινογένεση λόγω του HPV, απαιτεί την απορρύθμιση των ιικών και κυτταρικών γονιδίων, οπότε ανενεργά, “ακατάλληλα” γονίδια εκφράζονται σε διαφοροποιημένα επιθηλιακά κύτταρα. Τα γεγονότα που επιτρέπουν κάτι τέτοιο, πρέπει να είναι γενετικά συμβάντα του ξενιστή, συνδυαζόμενα ίσως με την παρεμβολή του ιικού γονιδιώματος με το χρωμοσωμικό DNA. Η πιθανότητα να συμβούν τα ανωτέρω αυξάνεται αν το επιθήλιο:

α. παραμένει χρονίως μολυσμένο απ' τον HPV, λόγω της μη αποτελεσματικής ανοσολογικής του απάντησης.

β. ήταν HPV μολυσμένο και βρίσκεται σταθερά σε μια επιθηλιακή υπερπλασία εξαιτίας της χρόνιας έκθεσής του στις στεροειδείς ορμόνες ή λόγω των επανειλημμένων ερεθισμών και επουλώσεων ως συνέπεια άλλων γεννητικών λοιμώξεων ή τραυμάτων.

γ. ήταν HPV μολυσμένο και εκτίθετο σε μιτογόνα, όπως π.χ. στους καπνιστές (22).

Παρόλα αυτά οι γνώσεις μας εξακολουθούν να είναι περιορισμένες, όσον αφορά τη διαδικασία μόλυνσης από τους ιούς των κονδυλωμάτων, την πρόσφυσή τους στην κυτταρική μεμβράνη, την μεταφορά τους στους πυρήνες και τις διαδικασίες αποδέσμευσής τους, ενώ δεν έχει προσδιοριστεί επακριβώς ο ρόλος των T-κυττάρων στην προστασία από την HPV-λοίμωξη.

Το 90% του HGSIL και καρκίνου προκαλείται από τους HPV τύπους 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58 (23).

Ο HPV-16 είναι ο πιο κοινός τύπος στο διηθητικό καρκίνο και το CIN2-3 και ανευρίσκεται στο 47% των γυναικών και των 2 κατηγοριών (24).

Το γονιδίωμα του HPV-16 έχει πλήρως προσδιοριστεί (7.905 ζεύγη βάσεων) και αποτελείται από 3 περιοχές: α) την **LCR (long control region)**, που είναι μη μεταγραφόμενη περιοχή, υπεύθυνη για τη ρυθμιστική λειτουργία του ιϊκού γονιδιώματος, β) την **E (early region)**, που αποτελεί μεταγραφική περιοχή και αποτελείται από τις E1-E7 πρωτεΐνες που είναι ρυθμιστικές για την αναπαραγωγή του HPV. Οι E6, E7 ορισμένων τύπων συνδέονται με τα ογκοκατασταλτικά γονίδια των κυττάρων του ξενιστή (p53, pRB) και τα αδρανοποιούν. Η απώλεια των ρυθμιστικών αυτών μηχανισμών οδηγεί στο συνεχή πολλαπλασιασμό των κυττάρων (αθανатоποίηση). Ο συνδυασμός αθανатоποίησης και συσσώρευσης μεταλλάξεων οδηγεί σε καρκίνο. γ) την **LR (late region)**, που κωδικοποιεί τις δομικές πρωτεΐνες L1, L2 του καψιδίου του ιού (9).

Οι λειτουργίες των προσδιορισμένων τμημάτων του HPV-16 είναι:

E₆ : σε συνεργασία με το E₇ αρχικά “αθανατοποιεί” τα ανθρώπινα κερατινοκύτταρα. Δεσμεύει την ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη p53 και με πρωτεολυτικές διαδικασίες κατευθύνει την αποδιοργάνωσή του.

E₇ : σε συνεργασία με το E₆ αρχικά “αθανατοποιεί” τα ανθρώπινα κερατινοκύτταρα. Δεσμεύει το pRb οδηγώντας στην απορύθμιση του G1/S σημείου ελέγχου στον κυτταρικό κύκλο. Καταστολή της δράσης του μεταγραφικού παράγοντα E2F.

E1: ελικάση απαραίτητη για την αντιγραφή του ιϊκού DNA.

E₂ : ιϊκός μεταγραφικός παράγοντας. Δέσμευση του E₁ για να διευκολυνθεί η αρχή της αντιγραφής του ιϊκού DNA. Βασικό για τη δημιουργία της κάψας του γονιδιακού υλικού.

E₅ : μικρή μεταλλακτικότητα. Ρυθμιστικό για τους αριθμούς των υποδοχέων του αυξητικού παράγοντα.

E₄ : αλληλεπιδρά με τις κυτταροσκελετικές πρωτεΐνες. Επιτρέπει τη συναρμολόγηση του ιού.

L₁ : μείζονα καψική πρωτεΐνη.

L₂ : ελάσσονα καψική πρωτεΐνη **(22)**.

Οι λειτουργίες των E₆ και E₇ στον κύκλο ζωής του ιού είναι δύο:

α) να επιφέρουν τα εκτός κύκλου διαφοροποιημένα κερατινοκύτταρα στη φάση S του κύκλου (αλλά όχι στην M),

β) να αποτρέψουν την απόπτωση που συνοδεύει, μοιραία, μια λανθασμένη σύνθεση του DNA.

Οι παραπάνω διεργασίες ρυθμίζονται από την E₄ –πρωτεΐνη του HPV, η οποία μπορεί να σταματήσει τον πολλαπλασιασμό του κυτταρικού DNA **(22)**.

Στην κλινική πράξη η βιολογική συμπεριφορά του HPV έχει ως εξής:

ο ιός στη **φάση ενοφθαλμισμού** προσβάλλει τα κύτταρα της βασικής στοιβάδας του επιθηλίου διασπώντας την πυρηνική του μεμβράνη και εισέρχεται στον πυρήνα. **Στη φάση επώασης ή λανθάνουσας φλεγμονής** που διαρκεί από 6 εβδ.-8 μήνες, ο ιός αναδιπλασιάζεται και μεταφέρεται σε άλλα κύτταρα χωρίς να ενσωματώνεται στο DNA του κυττάρου ξενιστή. Η μετάβαση **στη φάση ενεργού έκφρασης του ιού** εξαρτάται από την ανοχή του κυττάρου, τον τύπο του ιού και την ανοσολογική κατάσταση του ξενιστή.

Στα ευπαθή άτομα, ο ιός πολλαπλασιάζεται γρήγορα, τα κύτταρα υπερπλάσσονται και εμφανίζουν κοιλοκύττωση. Αποτέλεσμα είναι η εμφάνιση οξυτενών κονδυλωμάτων ή υπερπλαστικών λευκωπών αλλοιώσεων στον κολποσκοπικό έλεγχο.

