



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
ΜΠΣ Βιοϊατρικές μέθοδοι και τεχνολογία στη διάγνωση



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Ο επιπολασμός και η γενετική ετερογένεια του ιού HPV σε
Head and Neck καρκίνους**

POST GRADUATE THESIS

Prevalence and genetic heterogeneity of HPV in Head and Neck cancers



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ(ΤΩΝ)/NAME OF STUDENTS

Τζουκμάνη Αγγελική
Tzoukmani Angeliki

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Απόστολος Μπελούκας
Apostolos Beloukas

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2022



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences
Postgraduate program:
Biomedical methods and technology in diagnosis



POST GRADUATE THESIS

Prevalence and genetic heterogeneity of HPV in Head and Neck cancers

TZOUKMANI ANGELIKI

19014

aggeliki_tzoukmani@hotmail.com

FIRST SUPERVISOR

APOSTOLOS BELOUKAS

SECOND SUPERVISOR

CHRYSANTHI VOGIATZAKI

AIGALEO 2022

Επιτροπή Εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 03/10/2022

	Ονόματα εξεταστών	Υπογραφή
1 ^{ος} Εξεταστής	Απόστολος Μπελούκας	
2 ^{ος} Εξεταστής	Χρυσάνθη Βογιατζάκη	

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Τζουκμάνη Αγγελική του Ηλία, με αριθμό μητρώου 19014 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Βοϊατρικές μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής 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».

Η Δηλούσα

Τζουκμάνη Αγγελική

Ευχαριστίες

Θερμές ευχαριστίες σε όλους όσους βοήθησαν στην ολοκλήρωση αυτής της εργασίας και ιδιαίτερα στον εισηγητή μου **Δρ. Μπελούκα Απόστολο**, τόσο για την εμπιστοσύνη του όσο και για την ουσιαστική βοήθειά και καθοδήγησή του , σε όλα τα στάδια της εργασίας.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την **κ. Βογιατζάκη Χρυσάνθη**, για την βοήθεια της και τις εύστοχες παρατηρήσεις της στη διεκπεραίωση της διπλωματικής μου εργασίας.

Αφιερώσεις

Η διπλωματική εργασία είναι αφιερωμένη στους γονείς μου, για τη συναισθηματική, ψυχική και ψυχολογική υποστήριξη που μου έδειξαν όλα αυτά τα χρόνια καθώς και την εμπιστοσύνη τους στις δυνατότητες μου.

Περίληψη

Εισαγωγή: Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων αποτελεί έναν κοινό ιό που μπορεί να προσβάλλει πολλούς ανθρώπους σε κάποια περίοδο της ζωής τους. Πρόκειται για έναν ιό που προσβάλλει κυρίως το δέρμα και ορισμένες περιοχές του σώματος, όπως είναι η στοματική κοιλότητα, ο τράχηλος της μήτρας, ο κόλπος, ο πρωκτός και τα γεννητικά όργανα. Θεωρείται πως αποτελεί βασικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνων κεφαλής και τραχήλου.

Σκοπός: Να μελετηθεί ο επιπολασμός και η γενετική ετερογένεια του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων σε καρκίνους κεφαλής και τραχήλου. Επιπροσθέτως, διερευνήθηκαν τα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τον ιό HPV αλλά και με τους καρκίνους κεφαλής και τραχήλου ξεχωριστά τόσο σε παγκόσμιο επίπεδο όσο και στα ελληνικά δεδομένα.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, όπως οι Pubmed και Google Scholar. Αναζητήθηκαν άρθρα σε ελληνική και αγγλική γλώσσα με έμφαση στα πιο πρόσφατα δεδομένα.

Συμπεράσματα: Βρέθηκαν ισχυρές σχέσεις ανάμεσα στην εμφάνιση λοίμωξης από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων και στην ανάπτυξη των διαφόρων καρκίνων κεφαλής και τραχήλου. Φαίνεται μάλιστα πως ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων αποτελεί έναν από τους βασικούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης τέτοιων καρκίνων, παρά τις διακυμάνσεις που παρατηρούνται στις διάφορες χώρες ανά τον κόσμο.

Λέξεις -κλειδιά: ιός ανθρωπίνων θηλωμάτων, καρκίνος κεφαλής και τραχήλου, επιπολασμός, επίπτωση, γενετική ετερογένεια

ABSTRACT

Introduction: The human papillomavirus is a common virus that can infect many people at some point in their lives. It is a virus that mainly affects the skin and certain areas of the body, such as the oral cavity, cervix, vagina, anus and genitals. It is considered to be a major risk factor for the development of head and neck cancers.

Purpose: To study the prevalence and genetic heterogeneity of human papillomavirus in head and neck cancers. In addition, the epidemiological data on the HPV virus but also on head and neck cancers were examined separately both globally and in the Greek data.

Methodology: A bibliographic search was performed on electronic databases, such as PubMed and Google Scholar. Articles were searched in Greek and English with emphasis on the latest data.

Conclusions: Strong links have been found between the occurrence of human papillomavirus infection and the development of various head and neck cancers. In fact, the human papillomavirus seems to be one of the main risk factors for such cancers, despite the variations observed in different countries around the world.

Keywords: human papillomavirus, head and neck cancer, prevalence, incidence, genetic heterogeneity

Περιεχόμενα

Δήλωση περί λογοκλοπής.....	ii
Ευχαριστίες	v
Αφιερώσεις.....	vi
Περίληψη	vii
Εισαγωγή.....	1
Κεφάλαιο 1. Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων- HPV.....	4
1.1. Ιστορική αναδρομή	4
1.2. Επιδημιολογικά δεδομένα	5
1.2.1. Επιδημιολογία του ιού HPV παγκοσμίως	9
1.2.2. Επιδημιολογία του ιού HPV στην Ελλάδα.....	11
1.3. Δομή και υπότυποι του ιού HPV	12
1.4. Ο κύκλος ζωής του ιού.....	13
1.5. Κλινική εξέλιξη της λοίμωξης HPV και καρκινογένεση.....	14
1.6. Μετάδοση του ιού HPV	17
1.7. Επίπτωση της HPV λοίμωξης.....	18
Κεφάλαιο 2. Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου.....	20
2.1. Επιδημιολογικά δεδομένα	20
2.2. Μορφές Head and Neck καρκίνων	22
2.2.1. Καρκίνος ώτος	22
2.2.2. Καρκίνος ρινός και παραρρινίων κόλπων	24
2.2.3. Καρκίνος ρινοφάρυγγα.....	25
2.2.4. Καρκίνος σιελογόνων αδένων	26
2.2.5. Καρκίνος χειλιών και στοματικής κοιλότητας	27
2.2.6. Καρκίνος λάρυγγα και υποφάρυγγα.....	28
2.3. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου κεφαλής και τραχήλου.....	30
2.4. Διάγνωση και θεραπεία	31
Κεφάλαιο 3. Επιπολασμός και συσχέτιση του ιού HPV με καρκίνους κεφαλής και τραχήλου	37
Κεφάλαιο 4. Σκοπός της μελέτης.....	39
Κεφάλαιο 5. Μεθοδολογία.....	40