Στην επόμενη φάση, 9 μήνες μετά, άλλοι παρουσιάζουν **ύφεση** και άλλοι **υποτροπιάζουν** στην προηγούμενη φάση. Πάντως ενώ μεγάλο μέρος του πληθυσμού έχει προσβληθεί από HPV, σπανίως εμφανίζεται CIN ή καρκίνος **(9)**.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει πως ένα μικρό ποσοστό γυναικών που έχουν μολυνθεί από ογκογόνους HPV τύπους θα αναπτύξουν HGSIL & καρκίνο. Επειδή η λοίμωξη με ογκογόνους HPV τύπους είναι ένας απαραίτητος αλλά όχι αρκετός παράγοντας για καρκινογένεση **(5)**, τέθηκε η υπόθεση ότι άλλοι παράγοντες σε συνδυασμό με τον HPV, οδηγούν την τραχηλική HPV λοίμωξη σε κακοήθεια.

Όλοι οι παράγοντες που σχετίζονται με τη σεξουαλική συμπεριφορά και έχουν συσχετιστεί με την καρκινογένεση, σε παλαιότερες μελέτες, καθώς και οι περιβαλλοντικοί και μη παράγοντες έχουν αναθεωρηθεί ή βρίσκονται υπό αναθεώρηση.

Η επικρατούσα σήμερα άποψη για την HPV καρκινογένεση έχει ως εξής: η HPV λοίμωξη είναι απαραίτητη, αλλά πρέπει να συνυπάρχουν α) περιβαλλοντικοί παράγοντες (χρήση

αντισυλληπτικών, πολλαπλές εγκυμοσύνες κ.α) και/ή β) μη περιβαλλοντικοί παράγοντες (ανοσολογική απάντηση ξενιστή και παράγοντες που σχετίζονται με τον ιό).

Ως κύριος παράγοντας θεωρείται η **σεξουαλική συμπεριφορά** που σχετίζεται με την πιθανότητα έκθεσης στον HPV και μόλυνσης από αυτόν. Άλλες παράμετροι που προσμετρώνται είναι η **ηλικία στην οποία ξεκίνησαν οι σεξουαλικές επαφές μέχρι την ηλικία του πρώτου γάμου**. Μεγάλος αριθμός σεξουαλικών συντρόφων σχετίζεται με αύξηση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας καθώς και καρκίνου *in situ*, αλλά υπάρχουν λίγες ενδείξεις για το ότι η λοίμωξη μπορεί να αποφευχθεί με αλλαγές στη σεξουαλική συμπεριφορά, όπως π.χ. τη χρήση προφυλακτικού. Σε μια μελέτη στην οποία έλαβαν μέρος πολλά Κέντρα, η χρήση του προφυλακτικού δε φάνηκε να μειώνει την πεϊκή λοίμωξη από HPV στους συζύγους των γυναικών που έπασχαν από καρκίνο του τραχήλου και της ομάδας ελέγχου. Η εμφανιζόμενη αποτυχία της χρήσης του προφυλακτικού στην προφύλαξη της λοίμωξης από τον HPV θα πρέπει να αποδοθεί σε ανατομικούς λόγους (π.χ. έκθεση στη λοίμωξη από HPV των γεννητικών περιοχών που δεν καλύπτονται από το προφυλακτικό) και λόγους συμπεριφοράς (π.χ. δυσκολία στη τακτική χρήση προφυλακτικού για μεγάλη χρονική διάρκεια, ιδίως σε μονογαμικά ζευγάρια).

Οι HPV θετικές γυναίκες έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης HGSIL/CC, όταν αναφέρουν **μεγάλο αριθμό τελειόμηνων κυήσεων**. Γυναίκες με 7 ή και περισσότερες τελειόμηνες κυήσεις έχουν (από 3 έως 6 φορές), κατά μέσο όρο 4 φορές, μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου τραχήλου της μήτρας από επιθηλιακά κύτταρα απ' ότι οι HPV θετικές γυναίκες που δεν είχαν ποτέ εγκυμοσύνη (25). Οι μηχανισμοί αυτής της συσχέτισης πιθανολογούνται ότι είναι ορμονικοί, τραυματικοί και ανοσολογικοί. Πιθανώς ο αυξημένος αριθμός καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στις γυναίκες με συχνές εγκυμοσύνες να οφείλεται και στο ότι διατηρεί τη ζώνη μετάπτωσης στον εξωτράχηλο για πολλά χρόνια, ακόμα και με αυτόν τον τρόπο διευκολύνει την απ' ευθείας έκθεση στον HPV καθώς και την επίδραση των άλλων παραγόντων (26).

Η μακροχρόνια χρήση αντισυλληπτικών δισκίων (ΑΔ) για πάνω από 5 χρόνια φαίνεται να πολλαπλασιάζει μέχρι και 4 φορές τον κίνδυνο για καρκίνο του τραχήλου, μεταξύ των γυναικών

που είναι φορείς του HPV-DNA (27). Χρήση των ΑΔ για 5-9 χρόνια διπλασιάζει τον κίνδυνο, ενώ για πάνω από 10 χρόνια τον τετραπλασιάζει (28). Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι η οιστραδιόλη διεγείρει την έκφραση των E₆ και E₇ του HPV-16 στα κύτταρα της περιφέρειας που περιέχουν ενσωματωμένο το συγκεκριμένο ιό (29). Επίσης βρέθηκε ότι υπάρχει συνεργικός μηχανισμός δράσης μεταξύ της χρόνιας έκθεσης στα οιστρογόνα και του ογκογονιδίου HPV-16, ενώ τα ΑΔ μπορούν να διευκολύνουν τη δράση του HPV και την παραμονή του στους ιστούς (30). Παρόλα αυτά υπάρχουν μερικές μελέτες που δε σχετίζουν τη χρήση ΑΔ με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στις HPV θετικές γυναίκες (25,28).

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν την καρκινογόνο δράση του **καπνίσματος** στις γυναίκες με HPV-λοίμωξη. Οι καπνίστριες έχουν διπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου, ενώ υπάρχει αξιοσημείωτη σχέση με τον αριθμό των τσιγάρων (31,32). Η γνώση που αφορά τους μηχανισμούς με τους οποίους το κάπνισμα επηρεάζει την ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου παραμένει ελλιπής και χρειάζονται περαιτέρω έρευνες. Υπάρχει απευθείας δράση των μεταβολιτών της νικοτίνης και έμμεση σχέση μέσω της ανοσοκαταστολής που προκαλείται από τη νικοτίνη καθώς και με τη μείωση των διατροφικών αντιοξειδωτικών ουσιών. Το γεγονός ότι η νικοτίνη και τα καρκινογόνα που σχετίζονται με το κάπνισμα έχουν ανιχνευτεί στην τραχηλική βλέννη των καπνιστριών ισχυροποιεί την υπόθεση ότι ανάμεσα στο κάπνισμα και στον HPV υπάρχει συνεργική δράση για την ανάπτυξη SIL και καρκίνου (33). Τα χημικά καρκινογόνα που περιέχονται στο τσιγάρο μπορούν να οδηγήσουν απευθείας σε μίτωση και να προκαλέσουν την καταστροφή του DNA. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι, η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα του ξενιστή να έχει μία τοπική ανοσολογική απάντηση κατά της λοίμωξης, καθώς είναι γνωστό ότι το κάπνισμα μπορεί να μειώσει τον αριθμό των κυττάρων του Langerhans και να δημιουργήσει με διάφορους τρόπους ανοσοκαταστολή. Η επίδραση στα κύτταρα του Langerhans και στην κυτταρική ανοσία στη ζώνη μετάπτωσης ευθύνονται για την αύξηση της συχνότητας του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στις HPV θετικές καπνίστριες (34). Σε μία ομάδα με ελάχιστου βαθμού οργανικές βλάβες, με τη διακοπή του καπνίσματος επήλθε μείωση του μεγέθους της

οργανικής βλάβης, κάτι που ισχυροποιεί το ρόλο που παίζει το κάπνισμα στην καρκινογένεση από HPV (35).

Η λοίμωξη από HPV σε συνδυασμό με άλλα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα όπως C.Trachomatis και HSV-2 δεν έχει οδηγήσει μέχρι στιγμής σε ασφαλή συμπεράσματα. Έχει αποδειχθεί ότι η ύπαρξη IgG αντισωμάτων των C.Trachomatis, σχετίζονται με υψηλότερα ποσοστά καρκίνου του τραχήλου σε σχέση με τις οροαρνητικές (36). Οι **HIV-θετικές γυναίκες**, έχουν αυξημένο κίνδυνο για τραχηλικό SIL σε σχέση με τις οροαρνητικές γυναίκες. Η σχέση αυτή είναι πιο ισχυρή στις γυναίκες με χαμηλό απόλυτο αριθμό CD₄⁺ T-λεμφοκυττάρων. Αυτές που έχουν μολυνθεί και από τους δύο ιούς, HIV και HPV, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για SIL βλάβη απ' ότι οι γυναίκες που έχουν μολυνθεί με τον ένα από τους δύο ιούς (37). Αυτή η σχέση του HIV με τον καρκίνο του τραχήλου, δείχνει και τον ρόλο που παίζει η κατάσταση του ανοσολογικού συστήματος της γυναίκας στην ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου.

Οι μελέτες για την επίδραση που έχει **η δίαιτα και οι υπόλοιποι παράγοντες διατροφής** στην ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου, είναι περιορισμένες. Φαίνεται ότι η αυξημένη λήψη φρούτων και λαχανικών έχει κάποια σχέση με τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξής του. Δεν υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις για τον προστατευτικό ρόλο της Βιταμίνης Α και των καροτινοειδών, ενώ υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι η λήψη μεγάλων ποσοτήτων Βιταμίνης C και E έχουν προστατευτική δράση (38). Επίσης η λήψη μεγάλων ποσοτήτων φολικού οξέος, Βιταμίνης Β6 και Β12 είναι αντιστρόφως ανάλογη με την ανάπτυξη του τραχηλικού SIL (39).

Η περιτομή στους άνδρες φαίνεται να μειώνει την πιθανότητα να μολυνθούν οι ίδιοι από τον HPV, καθώς υπάρχει μειωμένη πιθανότητα ανεύρεσης καρκίνου του τραχήλου μεταξύ των μονογαμικών γυναικών, των οποίων οι άνδρες έχουν υποστεί **περιτομή, ακόμη και εάν** αναφέρουν στη διάρκεια της ζωής τους περισσότερες από 5 ερωτικές συντρόφους, σε σχέση με την πιθανότητα ανεύρεσης καρκίνου του τραχήλου σε γυναίκες των οποίων οι άντρες δεν υπέστησαν περιτομή (40).

Φαίνεται να παίζει ρόλο, η ηλικία στην οποία οι γυναίκες είχαν την πρώτη τους ερωτική επαφή, και η ηλικία στην οποία εκτέθηκαν πρώτη φορά στον HPV. Η επίδραση του HPV κοντά στην εμμηναρχή, οπότε και αναπτύσσεται ο τράχηλος στην τελική του μορφή, η θεραπεία τραύματος του τραχήλου ή άλλης λοίμωξής του, δημιουργούν για τον HPV τις προϋποθέσεις ώστε να φτάσει στα βασικά στρώματα και να εγκατασταθεί εκεί ως χρόνια επίμονη λοίμωξη (41). Μη ειδικές φλεγμονώδεις αλλοιώσεις πάλι φαίνεται να έχουν σχέση με αυξημένη ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε HPV-θετικές γυναίκες (42).

Κανένα από τα παραπάνω δεν είναι εύκολο να αρθεί και κύριος λόγος γι' αυτό είναι η ίδια η λοίμωξη από HPV, η οποία μπορεί να διαρκέσει δεκαετίες και είναι ασυμπτωματική, με εξαίρεση τα κονδυλώματα που σχετίζονται με τους ιούς HPV τύπων 6 και 11.

Άλλοι μη περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως η ανοσολογική απάντηση του ξενιστή και οι παράγοντες που σχετίζονται με τον ίδιο τον ιό, όπως ο γονότυπος, τα είδη, ο επιπολασμός και άλλων ειδών του HPV, το ιικό φορτίο και η ικανότητα ενσωμάτωσης του ιού στο κύτταρο, είναι παράγοντες στους οποίους δε μπορούμε να επέμβουμε.

ΜΕΘΟΔΟΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΤΟΥ ΙΟΥ

Η επισκόπηση του αιδοίου, κόλπου, τραχήλου, περινέου και περιπρωκτικής περιοχής είναι ιδιαίτερα σημαντική για τη διάγνωση των γεννητικών κονδυλωμάτων. Συνήθως πρόκειται, για μονήρεις βλάβες, αλλά μπορεί να συνενωθούν και να δημιουργήσουν πλάκες. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει, τα επίπεδα κονδυλώματα της δευτερογενούς σύφιλης (condyloma latum).

Βιοψία των γεννητικών κονδυλωμάτων δεν είναι απαραίτητη ως ρουτίνα, παρά μόνο όταν υπάρχει υπερχρωμάτωση, ελκοποίηση ή υποψία τραχηλικού καρκίνου.

Παραδοσιακά η ανίχνευση του καρκίνου του τραχήλου βασίζεται στη μικροσκοπική εξέταση των κυτταρικών επιχρισμάτων από τον τράχηλο της μήτρας για ανωμαλίες. Το 1950 εισήχθη από τον Γ.

Παπανικολάου η εξέταση που φέρει το όνομά του (**δοκιμασία κατά Παπανικολάου**) με σκοπό την έγκαιρη ανίχνευση προκαρκινικών και καρκινικών αλλοιώσεων των κυττάρων της περιοχής και που αποτέλεσε διεθνώς μία από τις πλέον επιτυχημένες και καθοριστικές εξελίξεις στο πλαίσιο των προσπαθειών για πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση κακοήθων νόσων. Η εξέταση έγκειται στη λήψη κυττάρων από τον τράχηλο, τη σταθεροποίησή τους και την εξέτασή τους κάτω από το μικροσκόπιο για δυσπλασίες.