Κεφάλαιο 6. Αποτελέσματα.....	40
Κεφάλαιο 7. Συζήτηση	41
Αναφορές	42
Πηγές Εικόνων	48

Εισαγωγή

Ο ιός HPV ή αλλιώς ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων αποτελεί έναν συνηθισμένο ιό που μπορεί να προσβάλει μεγάλο αριθμό ατόμων σε κάποια περίοδο της ζωής τους. Πρόκειται για έναν ιό που προσβάλλει κυρίως το δέρμα και ορισμένες περιοχές του σώματος, όπως είναι η στοματική κοιλότητα, ο τράχηλος της μήτρας, ο κόλπος, ο πρωκτός και τα γεννητικά όργανα.

Με την πάροδο των ετών έχουν εντοπιστεί περισσότεροι από εκατό διαφορετικοί τύποι του ιού HPV και οι υποτύποι αυτοί συνηθίζονται να καλούνται με έναν ξεχωριστό αριθμό. Μερικοί τύποι του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων έχουν παρουσιάσει κάποια σύνδεση με μη καρκινικές βλάβες, ενώ άλλοι τύποι έχει αποδειχθεί πως ευθύνονται για την εμφάνιση ορισμένων καρκίνων (Grulich et al, 2012).

Στους περισσότερους ανθρώπους φαίνεται πως η λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων θα εμφανιστεί και θα υποχωρήσει χωρίς να παρουσιάσει κλινικά συμπτώματα. Μάλιστα, ο ιός HPV μπορεί να παραμείνει ανενεργός για μερικούς μήνες χωρίς να εκδηλωθεί. Ωστόσο, αν επιμένει για μεγαλύτερο διάστημα στον οργανισμό, μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση καρκίνου.

Κάποιοι τύποι του ιού HPV θεωρούνται υψηλού κινδύνου για εμφάνιση καρκίνων, με κυριότερους τον καρκίνο του πρωκτού, τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, τον καρκίνο του πέους, τον καρκίνο του αιδοίου, καθώς και των καρκίνων κεφαλής και τραχήλου. Συγκεκριμένα, εκτιμάται πως περισσότερο από το 5% του συνόλου των καρκίνων οφείλεται στον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Harper & DeMars, 2017).

Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων έχει αποδειχθεί πως μπορεί να προκαλέσει καρκίνο στο πίσω τμήμα του λαιμού, στη βάση της γλώσσας και στις παρωτίδες, δηλαδή στην ευρύτερη περιοχή του στοματοφάρυγγα. Τα παραπάνω είδη καρκίνων ανήκουν στους καρκίνους κεφαλής και τραχήλου. Σε παγκόσμιο επίπεδο υπολογίζεται πως εμφανίζονται περίπου 45 χιλιάδες νέα περιστατικά καρκίνου κεφαλής και τραχήλου ετησίως, τα οποία οφείλονται σε λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων.

Για παράδειγμα, ο τύπος 16 του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων έχει συνδεθεί με εμφάνιση καρκίνων και συγκεκριμένα εκτιμάται πως ευθύνεται για το 50-60% των περιστατικών καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας και για το 80-90% των περιστατικών άλλων μορφών καρκίνων, όπως είναι οι καρκίνοι κεφαλής και τραχήλου (Marlow et al, 2013).

Άλλοι τύποι του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων που θεωρούνται υψηλού κινδύνου για εμφάνιση καρκίνων κεφαλής και τραχήλου είναι οι τύποι 18, 31 και 33. Αυτοί οι τύποι βέβαια παρουσιάζονται σπανιότερα από τον τύπο 16. Παράλληλα, παρατηρείται πως η επίπτωση των καρκίνων κεφαλής και τραχήλου που ευθύνονται σε τύπους του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων έχει αυξανόμενη τάση τα τελευταία χρόνια σε παγκόσμιο επίπεδο (Giuliano et al, 2008).

Έχει παρατηρηθεί πως οι ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο κεφαλής και τραχήλου που οφείλεται στον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων βρίσκονται κατά κύριο λόγο σε νεαρή ηλικία, έχουν καλή κατάσταση υγείας και σε πολλές περιπτώσεις δεν αναφέρουν ιστορικό χρήσης ή κατάχρησης αλκοόλ και καπνού.

Ακόμη, έχει βρεθεί σχέση ανάμεσα στους καρκίνους κεφαλής και τραχήλου που ευθύνονται στον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων και στη σεξουαλική συμπεριφορά των ατόμων. Παρά το γεγονός ότι ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων έχει αρκετές πιθανότητες να μεταδοθεί από μία μόλις σεξουαλική επαφή με το φορέα, φαίνεται πως η επικινδυνότητα αυξάνεται πολύ περισσότερο όταν αυξάνονται και οι σεξουαλικοί σύντροφοι του ατόμου (Manoli et al, 2016).

Η παρούσα εργασία επικεντρώνεται στον επιπολασμό και τη γενετική ετερογένεια του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων σε καρκίνους κεφαλής και τραχήλου. Η εργασία αποτελεί μια βιβλιογραφική ανασκόπηση και χωρίζεται σε γενικό και ειδικό μέρος. Στο γενικό μέρος και συγκεκριμένα στο πρώτο κεφάλαιο της εργασίας παρουσιάζεται ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων.

Πραγματοποιείται αρχικά μια σύντομη ιστορική αναδρομή για τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων και έπειτα παρατίθενται τα σημαντικότερα επιδημιολογικά δεδομένα σε παγκόσμιο επίπεδο αλλά και ειδικότερα στην Ελλάδα. Ακολουθεί περιγραφή για τη δομή και τους τύπους του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων, για τον κύκλο ζωής του ιού HPV, τη μετάδοσή του, την κλινική εξέλιξη της λοίμωξης από ιό HPV και το μηχανισμό καρκινογένεσης.