Θα πρέπει εδώ να τονίσουμε ότι α) η δοκιμασία κατά Παπανικολάου δεν είναι διαγνωστική, αλλά είναι δοκιμασία πληθυσμιακού ελέγχου (screening test), που αποκαλύπτει τις γυναίκες που χρειάζονται περαιτέρω έλεγχο **(43)**. β) Η ευαισθησία της δοκιμασίας δεν είναι πολύ υψηλή, τα ψευδώς αρνητικά, κυμαίνονται στη διεθνή βιβλιογραφία μεταξύ 5-55%, με μέση τιμή 10-20%, με αποτέλεσμα το ενδιαφέρον να στρέφεται προς νέες μεθόδους συλλογής και επεξεργασίας του κυτταρικού υλικού **(43)**.

Η συλλογή κυτταρικού υλικού βελτιώνεται με την τεχνολογία της υγρής κυτταρολογίας (liquid cytology) και της λεπτής επίστρωσης (thin layer technology) του κυτταρικού υλικού, ενώ η ερμηνεία των κυτταρολογικών στρωμάτων μπορεί να βελτιωθεί με τη βοήθεια των αυτομάτων μηχανών σάρωσης (automatic scanning devices), όπως η PAPNet, NeoPath κ.α **(43)**.

Υπάρχει μόνο μία δοκιμασία που έχει εγκριθεί στην Αμερική από τη FDA (Food & Drug Administration) για τη διάγνωση της HPV λοίμωξης του τραχήλου, η μέθοδος **Υβριδισμού (Digene Hybrid Capture Test) (44)**. Η δοκιμασία αυτή ανιχνεύει το DNA του HPV με υβριδισμό του, με γνωστές RNA αλληλουχίες. Το αποτέλεσμα είναι θετικό ή αρνητικό για μια σειρά από υψηλού & χαμηλού κινδύνου HPV τύπους. Μπορεί να πραγματοποιηθεί α) από το υπόλοιπο υλικό της υγρής κυτταρολογίας ή β) από ταυτόχρονη συλλογή δείγματος. Είναι πιο χρήσιμο για γυναίκες με δοκιμασία κατά Παπανικολάου που δηλώνει «άτυπα πλακώδη κύτταρα αδιευκρίνιστης σημασίας (ASCUS=atypical squamous cells of undetermined significance) **(45)**.

Η διαγνωστική δοκιμασία για HPV, δεν ενδείκνυται σε άλλες κατηγορίες παθολογικής τραχηλικής κυτταρολογίας. Το ερώτημα που προκύπτει είναι, αν θα πρέπει να εισαχθεί στα προγράμματα

ελέγχου η ανίχνευση του HPV και αν θα υπάρξει μεγαλύτερο όφελος σε σχέση με την κυτταρολογική εξέταση. Η απάντηση θα πρέπει να δοθεί συνυπολογίζοντας το όφελος με το κόστος.

Από το 2002, η FDA, έχει εγκρίνει ως πρωτογενή δοκιμασία πληθυσμιακού ελέγχου για τραχηλική νεοπλασία τη μέθοδο Υβριδισμού, για γυναίκες >30 χρονών. Επειδή η δοκιμασία είναι πρόσφατη, δεν υπάρχουν ακόμη μεγάλες μελέτες για τη χρησιμότητα. Μία μελέτη, εξέτασε την ευαισθησία, την ειδικότητα και τη συχνότητα αναφορών για 7 διαφορετικές στρατηγικές (46). Η ευαισθησία της υγρής κυτταρολογίας ήταν 61% και του HPV test 91%. Το HPV test είχε μεγαλύτερη ευαισθησία αλλά μικρότερη ειδικότητα από την υγρή κυτταρολογία σε αυτήν την μελέτη.

Ιδεατά, κάθε γυναίκα με παθολογικό επίχρισμα, θα πρέπει να εξετασθεί με το κολποσκόπιο, ώστε να καθοριστεί η τοπογραφία και η έκταση της τραχηλικής βλάβης και να επιβεβαιωθεί ιστολογικά ο βαθμός της τραχηλικής εξεργασίας, ώστε να επιλεγεί η κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση. **Η κολποσκόπηση και η κατευθυνόμενη εκλεκτική βιοψία υπό κολποσκοπικό έλεγχο**, αποτελούν σήμερα μέθοδο εκλογής για έλεγχο των γυναικών με ευρήματα επιθηλιακής νεοπλασίας από τη δοκιμασία κατά Παπανικολάου (47).

Στην Αγγλία, προτείνεται από τη Διεύθυνση Υγείας, ότι οι γυναίκες που εμφάνισαν δοκιμασία κατά Παπανικολάου με ελαφρές ανωμαλίες (ASCUS, LGSIL/CIN1) πρέπει να κάνουν επανάληψη σε 6 μήνες. Αν στην επανάληψη, η ανωμαλία επανεμφανίζεται, πρέπει άμεσα να γίνει κολποσκόπηση. Αν όχι, 6 μήνες μετά θα πρέπει να κάνει νέα δοκιμασία και αν και αυτή είναι αρνητική, τότε επιστρέφει στο σχήμα ρουτίνας.

Το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου των ΗΠΑ, προτείνει πιο επιθετικό σχήμα. Οι γυναίκες με ελαφρώς παθολογική δοκιμασία Παπανικολάου, πρέπει να κάνουν επανάληψη σε 3 μήνες. Δεύτερο παθολογικό αποτέλεσμα, συνοδεύεται από άμεση κολποσκόπηση. Αν η εξέταση είναι φυσιολογική, θα πρέπει να γίνει επανάληψη σε 6 μήνες. Μετά από 3 διαδοχικά αρνητικές δοκιμασίες, μπορεί να γυρίσει στη ρουτίνα των ετήσιων παρακολουθήσεων. Αντίθετα, γυναίκες με δοκιμασία Παπανικολάου ενδεικτική (CIN2-3 ή HGSIL) πρέπει άμεσα να υποβληθούν σε κολποσκόπηση.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ-ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

A) ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΞΥΤΕΝΩΝ ΚΟΝΔΥΛΩΜΑΤΩΝ:

Καμία θεραπεία δεν είναι 100% αποτελεσματική και καμία δεν υπερέχει. Η επανεμφάνιση είναι συνήθης. Η κύρια ένδειξη για θεραπεία είναι η αφαίρεση συμπτωματικών αλλοιώσεων. Μικρά κονδυλώματα είναι δυνατόν να υποστρέψουν χωρίς θεραπεία.

Η προτεινόμενη θεραπευτική προσέγγιση, σύμφωνα με το CDC (Center for Disease Control & Prevention), το 2002, για τα κονδυλώματα είναι η εξής:

- 1) Θεραπεία που εφαρμόζεται από τον ασθενή: 1α) Ποδοφυλλοτοξίνη 0.5% sol ή gel, 1β) Imiquimod 5% cream.
- 2) Θεραπεία που εφαρμόζεται από τον Ιατρό: 2α) Κρυοθεραπεία με υγρό Αζωτο, 2β) Ποδοφυλλίνη 10 ή 25%, 2γ) Διχλωρο ή τριχλωροξικό οξύ 80-90%, 2δ) Χειρουργική αφαίρεση (47).

Θεραπείες όπως, εξάχνωση με χρήση Laser, ιντερφερόνη και τοπικά 5-φλουουρακίλη, δε συνιστώνται λόγω κόστους, παρενεργειών και φτωχής αποτελεσματικότητας (48).