Στο δεύτερο κεφάλαιο παρουσιάζονται οι μορφές των καρκίνων κεφαλής και τραχήλου, τα σημαντικότερα επιδημιολογικά δεδομένα για αυτά τα είδη καρκίνων, καθώς και οι βασικότεροι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου κεφαλής και τραχήλου. Στη συνέχεια, αναφέρονται οι διαγνωστικές μέθοδοι και οι προτεινόμενες θεραπείες για την αντιμετώπιση των καρκίνων κεφαλής και τραχήλου.

Στο τρίτο κεφάλαιο παρουσιάζονται οι συσχετίσεις του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων με τους καρκίνους κεφαλής και τραχήλου και ο επιπολασμός του ιού HPV σε Head και Neck καρκίνους. Ακολουθεί το ειδικό μέρος της εργασίας όπου αναλύεται ο βασικός σκοπός της εργασίας και οι επιμέρους στόχοι, καθώς και η μεθοδολογία που εφαρμόστηκε για τη διεξαγωγή της μελέτης.

Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη βιβλιογραφική αναζήτηση του θέματος και ύστερα γίνεται συζήτηση για τα συμπεράσματα της συνολικής μελέτης. Στο τέλος παρατίθεται λίστα των βιβλιογραφικών αναφορών της εργασίας.

Κεφάλαιο 1. Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων- HPV

1.1. Ιστορική αναδρομή

Ο ιός HPV εμφανίστηκε από τα αρχαία χρόνια, με άφθονες αναφορές σε αρχαία κείμενα των Βαβυλώνιων και των Αιγυπτίων κατά το 1700π.Χ. Αργότερα κατά την εποχή του Ιπποκράτη, δηλαδή μεταξύ 5^{ου} και 4^{ου} αιώνα π.Χ., η λοίμωξη από τον ιό HPV αναφέρθηκε για πρώτη φορά ως οξυτενές κονδυλώμα. Κατά τον 1^ο αιώνα μ.Χ. ο Aulus Cornelius Celsus, ένας Ρωμαίος ιατρός, διέκρινε τρεις κατηγορίες κονδυλωμάτων, που είναι οι εξής (Kousoulis et al, 2010):

- Ακροχορδώνας ή θήλωμα, που είναι καλοήγη σαρκώδη συμπαγή επάρματα και εντοπίζονται συνηθέστερα στα γεννητικά όργανα, στο λαιμό και σε πτυχές του δέρματος.
- Θύμιο, που αποτελεί μια θηλωματώδη και αγγειοβριθή αλλοίωση, ενώ εμφανίζεται κατά κύριο λόγο στα γεννητικά όργανα.
- Μυρμηκιά, καλοήγη υπερπλασία του δέρματος.

Για πολλούς αιώνες, τα κονδυλώματα θεωρούνταν εκδηλώσεις της σύφιλης ή της γονόρροιας, δύο παθήσεις που εμφανίζονταν εκείνα τα έτη με μεγάλη συχνότητα (Edwards et al, 2004). Κατά τα τέλη του 18^{ου} αιώνα, ο ιατρός Benjamin Bell διαχώρισε τα κονδυλώματα από τη σύφιλη.

Κατά το 19^ο αιώνα, ο ιατρός Domenico Rigoni Stern παρατήρησε πως πολλές γυναίκες που είχαν σεξουαλική επαφή με πολλούς διαφορετικούς συντρόφους εμφάνισαν κονδυλώματα. Ο ιατρός κατέληξε ύστερα από μελέτη στο συμπέρασμα πως η συχνή εναλλαγή στους συντρόφους επέφερε μεγαλύτερη επικινδυνότητα στις γυναίκες να μολυνθούν από κονδυλώματα σε σχέση με άλλες γυναίκες χωρίς σεξουαλικές επαφές ή με επαφές με ένα σταθερό σύντροφο (Bibbo & Wilbur 2015).

Στη συνέχεια, κατά το έτος 1879 ο Albert Neisser ανακάλυψε το γονόκοκκο, που αποτελεί τον αιτιολογικό παράγοντα της γονόρροιας, και διαχώρισε έτσι τα κονδυλώματα από τη γονόρροια. Εκείνη την περίοδο λοιπόν, μετά τη δήλωση του Neisser, οι ερευνητές άρχισαν να αναζητούν τον αιτιολογικό παράγοντα των κονδυλωμάτων (Karamanou et al, 2010).

Το 1907 αναφέρθηκε για πρώτη φορά το ενδεχόμενο η εμφάνιση των κονδυλωμάτων να ευθύνεται σε ιογενή παράγοντα. Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώθηκε εν τέλει το έτος 1935, όταν οι Peyton Rous και συνεργάτες απέδειξαν πως ο ιός HPV και μάλιστα ο υπότυπος αυτού που ονομάστηκε CRPV μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση καρκίνου του δέρματος σε κουνέλια (Javier & Butel 2008). Κατά το έτος 1949, ο James Ernest Ayre ήταν ο πρώτος που περιέγραψε τις τυπικές κυτταρομορφολογικές αλλοιώσεις που εμφανίζει η μόλυνση από τον ιό HPV και οι οποίες μέχρι και στη σημερινή εποχή θεωρούνται σημαντικές για την κλινική διάγνωση της λοίμωξης από τον ιό HPV.

Στηριζόμενος στις μελέτες του James Ernest Ayre και άλλων ερευνητών, κατά το έτος 1954 ο Έλληνας ιατρός και βιολόγος Γεώργιος Παπανικολάου απεικόνισε τις τυπικές κυτταρομορφολογικές αλλοιώσεις του ιού HPV στον *Άτλαντα της Αποφολιδωτικής Κυτταρολογίας*. Αργότερα, το 1974, ο Harald von Hausen επισήμανε πως η λοίμωξη από τον ιό HPV αποτελεί τον αιτιολογικό παράγοντα της εκδήλωσης των κονδυλωμάτων. Μάλιστα, περίπου δέκα χρόνια αργότερα απέδειξε την ύπαρξη δύο υποτύπων του ιού HPV (Javier & Butel 2008).

Έκτοτε οι έρευνες σχετικά με τον ιό HPV και τους διάφορους υποτύπους αυτού απέκτησαν μεγάλο ενδιαφέρον, ενώ κατά το έτος 2006 εμφανίστηκε και το πρώτο εμβόλιο έναντι του ιού HPV στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (Castle & Maza 2016).

1.2. Επιδημιολογικά δεδομένα

Το Κέντρο Ελέγχου των Λοιμώξεων ή αλλιώς *Centre of Disease Control* στις ΗΠΑ πραγματοποιεί ετήσιους ελέγχους σχετικά με τα ποσοστά λοίμωξης από τον ιό HPV σε όλη την έκταση των Ηνωμένων Πολιτειών. Τα αποτελέσματα των τελευταίων ετών υπολογίζουν κατά μέσο όρο 6,2 εκατομμύρια λοιμώξεις από τον ιό HPV στις ΗΠΑ, ενώ περίπου το 50% του ενήλικου πληθυσμού με ενεργή σεξουαλική δραστηριότητα στις Ηνωμένες Πολιτείες εμφανίζουν κονδυλώματα στα γεννητικά όργανα.

Επιπλέον, τα στοιχεία των ελέγχων υπολογίζουν ένα ποσοστό περίπου 15% του ενήλικου πληθυσμού στην Αμερική, δηλαδή 20 εκατομμύρια περίπου ανθρώπους, να εμφανίζει μόλυνση από ιό HPV στην πρωκτογεννητική περιοχή. Πρόσφατη μελέτη στις ΗΠΑ (Tota et al, 2011) που συμπεριέλαβε μόνο γυναίκες, δείγματος 1921 συμμετεχόντων, παρουσίασε ένα ποσοστό 26,8% λοίμωξης από τον ιό HPV, με το 44,8% αυτού να αποτελεί γυναίκες στην ηλικιακή κατηγορία μεταξύ των 20 με 24 ετών.

Οι λοιμώξεις από τον ιό HPV εμφανίζονται με εξίσου μεγάλη συχνότητα σε πολλές χώρες της Ευρώπης. Συγκεκριμένα, έχει υπολογιστεί πως οι 9 στις 10 γυναίκες μπορεί να έρθουν σε επαφή με τον ιό HPV τουλάχιστον μία φορά κατά τη συνολική διάρκεια της ζωής τους (Vaccarella et al, 2013). Ειδικότερα στην Ελλάδα, οι στατιστικές μελέτες εμφανίζουν ένα ποσοστό από 50% έως και 70% των Ελληνίδων γυναικών με θετική ένδειξη στην εμφάνιση του ιού HPV, μετά από εξέταση τραχηλικού επιχρίσματος ή αλλιώς με το τεστ Παπανικολάου.

Σε μελέτη που διεξήχθη σε ελληνικό νοσοκομείο στην Αθήνα, με δείγμα 1636 γυναικών σε ηλικία από 18 έως και 48 ετών, υπολογίστηκε ο επιπολασμός της λοίμωξης από ιό HPV σε ένα ποσοστό 75,4% στις γυναίκες που είχαν παθολογικά κυτταρολογικά ευρήματα και ένα ποσοστό 24,6% στις γυναίκες χωρίς παθολογικά κυτταρολογικά ευρήματα (). Παρόμοια μελέτη, με δείγμα 1296 γυναίκες που επισκέφτηκαν τα εξωτερικά ιατρεία από έξι γυναικολογικές κλινικές στη βόρεια Ελλάδα, εκτίμησαν τον επιπολασμό της λοίμωξης από τον ιό HPV σε ένα ποσοστό μόλις 2,5% (Tsikis et al, 2016).

Άλλη μελέτη, η οποία συμπεριέλαβε μετρήσεις από έντεκα χώρες της παγκόσμιας κλίμακας και συγκεκριμένα τη Νιγηρία, την Ινδία, την Ταϊλάνδη, το Βιετνάμ, την Αργεντινή, τη Χιλή, την Κολομβία, την Κορέα, την Ιταλία, την Ισπανία και την Ολλανδία, βρέθηκε ο επιπολασμός της λοίμωξης από τον ιό HPV με μέγιστη τιμή στη Νιγηρία, με ποσοστό 25,6%, και με ελάχιστη τιμή στην Ισπανία, με ένα ποσοστό 1,4% (Torre et al, 2016).

Είναι πλέον γνωστό πως υπάρχουν περίπου σαράντα τύποι του ιού HPV, οι οποίοι μπορούν να προσβάλουν άνδρες και γυναίκες, με συχνότερη εμφάνιση μόλυνσης στα γεννητικά όργανα. Ωστόσο, τα περισσότερα είδη του ιού HPV δεν εμφανίζουν συμπτώματα και ταυτόχρονα απομακρύνονται από τον ανθρώπινο οργανισμό μόνα τους, χωρίς ειδική θεραπεία ή άλλη τεχνική αντιμετώπισης.

Υπάρχουν όμως και ορισμένοι τύποι του ιού HPV που έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν καρκίνο στον τράχηλο της μήτρας, όταν πρόκειται για τις γυναίκες, ενώ σπανιότερα προκαλούν καρκίνο του πέους στο ανδρικό φύλο. Επίσης με ήπια συχνότητα προκαλούν καρκίνο στον πρωκτό, στον κόλπο, στο αιδοίο ή στην περιοχή του στοματοφάρυγγα. Οι μορφές και οι τύποι του ιού HPV θα αναλυθούν περαιτέρω σε επόμενη ενότητα.

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, λοιπόν, αποτελεί τον τρίτο πιο συχνό καρκίνο που εμφανίζεται στις γυναίκες και την τέταρτη στη σειρά αιτία θανάτου από γυναικολογικούς καρκίνους παγκοσμίως. Η επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας εμφανίζει σημαντικές διακυμάνσεις από χώρα σε χώρα στην παγκόσμια κλίμακα. Ωστόσο, υπολογίζεται πως σχεδόν 500 χιλιάδες γυναίκες ανά τον κόσμο παρουσιάζουν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας κάθε χρόνο, ενώ το 80% αυτών εκτιμάται πως κατοικούν σε αναπτυσσόμενα κράτη.

Επιπλέον, κάθε χρόνο στις ΗΠΑ υπολογίζεται πως περίπου 12.000 γυναίκες εμφανίζουν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, ενώ περίπου 4.000 γυναίκες οδηγούνται στο θάνατο από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας ετησίως. Σε παγκόσμιο επίπεδο οι θάνατοι από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας φτάνουν τους 270 χιλιάδες ετησίως (Vaidakis et al, 2017).