Σκοπός της θεραπείας στις έγκυες είναι επίσης η ανακούφιση από τα συμπτώματα. Imiquimod, ποδοφυλλίνη και ποδοφυλλοτοξίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται (47).

Καισαρική τομή ενδείκνυται μόνο στην περίπτωση που τα κονδυλώματα φράσσουν τον κόλπο.

Περιγεννητική διάδοση του HPV είναι σπάνια.

Ασθενείς με ανοσοκαταστολή όπως οι ασθενείς με AIDS, μπορεί να μην ανταποκριθούν στις συνήθεις θεραπείες (49). Η δράση της αντιρετροϊκής αγωγής στη φυσική ιστορία της HPV λοίμωξης είναι άγνωστη. Νέα αντιρετροϊκά φάρμακα όπως το Cidofovir, έχουν δώσει κάποιες ελπίδες (50).

B) ANTIMETΩΠΙΣΗ ΤΟΥ CIN1:

Η αυτόματη υποστροφή του CIN1 πιστοποιημένου με βιοψία είναι περίπου 60-85% σε προοπτικές μελέτες (51,52). Οι υποστροφές συμβαίνουν στα 2 χρόνια παρακολούθησης με κυτταρολογία και κολποσκόπηση. Σύμφωνα με τα ανωτέρω, η σύσταση στις ασθενείς με διαγνωσμένο CIN1 με βιοψία, ικανοποιητική κολποσκόπηση και που συμφωνούν με την παρακολούθηση της νόσου κάθε 6 μήνες, μπορούν να αντιμετωπισθούν με παρακολούθηση.

Αν οι αλλοιώσεις προχωρήσουν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ή επιμείνουν για 2 χρόνια, οι καταστροφικές μέθοδοι (ablative methods) θεραπείας πρέπει να χρησιμοποιηθούν όπως, κρυοπηξία, ηλεκτροκαυτηριασμοί, εξάχνωση με Laser κ.α.

Οι καταστροφικές μέθοδοι, αφορούν εξωτερικούς ασθενείς με ή χωρίς τοπική αναισθησία.

Μία τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη που συνέκρινε την κρυοπηξία, το Laser και το LEEP, δεν έδειξε καμία διαφορά όσον αφορά την παραμονή (47%) ή επανεμφάνιση της νόσου (17%) (53).

Γ) ANTIMETΩΠΙΣΗ ΤΟΥ CIN2-3:

Όλες οι βλάβες βαθμού CIN 2-3 χρειάζονται θεραπεία. Αυτή η σύσταση στηρίζεται σε μία μεταανάλυση που δείχνει ότι το CIN2 προχωρά σε CIS στο 20% των περιπτώσεων και σε διήθηση στο 5%, ενώ η πρόοδος του CIS σε διήθηση είναι 5% (54).

Όπως και στην αντιμετώπιση γυναικών με CIN1, γυναίκες με CIN 2-3 και ικανοποιητική κολποσκόπηση μπορούν να αντιμετωπισθούν είτε με τις καταστροφικές είτε με τις αφαιρετικές μεθόδους (55), αν και μεγάλες HGSIL αλλοιώσεις πρέπει να θεραπεύονται με τις αφαιρετικές μεθόδους όπως, η κωνοειδής εκτομή, η κωνοειδής εκτομή με Laser και η αγκύλη διαθερμίας (Large

Loop Excision of the Transformation Zone-LLETZ), η ολική υστερεκτομία. Όπως και στο CIN1, ολόκληρη η ζώνη μετάπτωσης πρέπει να περιλαμβάνεται στην περιοχή θεραπείας (56).

Οι αφαιρετικές μέθοδοι πλεονεκτούν των καταστροφικών, επειδή παρέχουν ικανό τμήμα τραχηλικού ιστού για ιστολογική εξέταση και τεκμηρίωση της εξαίρεσης επί υγιούς ιστού.

Οι καταστροφικές μέθοδοι αντενδείκνυται στη θεραπεία γυναικών με CIN2-3 και μη ικανοποιητική κολποσκόπηση, εκτός όταν χρησιμοποιούνται περιφερικά, μιας τραχηλικής βλάβης που αντιμετωπίστηκε με αφαιρετική μέθοδο, για να εξαλείψει τη νόσο έξω από την περιοχή, και όχι για να την αφαιρέσει (57).

Η αντιμετώπιση του CIN 2-3 με παρακολούθηση, με επαναλαμβανόμενες δοκιμασίες κατά Παπανικολάου και κολποσκοπήσεις δεν είναι αποδεκτή, παρά μόνο στην εγκυμοσύνη και σε μερικά πολύ νεαρά κορίτσια.

Γ)1) Αντιμετώπιση CIN2-3 στην εγκυμοσύνη:

Εκτός αν δε μπορεί να αποκλεισθεί ο διηθητικός καρκίνος, όλα τα CIN 2-3 που ανιχνεύονται στην εγκυμοσύνη παρακολουθούνται μέχρι μετά τον τοκετό γιατί ο κίνδυνος να προχωρήσει σε διηθητικό καρκίνο είναι μικρός και μπορεί να υποστρέψει (58,59). Παρακολουθούνται με δοκιμασία κατά Παπανικολάου και κολποσκόπηση.

Γ)2) Αντιμετώπιση CIN2-3 στην εφηβεία:

Οι έφηβες με CIN 2 συχνά έχουν παροδική νόσο αν και το CIN 2 θεωρείται HGSIL. Γι'αυτό οι οδηγίες αφορούν παρακολούθηση με κολποσκόπηση και δοκιμασία κατά Παπανικολάου κάθε 4-6

μήνες, για 1 χρόνο, αν η κολποσκόπηση είναι ικανοποιητική, η ενδοτραχηλική δειγματοληψία αρνητική και αν η ασθενής αποδέχεται τον κίνδυνο προσβολής από ασυμπτωματική νόσο (58).

ΕΜΒΟΛΙΑ ΚΑΤΑ ΤΟΥ ΙΟΥ

Τα τελευταία 15 χρόνια, μετά την αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ του HPV και του τραχηλικού καρκίνου, άρχισαν να γίνονται ευρείες μελέτες για την ανεύρεση εμβολίου ενάντια στον ιό. Ο στόχος του εμβολίου είναι τόσο η προφύλαξη, όσο και η θεραπεία. Βέβαια, παρουσιάζονται αρκετά προβλήματα, όπως το γεγονός ότι υπάρχουν πολυάριθμοι γονότυποι του ιού που πρέπει να συμπεριληφθούν, γεγονός που αυξάνει κατά πολύ το κόστος παρασκευής του εμβολίου.

Δεν υπάρχει ιδιαίτερα μεγάλη ευαισθητοποίηση του πληθυσμού ως προς τον ιό και αυτό οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι οι άντρες σπάνια αναπτύσσουν ορισμένες ασθένειες που σχετίζονται με τον HPV (π.χ καρκίνο του πέους και του πρωκτού), ενδεχομένως λόγω διαφορών του επιθηλίου ανάμεσα στο πέος και τον τράχηλο της μήτρας.