Παράλληλα, έχει παρατηρηθεί πως οι περισσότερες εμφανίσεις του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας προσεγγίζουν περιοχές στις οποίες δεν είναι εύκολα ή δεν είναι καθόλου διαθέσιμα τόσο η διεξαγωγή του ελέγχου του τραχηλικού επιχρίσματος, δηλαδή του τεστ Παπανικολάου, όσο και η εφαρμογή των ειδικών θεραπευτικών μεθόδων που απαιτεί η αντιμετώπιση του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας.

Μάλιστα, η πλειονότητα των εμφανίσεων του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας εντοπίζεται σε περιοχές της κεντρικής Αφρικής και της κεντρικής ή νότιας Αμερικής. Στις παραπάνω περιοχές η επίπτωση του καρκίνου μπορεί να ξεπεράσει ακόμη και τα 45 περιστατικά ανά 100 χιλιάδες γυναίκες ετησίως.

Στο Ηνωμένο Βασίλειο οι γυναίκες που οδηγούνται στο θάνατο από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας υπολογίζεται πως ξεπερνούν τις 890 περιπτώσεις ετησίως. Οι αντίστοιχοι υπολογισμοί στη Γαλλία φτάνουν τους 1.100 θανάτους γυναικών από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, ενώ στη Βραζιλία υπολογίζονται περίπου 8.286 θάνατοι γυναικών από την ίδια μορφή καρκίνου ετησίως. Ενδιαφέρον παρουσιάζει ο συνολικός αριθμός θανάτων των γυναικών από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας στην Κίνα, ο οποίος ξεπερνάει τις 25.560 περιπτώσεις κάθε χρόνο (Tristram & Fiander 2007).

Επιπροσθέτως, από τις μορφές του διηθητικού τραχηλικού καρκινώματος φαίνεται πως η πιο συχνή είναι τα πλακώδη καρκινώματα, τα οποία εμφανίζονται σε ένα ποσοστό 75-90% των περιπτώσεων. Έπειτα, ένα ποσοστό 15% με 20% αναφέρεται στα αδenoκαρκινώματα, τα οποία παρουσιάζουν σημαντική αύξηση κατά τα τελευταία έτη. Άλλες πιο σπάνιες μορφές αποτελούν τα αδenoπλακώδη καρκινώματα, τα νευροενδοκρινικά, το αδenoκαρκίνωμα ελάχιστης απόκλισης και το καρκίνωμα των μεσονεφρικών πόρων (Trucchi et al, 2020).

Σημαντικό είναι ακόμη να τονιστεί πως η επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας παρουσιάζει έντονες διακυμάνσεις στις χώρες της ευρωπαϊκής ζώνης, ενώ η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης αυτής της μορφής καρκίνου αφορά σε γυναίκες που διανύουν τη δεκαετία ανάμεσα στα 30 με 40 έτη της ζωής τους. Συγχρόνως, παρατηρούνται πολύ αυξημένα επίπεδα εμφανίσεων πρώιμων καρκινικών αλλοιώσεων στον τράχηλο της μήτρας, στον κόλπο και στο αιδοίο σε νεαρές γυναίκες που ανήκουν στην ηλικιακή κατηγορία των 19 με 27 χρόνων.

Επίσης, σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε διάφορα κράτη της Βαλτικής και της νότιας και ανατολικής Ευρώπης, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε περιοχές της Βουλγαρίας, της Ρουμανίας και της Λιθουανίας τα τελευταία πέντε έτη (Xenaki et al, 2020). Κατά την ίδια χρονική περίοδο εμφανίστηκαν αυξημένα επίπεδα θνησιμότητας από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σε περιοχές της Λιθουανίας, της Λετονίας, της Βουλγαρίας και της Ρουμανίας.

Παράλληλα, στην Εσθονία βρέθηκαν ποσοστά σε σταθερή συχνότητα εμφάνισης του εν λόγω καρκίνου κατά τα τελευταία πέντε έτη. Τα ευρήματα της μελέτης έδειξαν αυξημένα ποσοστά μόλυνσης από τον ιό HPV στις περισσότερες χώρες που μελετήθηκαν, ενώ υπεύθυνη για την αύξηση αυτή θεωρήθηκε η έλλειψη ή ανεπάρκεια των μέσων εκτέλεσης προσυμπτωματικού ελέγχου, που πραγματοποιείται για σκοπούς πρόληψης και έγκαιρης διάγνωσης της λοίμωξης από τον ιό HPV.

Από την άλλη μεριά, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας θεωρείται η κυριότερη αιτία θανάτου των γυναικών στην Ινδία. Συγκεκριμένα, υπολογίζεται πως περίπου 74,118 γυναίκες στην Ινδία οδηγούνται στο θάνατο από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας κάθε χρόνο. Μάλιστα, δύο συγκεκριμένοι υποτύποι του ιού HPV έχουν αναγνωριστεί ως υπεύθυνοι για την πρόκληση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, οι οποίοι θα αναλυθούν περαιτέρω σε επόμενη υποενότητα της εργασίας.

1.2.1. Επιδημιολογία του ιού HPV παγκοσμίως

Ο επιπολασμός της λοίμωξης από τον ιό HPV έχει ερευνηθεί ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια. Οι γνώσεις και οι εκτιμήσεις γύρω από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων έχει συμβάλει στην ενίσχυση των προληπτικών και προφυλακτικών δράσεων έναντι του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, των γεννητικών οργάνων, του πρωκτού, των καρκίνων κεφαλής και τραχήλου και άλλων μορφών καρκίνων.

Όσον αφορά τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που έχει βρεθεί πως ευθύνεται σχεδόν αποκλειστικά στον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων, οι έρευνες έχουν θέσει ορισμένες αυστηρές συστάσεις για τον περιορισμό και την εξάλειψη του ιού HPV, προκειμένου να ελεγχθούν και τα επίπεδα εμφάνισης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας αλλά και άλλων καρκίνων. Μάλιστα, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας θεωρείται ο τρίτος πιο συχνός καρκίνος που εμφανίζεται στο γυναικείο φύλο και ο έβδομος στη σειρά πιο συχνός καρκίνος στο σύνολο όλων των καρκίνων, με περισσότερες από 53 χιλιάδες νέα περιστατικά κάθε χρόνο (Machiels et al, 2020).

Ο επιπολασμός του ιού HPV στις γυναίκες που εμφανίζουν φυσιολογικά κυτταρολογικά ευρήματα υπολογίζεται πως είναι περίπου 11,7% σε παγκόσμιο επίπεδο. Η μεγαλύτερη επίπτωση φαίνεται σε περιοχές της Αφρικής με ποσοστό 24%, σε περιοχές της ανατολικής Ευρώπης με ποσοστό 21% και σε περιοχές της Λατινικής Αμερικής με ποσοστό 16% (Kidd et al, 2017).

Επίσης, έχει βρεθεί πως υπάρχει υψηλός επιπολασμός του ιού HPV σε γυναίκες ηλικίας από 15 έως και 19 ετών, ενώ η μεγαλύτερη επίπτωση φαίνεται στο 25ο έτος της ηλικίας τους. Παράλληλα, παρατηρείται πως τόσο στις αναπτυγμένες χώρες όσο και στις αναπτυσσόμενες η πιο αυξημένη επίπτωση του ιού είναι σε γυναίκες ηλικίας από 45 έως και 54 χρόνων.

Οι πιο συχνοί τύποι του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων που εμφανίζονται στις γυναίκες είναι ο τύπος 16, ενώ ακολουθούν οι τύποι 18, 31, 52 και 58. Συγκεκριμένα, ο τύπος 16 του ιού HPV είναι ο πιο συχνά εμφανιζόμενος τύπος σε παγκόσμιο επίπεδο, με εξαίρεση ορισμένες περιοχές της ανατολικής Αφρικής και της Ιαπωνίας όπου εντοπίζεται συχνότερα ο τύπος 52.

Στις αναπτυσσόμενες χώρες του κόσμου, όπως είναι οι Σκανδιναβικές χώρες, παρατηρείται πως η λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων είναι αρκετά αυξημένη. Για παράδειγμα, σε μελέτη που διεξήχθη πρόσφατα στη Σουηδία με δείγμα 540 γυναικών, βρέθηκε ο επιπολασμός της λοίμωξης από τον ιό HPV σε ένα ποσοστό 20,3%, ενώ οι νέες λοιμώξεις ήταν περίπου στο 18%. Το 7% οφειλόταν σε τύπους του ιού που θεωρούνται υψηλού κινδύνου για εμφάνιση καρκίνων, με κυριότερο τον τύπο 16 και στη συνέχεια τους τύπους 31, 18, 33, 35, 39, 56, 58, 59 και 66 (Li et al, 2020).

Μελέτες στην κεντρική Ευρώπη σημειώνουν παρόμοια αποτελέσματα. Για παράδειγμα, μελέτη που διεξήχθη στην Αυστρία με 554 συμμετέχοντες, έδειξε επιπολασμό της λοίμωξης από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων σε ένα ποσοστό 21%. Ο τύπος 16 του ιού ήταν ο πιο συχνός σε ένα ποσοστό 6,5%, ενώ ακολούθησαν οι τύποι 33 και 31 με ποσοστά γύρω στο 3-3,5%. Οι ερευνητές ανέφεραν πως η νεαρή ηλικία, το κάπνισμα και οι συχνές εναλλαγές ερωτικών συντρόφων αποτέλεσαν βασικούς παράγοντες στην εμφάνιση λοίμωξης από ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Hakenberget al, 2015).

Μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Γερμανία με δείγμα 1700 γυναίκες έδειξε πως ο επιπολασμός της λοίμωξης από ιό HPV ήταν 22,3% στο συνολικό δείγμα. Για τις ηλικίες των 20 με 22 ετών βρέθηκε σε ποσοστό 28,3%. Οι υπεύθυνοι τύποι του ιού HPV ήταν με σειρά από τον πιο συχνά εμφανιζόμενο οι τύποι 16, 42, 51 και 53 (Goon et al, 2009).

Στην Ισπανία και την Ιταλία φαίνεται πως ο επιπολασμός της λοίμωξης από τον ιό HPV είναι πιο χαμηλός από μελέτες που έχουν διεξαχθεί τα τελευταία χρόνια. Αντίθετα, στην Κύπρο ο επιπολασμός είναι αρκετά αυξημένος. Μάλιστα, σε πρόσφατη μελέτη με μεγάλο δείγμα βρέθηκε επιπολασμός σε ένα ποσοστό 73% περίπου, με παραπάνω από το 50% να αφορά σε τύπους του ιού που θεωρούνται υψηλού κινδύνου εμφάνισης καρκίνων (Hartwig et al, 2015).

Επομένως, τα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων σε παγκόσμια κλίμακα παρουσιάζουν σημαντικές διακυμάνσεις από χώρα σε χώρα και από περιοχή σε περιοχή. Ωστόσο, στις περισσότερες χώρες ανά τον κόσμο ο επιπολασμός της λοίμωξης από ιό HPV είναι αρκετά αυξημένος ακόμη και σήμερα.

1.2.2. Επιδημιολογία του ιού HPV στην Ελλάδα

Στον ελλαδικό χώρο η επίπτωση της λοίμωξης από HPV ιό είναι αρκετά υψηλή και υπολογίζεται πως έχει συνεχώς αυξανόμενη πορεία τα τελευταία χρόνια. Μάλιστα, έπειτα από μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί στην Ελλάδα, στις γυναίκες ο επιπολασμός του ιού HPV φαίνεται πως είναι πιο υψηλός στις ηλικίες μεταξύ των 20 με 29 ετών, ενώ η αμέσως επόμενη ηλικιακή ομάδα υψηλού κινδύνου είναι μεταξύ των 50 με 59 ετών (Kingma et al, 2010).

Εκτιμάται πως περίπου το 6% των γυναικών στην Ελλάδα προσβάλλονται από κάποιον τύπο του ιού HPV που είναι υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνων. Οι πιο συχνοί τύποι που εμφανίζονται σε δείγματα γυναικών από τον ελλαδικό χώρο είναι αρχικά ο τύπος 16 και έπειτα ακολουθούν οι τύποι 31, 35, 53, 18, 51, 56, 58, 52, 39, 66, 45, 33, 59 και 68 με σειρά από την πιο υψηλή συχνότητα προς την πιο χαμηλή. Μάλιστα, ο τύπος 16 του ιού HPV εντοπίζεται σχεδόν στο 25% των γυναικών που βρίσκονται θετικές στον ιό ετησίως (Karamanou et al, 2010).