Επιπλέον προβληματισμό επιφέρει η άποψη ότι, συμπεριλαμβάνοντας μερικά μόνο στελέχη του ιού, είναι πιθανό να έχουμε αρνητικές επιπτώσεις σε κάποιους άλλους ορότυπους. Λόγω διασταυρούμενης προφύλαξης σε ορισμένα στελέχη, κάποια άλλα που σήμερα σπάνια εμφανίζονται, θα αναπτυχθούν και θα διαδοθούν μέσω πληθώρας μηχανισμών, αφού δεν καταπολεμούνται από το εμβόλιο.

Έχουν γίνει προσπάθειες συσχέτισης των ιών HIV και HPV προκειμένου να δημιουργηθεί ένα ενιαίο εμβόλιο, επειδή σε αυτές τις δύο οικογένειες ιών εντοπίζονται πολλά κοινά σημεία: είναι και οι δύο «αναδυόμενα» παθογόνοι, είναι κατά κύριο λόγο και οι δύο σεξουαλικά μεταδιδόμενοι (αν και ο HPV είναι κατ'εξοχήν σεξουαλικά μεταδιδόμενος), έχουν βρεθεί πολλοί και διαφορετικοί ξενιστές (άνθρωποι και ζώα) και στις δύο οικογένειες ιών και υπάρχουν και στους δύο ιούς

περίοδοι γρήγορης διαφοροποίησης. Κύριες διαφορές των ιών αυτών, είναι η διαφορετική συχνότητα μετάλλαξής τους και η διαφορετική συχνότητα στη γεωγραφική κατανομή τους.

Οι κυριότερες στρατηγικές στην παρασκευή HPV εμβολίων είναι **(59)**:

A) Προφυλακτικά HPV εμβόλια

I) HPV L1,capsid protein based vaccine(VLPs)

II) HPV L2,capsid protein based vaccine

B) Θεραπευτικά HPV εμβόλια

I) Viral vector vaccines

II) Bacterial vector

III) Peptide/protein

IV) Nucleic acid

V) Cell based

Γ) Συνδυασμένα προφυλακτικά και θεραπευτικά εμβόλια

I) HPV χιμαιρικά VLPs

II) HPV pseudovirion

Γενικά, τα προφυλακτικά εμβόλια χρησιμοποιούν πρωτεΐνες καψιδίου, τα L1 & L2 γονιδιακά προϊόντα. Τα θεραπευτικά εμβόλια χρησιμοποιούν τα ογκογενή E6,E7. Παγκοσμίως, γίνονται πάρα πολλές μελέτες που αφορούν τα εμβόλια κατά του HPV. Ενδεικτικά αναφέρουμε ορισμένες από αυτές:

Οι Lacey και συνεργάτες αναφέρουν ότι 27 ασθενείς με γεννητικά κονδυλώματα αντιμετωπίστηκαν με ένα πειραματικό εμβόλιο που αποτελούνταν από μια HPV6L2E7 fusion πρωτεΐνη. Από αυτές, 8 ασθενείς θεραπεύθηκαν τελείως χωρίς να επανεμφανισθούν τα κονδυλώματα **(60)**.

Μια άλλη μεγάλη μελέτη αναφέρθηκε στο New England Journal of Medicine, στην οποία έπαιρναν μέρος 2400 γυναίκες. Το σχέδιο εμβολιασμού ήταν όμοιο με εκείνο της Ηπατίτιδας Β, με 40μg HPV16L πρωτεΐνη, που δόθηκε στους 0, 2, 6 μήνες. Η παρακολούθηση διήρκησε 18 μήνες μετά το τέλος του εμβολιασμού. Δεν υπήρχαν περιπτώσεις με HPV επίμονη λοίμωξη ή HPV-related τραχηλική δυσπλασία στις γυναίκες που εμβολιάστηκαν. Η υπολογισμένη αποτελεσματικότητα του εμβολίου ήταν 90-100% (61).

Επίσης, από το 2002 έχει ξεκινήσει η εφαρμογή ενός εμβολίου για την πρόληψη της λοίμωξης από τον HPV. Το εμβόλιο αυτό περιέχει πρωτεΐνες του καψιδίου του ιού που προκαλούν τη δημιουργία ειδικών αντισωμάτων έναντι ακριβώς αυτών των ιϊκών πρωτεϊνών. Το εμβόλιο περιέχει 4 τύπους του HPV (6, 11, 16 και 18), οι οποίοι ευθύνονται για το 80% περίπου των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου, δηλαδή τους δύο συχνότερους και τους δύο περισσότερο ογκογόνους τύπους, με στοχο να προστατέψει διεθνώς, ένα μεγάλο μέρος των γυναικών. Τα αποτελέσματα αναμένονται με αισιοδοξία. Στην εφαρμογή αυτού του εμβολίου, που εντάσσεται στα πλαίσια ενός διεθνούς προγράμματος, **συμμετείχε από την Ελλάδα το Τμήμα Εφηβικής Γυναικολογίας της Β΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, στο «Αρεταίειο» Νοσοκομείο.**

Η δοκιμασία σχεδιάστηκε ως εξής:

Πρόκειται για μία διεθνή πολυκεντρική μελέτη σε 3000 άτομα. Από αυτά, 1250 ήταν γυναίκες 16-23 χρονών, 1250 ήταν κορίτσια 10-15 χρονών και 500 αγόρια 10-15 χρονών.

Έφηβες και οι ενήλικες γυναίκες (N=2500) τυχαιοποιήθηκαν σε μια αναλογία 1:1:1:2 για να λάβουν το 20%, 40%, 60% ή 100% της δόσης από το τετραδύναμο εμβόλιο, σε 2 κατηγορίες.

Η πρώτη κατηγορία αποτελούνταν από 1250 γυναίκες 16-23 χρονών και η δεύτερη από 1250 κορίτσια 10-15 χρονών. Ακόμα 500 αγόρια 10-15 χρονών έλαβαν πλήρη δόση του εμβολίου.

Όλοι παρακολούθηθηκαν για 7 μήνες. Η μελέτη ήταν τυχαιοποιημένη και διπλή-τυφλή όσον αφορούσε τις διάφορες δόσεις του εμβολίου. Όσον αφορούσε τη σύγκριση εφήβων-ενηλίκων η μελέτη δε τυχαιοποιήθηκε ούτε ήταν τυφλή.

Πλήρη δόση του τετραδύναμου HPV εμβολίου (HPV6-20μg, HPV11-40μg, HPV16-40μg και HPV 18-20μg) έλαβαν 1500 άτομα (500 γυναίκες, 500 κορίτσια και 500 αγόρια), σε χρόνους : ημέρα 1, μήνες 2 και 6. Πεντακόσια άτομα (250 γυναίκες και 250 κορίτσια) έλαβαν 20%,40%,60% της δόσης του τετραδύναμου εμβολίου (συνολικά 1500 θα λάβουν εμβόλιο μερικής δόσης).