Σε πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Θεσσαλονίκη, με συμμετέχοντες 1.300 γυναίκες που επισκέφτηκαν εξωτερικά γυναικολογικά ιατρεία σε περιοχές της βόρειας Ελλάδας, βρέθηκε επιπολασμός της λοίμωξης από ιό HPV σε ένα ποσοστό 2,5%. Το ποσοστό αυτό ήταν αρκετά χαμηλό και για το λόγο αυτό δε θεωρήθηκε αξιόπιστο (Castle & Maza, 2015).

Άλλη μελέτη που διεξήχθη σε διάφορες περιοχές της Ελλάδας με δείγμα γυναικών με καρκίνο στον τράχηλο της μήτρας, έδειξε πως ένα ποσοστό 56% των γυναικών είχε προσβληθεί από τον τύπο 16 του ιού HPV, ένα ποσοστό 23% είχε προσβληθεί από τον τύπο 18 και ένα ποσοστό περίπου 6% είχε προσβληθεί από τον τύπο 31 του ιού HPV. Ο επιπολασμός του ιού βρέθηκε πιο υψηλός σε γυναίκες που βρίσκονταν στην αναπαραγωγική ηλικία (Jelastopulu et al, 2013).

Παρόμοια μελέτη που πραγματοποιήθηκε με συμμετέχοντες γυναίκες από διάφορες περιοχές της Ελλάδας, ανέδειξε ένα ποσοστό 22,7% λοίμωξης από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων στο συνολικό δείγμα, με το 60% αυτού να αφορά σε ηλικίες από 21 έως και 30 ετών. Το 17,3% αφορούσε το ποσοστό των γυναικών που διαγνώστηκε για πρώτη φορά με λοίμωξη από ιό HPV. Το 14,2% από τα περιστατικά γυναικών που βρέθηκαν θετικά σε λοίμωξη HPV έδειξαν προσβολή από κάποιον τύπο του ιού που θεωρείται υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου.

Ο τύπος 16 του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων ήταν ο πιο συχνά εμφανιζόμενος στα θετικά περιστατικά, ενώ ακολούθησαν οι τύποι 53 και 18. Η έρευνα παρουσίασε ισχυρές συσχετίσεις ανάμεσα στην εναλλαγή πολλών διαφορετικών ερωτικών συντρόφων, στην κατανάλωση οινοπνεύματος, στη νεαρή ηλικία και το χαμηλό οικογενειακό εισόδημα με την αυξημένη εμφάνιση λοίμωξης από ιό HPV (Kato et al, 2019).

Πρόσφατη μελέτη με 1636 συμμετέχοντες που ήταν γυναίκες από διάφορες περιοχές της Αθήνας, έδειξε επιπολασμό της λοίμωξης HPV σε ένα ποσοστό 74,5% σε γυναίκες με παθολογικά ευρήματα και ένα ποσοστό 24,6% σε γυναίκες χωρίς παθολογικά κυτταρολογικά ευρήματα. Το 89,3% των παθολογικών ευρημάτων αφορούσε σε τραχηλικές αλλοιώσεις, ενώ το 47,3% ήταν καρκίνοι του τραχήλου της μήτρας. Οι τύποι του ιού HPV που εμφανίστηκαν συχνότερα ήταν ο τύπος 11, ο 18, ο 16 και έπειτα οι 31 και 33 που εντοπίστηκαν σε μικρότερα ποσοστά. Βρέθηκε επίσης ένα ποσοστό 2,3% που αφορούσε σε καρκίνους κεφαλής και τραχήλου.

Συνοψίζοντας, στην Ελλάδα φαίνεται πως η λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων είναι αρκετά αυξημένη, ιδίως τα τελευταία χρόνια, παρά τις συστάσεις του Υπουργείου Υγείας και άλλων αρμόδιων φορέων για τα μέτρα πρόληψης και προφύλαξης έναντι του ιού. Ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης της λοίμωξης από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων αλλά και οι υπεύθυνοι τύποι του ιού παρουσιάζουν διακυμάνσεις από περιοχή σε περιοχή στον ελλαδικό χώρο

1.3. Δομή και υπότυποι του ιού HPV

Η οικογένεια των τύπων του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων αποτελείται από μικρούς DNA ιούς με δίκλωνο κυκλικό γονιδίωμα, το οποίο περιβάλλεται από καψίδιο πρωτεϊνών. Εμφανίζονται παραπάνω από 200 διαφορετικοί τύποι ιού HPV που έχουν αναγνωρισθεί και λάβει έναν αριθμό για να ξεχωρίζουν από τους υπόλοιπους, ενώ ακόμη και σήμερα συνεχίζουν να παρουσιάζονται νέοι υπότυποι του ιού (Kato et al, 2019).

Κάθε νέος υπότυπος που διαφέρει από τους ήδη υπάρχοντες αναγνωρισμένους κατά 10% τουλάχιστον στις ακολουθίες των νουκλεοτιδίων του γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη που καλείται L1, πρέπει να ταυτοποιηθεί και να λάβει έναν αριθμό ώστε να προστεθεί στη λίστα των υποτύπων του ιού HPV.

Οι διάφοροι υποτύποι του ιού ταξινομούνται σε πέντε βασικά γένη, που είναι Alpha, Beta, Gamma, Mu και Nu, ενώ οι σημαντικότεροι και πιο συχνά εμφανιζόμενοι τύποι να ανήκουν στα γένη Alpha και Beta.

1.4. Ο κύκλος ζωής του ιού

Για να εξελιχθεί ομαλά και αποτελεσματικά η πορεία της ζωής ενός ιού HPV θα πρέπει να αποφύγει κάθε αμυντικό μηχανισμό του ανθρώπου –ξενιστή. Σε αυτή τη διαδικασία βοηθάει ο κύκλος αναπαραγωγής του ιού HPV, ο οποίος αποτελεί ένα σπουδαίο μηχανισμό που καθυστερεί την ανοσοαπόκριση του ξενιστή στη λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων.

Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων είναι πλήρως εξειδικευμένος ως προς το είδος και ως προς τον ιστό που θα μολύνει. Ο ιός HPV μολύνει και αντιγράφεται αποκλειστικά σε ένα εντελώς διαφοροποιημένο πλακώδες επιθήλιο. Ο κύκλος ζωής του ιού HPV είναι περίπλοκος και αυτό του δίνει τη δυνατότητα να διατηρεί μεγαλύτερη διάρκεια ζωής στο εσωτερικό του ξενιστή και κατ' επέκταση πιο μακρά διάρκεια μόλυνσης (Trucchi et al, 2020).