Το υπό μελέτη εμβόλιο χορηγήθηκε την ημέρα 1, μήνα 2 και μήνα 6, αφού έγιναν οι απαραίτητες εξετάσεις και όλα τα άτομα της μελέτης υποβλήθηκαν σε μέτρηση των αντι-HPV 6,11,16,18, με cRIA (competitive radioimmunoassay) στις: ημέρα 1, μήνα 3 και μήνα 7.

Στόχοι της μελέτης:

Ασφάλεια: Η μελέτη ήθελε να δείξει ότι το σχήμα 3 δόσεων του τετραδύναμου HPV VLP εμβολίου είναι γενικά καλά ανεκτό σε έφηβους και ενηλίκους.

Αντιγονικότητα: Η μελέτη ήθελε να δείξει ότι το τετραδύναμο εμβόλιο όταν δίνεται σε σχήμα 3 δόσεων, οδηγεί σε όμοιες αντι-HPV 6,11,16,18 απαντήσεις, 4 εβδομάδες μετά τη δόση 3, σε κορίτσια 10-15 χρονών, όπως και στις ηλικίες μεταξύ 16-23 χρονών και να καθορίσει την ελάχιστη μερική δόση (20%,40%,60%) του τετραδύναμου εμβολίου που θα προκαλέσει ανοσολογική απάντηση όμοια με αυτή του πλήρους εμβολίου.

Τα αποτελέσματα του εμβολίου αναμένεται να φανούν με δημογραφικές αλλαγές ικανές να τεκμηριώσουν την αποτελεσματικότητα και τη χρησιμότητά του, τουλάχιστον το 2040.

Συμπερασματικά, μπορεί πλέον να υποστηριχθεί πως η εξέλιξη της HPV λοίμωξης εξαρτάται από τη χρόνια παραμονή του ιού στον οργανισμό, το υψηλό ιϊκό φορτίο, την παρουσία υψηλού κινδύνου υποτύπων και κάποιων άλλων επιβαρυντικών παραγόντων. Στο διαγνωστικό τομέα, η δοκιμασία HPV - DNA δεν έχει ακόμα καθιερωθεί ως δοκιμασία ελέγχου πληθυσμού, ενώ

εξελίξεις αναμένονται και στο πεδίο των προφυλακτικών και θεραπευτικών εμβολίων κατά του HPV.

Το μέλλον παραμένει ελπιδοφόρο σε ότι αφορά την παρασκευή εμβολίου κατά του HPV. Θα χρειαστούν βεβαίως πολλές και μακροχρόνιες κλινικές μελέτες για να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα του εμβολίου κατά του ιού και των συνοδών συνεπειών του.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1. Gynaecology by ten teachers: 17th Edition, 2000, pp143-147.
2. Cates W.et al. Estimates of the incidence and prevalence of STDs in the USA 1999.
3. Winer R, Lee S, Hugher J, Adam D, Kiriat N, Koutsky L, Genital HPV infection: incidence and risk factors in cohort of female University students:Am.J.Epid.2003.
4. Marrazo J, Stine K, Koutsky L, Genital HPV infection in women who have sex with women; A review; Am.J.Obs.Gynae 2000.
5. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos M, et al; HPV is a necessary cause of CC worldwide: J.Path.1999.
6. Moreno V, Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Gonzalez LC, Tafur L, Gili M, Izarzugaza I, Navarro C, Vergara A, et al. Risk factors for progression of cervical intraepithelial neoplasm grade III to invasive cervical cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1995 Jul-Aug;4(5):459-67.
7. Clifford G, Smith J, Munoz N, Franseschi S: HPV types in invasive Ca worldwide: A metaanalysis: Br.J.Ca.2003.
8. Elden, Velders, Kast: The cell mediated immune response to HPV induced CC, implications for immunotherapy. Adv. C.Res.2002.

9. Creatsas G et al. *Obstetrics and Gynaecology*: Paschalides Publications, 1998.
10. Bibbom, Krebler C, Wied J, : Prevalence and incidence rates of Cervical atypia: A computerized file analysis on 148735 patients: *J.Repr.Med.*1971.
11. Follen-Mitchall M, Schottenfeld: *The natural history of CIN and management of abnormal PAP smears, CC and preinvasive neoplasia* . Philadelphia, PA 1996.
12. Parkin PM, Bray F, Ferlay J et al. Estimating the world Ca burden: *Globocan 2000*. *Int .J.Ca.* 2001.
13. International Conference on population & Development. Summary of the programme of action of the Intern.Conference on Population & Development-1994, Cairo-Egypt.
14. Evaluation of Cervical Cytology in AHCPR evidence report technology assessment, Durham 1999.
15. Stoles MH: HPV & CC a model for carcinogenesis. *Int. J. Gynae. Path* 2000.
16. Koss LG, Durfee Gr, Unusual patterns of squamous epith.of Uterine Cx Cytology: a pathologic study of koilocytotic atypia: *Ann.WY.Acad.SC* 1956.
17. Beckman AM, Myerson D, Daling JR et al: Detection & localization of HPV DNA in human genital condylomas by in situ hybridization with biotinylated probes. *J.Med.Virol.*1985.
18. Schneider A, Olfersdorf T, Schneider V et al. Distribution pattern of HPV 16 genome in cervical neoplasia by molecular in situ hybridization of tissue sections. *Int .J .Cancer* 1987.
19. Crum CP, Mitao M, Levine RV et al: Cervical papilloma virus segregate within morphologically distinct precancerous lesions. *J. Virology.*1985.
20. Durst M, Kleiheinze A, Holtz M et al. The physical state of HPV DNA in benign and malignant gen.tumors. *J. Gen.Virol.*1985.
21. Murger K, Phelps WC, Bubb V et al. The E6, E7 genes of HPV16 are necessary and sufficient for transformation of primary human keratinocytes. *J.Virol.*1989.

22. HPV & Cervical Carcinogenesis 2001.M.A.Stanley PhD.
23. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB et al: HPV infection of Cx. Relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obs & Gynae* 1992.
24. Bauer AM, Ting Y, Greer CE, et al. Genital HPV infections in female University students as determined by PCR based method. *JAMA* 1991.
25. Castellsage X, Bosch FX, Munoz N et al.Environmental co-factors in HPV carcinogenesis-Review.*Virus Research* 2002.
26. Autier P, Coibion M, Muet F, Crivegne AR. Transformation zone location and intraepithelial neoplasia of the cervix uteri. *British Journal Cancer* 1996.
27. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM et al. Effect of OC in risk of CC in women with HPV infection.The IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002.
28. IARC monographs on the evaluation on carcinogenic risk to humans Vol 72, 1999.
29. Mitrani-Rosenbaum S, Tsvieli R, Tur-kaspa R. ,1989. Estrogen stimulates differential transcription of human HPV16 in SiHa cervical carcinoma cells. *J.Gen.Virol.* 70, 2227-2232.
30. Arbeit, J.M., Howley, P.M., Hanahan,D.,1996. Chronic estrogen induced cervical and vaginal squamous carcinogenesis in HPV16 transgenic mice. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 93 (7), 2930-2935.
31. Kruger-Kjaer,S.,van den Brule,AJ.,Svare,E.I.,Engholm,G.,Sherman,M.E.,Poll,P.A et al.,1998. Different risk factor patterns for high-grade and low-grade intraepithelial lesions on the cervix among HPV (+) and HPV (-) young women.*Int.J.Cancer* 76(5) ,613-619.
32. Deacon, J.M, Evans, C.D., Yule, R., Desai, M, Binns, W, Taylor C.,et al.,2000.Sexual behaviour and smoking as determinants of cervical HPV infection and of CIN3 among those infected:a case-control study nested within the Manchester cohort. *Br.J.Cancer* 83 (11), 1565-1572.
33. Prokopczyk,B., Cox, JE.,Hoffmann, D.,Waggoner,SE., 1997.Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. *J.Natl.Cancer Inst.* 89(12) , 868-873.

34. Poppe WA., Ide PS., Drijkoningen MP., Lauweryns JM., Van Assche FA., 1995. Tobacco smoking impairs the local immunoserveillance in the uterine cervix. An immunohistochemical study .Gynaecolog.Obstetr.Invest.39(1),34-38.
35. Szareski A., Jarvis MJ., Sasieni P., Anderson M., Edwards R., Steele SJ., et al 1996. Effect of smoking cessation on cervical lesion size. Lancet 347 (9006) ,941-943.
36. Anttila T., Saikku P., Koskela P., Bloigu A., Dillner J., Ikaheimo I., et al 2001. Serotypes of Chlamydia Trachomatis and risk for development of cervical squamous cell carcinoma. J.Am.Med.Assoc.285(1), 47-51.
37. La Ruche G., You B., Mensah-Ado I, Bergeron C., Montcho C., Ramon R., et al 1998. HPV and HIV infections: relation with cervical dysplasia –neoplasia in African women. Int.J.Cancer 76(4),480-486.
38. Working group on Diet and Cancer, 1998. Working group on diet and cancer of the committee on medical aspects of food and nutrition policy, nutritional aspects of the development of cancer , Department of Health, UK.
39. Goodman MT., McDuffie K., Hernandez B., Wilkens L.R., Bertram CC., Killen J., et al.2001. Association of methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism C677T and dietary folate with the risk of cervical dysplasia. Cancer Epidim.Biomark.Prev 10, 1275-1280.
40. Castellsague X., Bosch FX., Munoz N., Meijer CJ., Shah KV., de Sanjose S., et al.2002. Male circumcision, penile HPV infection and cervical cancer in female partners. New Engl.J.Med.346 (15),1105-1112.
41. Bosch FX., Lorincz A., Munoz N., Meijer CJ., Shah KV., 2002. The causal relation between HPV and cervical cancer. J.Clin.Path. 55(4),244-265.
42. Castle PE., Hillier SL., Rabe LK, Hildesheim A., Herrero R., Bratti MC., et al 2001. An association of cervical inflammation with high grade cervical neoplasia in women infected with oncogenic HPV . Cancer Epid.Biomark Prev. 10(10), 1021-1027.

43. Michalas et al. *Obstetrics and Gynaecology*, Parisianos Publications 2000.
44. Kevin Ault. HPV infections: Diagnosis, treatment and hope for a vaccine: *Obs & Gynae Clinics N.America* December 2002.
45. Wright T, Cox T, Massad I, Twiggs L, Wilkinson E. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *Jama* 2002.
46. Kulasingam S, Hughes J, Kiriati N, Mao C, et al. Evaluation of HPV testing primary screening of cervical abnormalities, *Jama* 2002.
47. Centers for disease control and prevention. Sexually transmitted diseases , treatment guidelines. *MMWR, Morb Mortal Wkly Rep* 2002.
48. Wiley D, Douglas J, Bentner K, Cox T et al. Ext.Gen.Warts : Diagnosis, treatment and prevention. *Clin . Infect .Dis* 2002.
49. Ferenczy A., Coutlee F., Franco E., Hankins C. HPV & HIV coinfection and the risk of neoplasia of lower genital tract. A review of recent developments. *CMAJ* 2003.
50. Orlando G., Fasolo M., Beretta R., Merli S., Cargnel A. Combined surgery and cidofovir is an effective treatment for genital warts in HIV infected patients. *AIDS* 2002.
51. Nasiell K., Roger V., Nasiell M. Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obs&Gynae* 1986.
52. Oster AG, Natural History of Cervical intraepithelial neoplasia. A critical review. *Int.J.Gynae.Path* 1993.
53. Mitcell MF., Tortolero-Luna G., Cook E., Whittaker L et al. A randomized clinical trial of cryotherapy, laser vaporisation and Loop Electrosurgical Excision Procedure for treatment of sq.intraepith.lesions of Cx. *Obs&Gynae* 1998.
54. Nuovo J., Melnikow J., William AR., Chan BK. Treatment outcomes for sq.intraepith. lesions. *Int.J.Obst* 2000.

55. Burke L, Covell L, Antonioli D. CO₂-Laser therapy of CIN factors. Determining success rate. *Laser Surg.Med.*1980.
56. Duggan BD, Felix JC., Muderspach Ld et al. Cold-knife conization vs conization by the loop electrosurgical excision procedure:a randomised prospective study. *Am.J.Obs.Gynae* 1999.
57. Economos K., Perez Veridiano, Delke L., Collado ML.,Tancer ML. Abnormal cervical cytology in pregnancy :a 17 year experience. *Obs&Gynae*1993.
58. Conor JP. Noninvasive cervical cancer complicating pregnancy. *Obs&Gynae Clin.North America* 1998.
- 59.Kalpana Devaraj, Maura Gillison, T.C.Wu: Development of HPV vaccines for HPV associated head and neck sq.cell carcinoma: *Crit.Rev.Oral Biol.Med.*2003.
- 60.Lacey C, Tompson H, Monteiro E, O'Neil T et al. Phase IIa safety & immunogenicity of a ther.vaccine,TA-GW,in persons with genital warts. *J.Inf.Dis.*1999.
61. Koutsky L., Ault K., Wheeler C., Brown D et al. A controlled trial of a HPV type16 vaccine. *N.Engl.J.Med.*2002.
62. Novac's Gynaecology 13th Edition 2002 εκδοτης pp475-492.
- 63.L.L.Villa, Hans Ulrich B,Kast M., Hildesheim A.,Amestoy G.,Franco EL. Review.Past,present and future of HPV research:highlights from the 19th International Papillomavirus Conference-HPV 2001-2002.
64. Goldie, Kim, Wright. Cost-effectiveness of HPV DNA test for cervical cancer screening in women aged 30 years or more. *Obs&Gynae* 2004.
65. Tompson, Raden, WuTC. HPV vaccines for the prevention and treatment of cerv.cancer *Curr.Opin.Invest.Drugs* 2004.
66. Mistro, Bianchi. HPV-related neoplasias in HIV-infected individuals. *Europ.J.of Cancer* 2001.
67. Mich, Steller. Cervical cancer vaccines:Progress and prospects.*J.Soc.Gynae.Invst.* 2002.

Σελίδες, 61 ή 67 ? ? ? Esvisa to creatsas allios 62 or 68, mikra onomata, Arxika or oloklira