Αρχικά, ο ιός HPV προκαλεί μικροτραυματισμούς για να αποδυναμώσει τον επιθηλιακό φραγμό και με αυτόν τον τρόπο καταφέρνει να μολύνει τα κερατινοκύτταρα της βασικής στιβάδας του επιθηλίου. Τα κερατινοκύτταρα φαίνεται πως αναγνωρίζουν το φαινότυπο των βλαστικών κυττάρων κατά τη διαδικασία του τραυματισμού. Στα πολλαπλασιαζόμενα μέρη του επιθηλίου διατηρείται το στάδιο συντήρησης του πλασμιδίου, κατά το οποίο δημιουργείται αντίγραφο του ιού μαζί με το κύτταρο.

Επομένως, στα θυγατρικά κύτταρα της βασικής στιβάδας του ξενιστή υπάρχουν πλέον ορισμένα αντίγραφα με το γονιδίωμα του ιού HPV. Ειδικότερα για τους τύπους του ιού HPV που συνδέονται με την πρόκληση καρκίνου, είναι ιδιαίτερα σημαντική η φάση που περιγράφηκε προηγουμένως. Το γονιδίωμα των τύπων αυτών εμφανίζεται αρχικά σε ένα μικρό αριθμό μετά τη διαδικασία της αντιγραφής. Όταν το κύτταρο –ξενιστής παύσει να διαιρείται και αρχίσει η διαδικασία της διαφοροποίησης σε ένα ώριμο πλέον κερατινοκύτταρο, τότε αποστέλλεται το σήμα στον ιό HPV να ενεργοποιηθούν τα γονίδιά του και να αυξηθούν τα αντίγραφα του κατά χιλιάδες (Kato et al, 2019).

Κατά την αρχική κακοήθεια, χάνεται ο έλεγχος της έκφρασης των ογκογόνων γονιδίων, με αποτέλεσμα να απορρυθμίζεται η γονιδιακή έκφραση στο κύτταρο. Στο επιθήλιο συνεχίζουν να εκφράζονται όλα τα γονίδια του ιού HPV, ενώ μερικά χιλιάδες γονιδιώματα του ιού βρίσκονται κλεισμένα μέσα σε καψίδια. Αυτά αποβάλλονται από το κύτταρο ως μολυσματικά σωματίδια του ιού, τα οποία καλούνται *virions* ή βίρια.

Συνήθως, από την αρχική φάση της μόλυνσης μέχρι την ανάπτυξη του μολυσματικού ιού χρειάζεται να περάσει ένα χρονικό διάστημα τριών τουλάχιστον εβδομάδων. Αυτό δείχνει πως ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων ακολουθεί ένα μακροχρόνιο μολυσματικό κύκλο, που δεν οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο.

Για να παραμείνει ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων στον οργανισμό –ξενιστή πρέπει να μολυνθούν τα κύτταρα της βασικής στιβάδας, ώστε να επιδεικνύουν τα στοιχεία των βλαστικών κυττάρων και να συντηρούν την ικανότητα του πολλαπλασιασμού του ιού HPV. Η παραπάνω διαδικασία είναι πιο σπάνια στους τύπους του ιού που είναι χαμηλότερου κινδύνου εμφάνισης της λοίμωξης HPV.

1.5. Κλινική εξέλιξη της λοίμωξης HPV και καρκινογένεση

Ανάμεσα στα έτη 1974 και 1976, οι μελετητές είχαν αρχίσει να υποθέτουν και να διερευνούν τον ενδεχόμενο ρόλο του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων στην εμφάνιση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Συγκεκριμένα, το έτος 1976 οι Meisels και Fortin δημοσίευσαν δύο μελέτες από τις οποίες υπογράμμισαν το συμπέρασμα πως η εμφάνιση αλλοιώσεων και καρκινικών δειγμάτων στον τράχηλο της μήτρας σχετίζεται με την ύπαρξη του ιού HPV.

Οι ερευνητές ανέφεραν πως μπορούν να διαχωριστούν οι καρκινικές βλάβες σε καλοήθειες και σοβαρές, ενώ παρατήρησαν πως οι σοβαρές βλάβες που εμφάνιζαν ταυτόχρονα λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων κατέληξαν σε ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Έκτοτε άρχισαν να ταυτοποιούνται και να ταξινομούνται οι διάφοροι τύποι του ιού HPV και να προκύπτουν συσχετίσεις ανάμεσα σε ορισμένους τύπους με την αυξημένη εμφάνιση καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας.

Η γενετική ετερογένεια μεταξύ των διαφόρων τύπων της οικογένειας των HPV ιών αλλά και η κλινική μελέτη αυτών από πολλαπλά δείγματα άρχισε να ξεκαθαρίζει το τοπίο. Σύντομα βρέθηκαν ορισμένοι τύποι του ιού που σχετίστηκαν με την εμφάνιση καρκίνου στα γεννητικά όργανα αλλά και στο λάρυγγα (Kato et al, 2019).

Αργότερα, συνδέθηκαν ορισμένοι τύποι του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων με καρκίνους στον πρωκτό ή σε εξωτερικές και εσωτερικές περιοχές των γεννητικών οργάνων τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες. Οι πρώτοι τύποι που απομονώθηκαν από βιοψίες καρκινικών δειγμάτων από τον τράχηλο της μήτρας ήταν ο τύπος 16 και ο τύπος 18, οι οποίοι κλωνοποιήθηκαν το έτος 1983 και το έτος 1984 αντίστοιχα, θέτοντας τη βάση για περαιτέρω μελέτες (Trucchi et al, 2020).

Τα επόμενα τέσσερα χρόνια οι ερευνητές ασχολούνταν έντονα με το εν λόγω ζήτημα, ενώ είχαν ήδη περιγράψει τις βασικές λεπτομέρειες σχετικά με το ρόλο του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων στην εμφάνιση και ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Μάλιστα, οι πρώτες κιάλας μελέτες σχετικά με την καρκινογένεση στον τράχηλο της μήτρας, έδειξαν υψηλά επίπεδα λοίμωξης σε νεαρές γυναίκες και ταυτόχρονα αρκετά πιο χαμηλά ποσοστά μόλυνσης σε πιο ώριμες γυναίκες.

Κατά την επόμενη εικοσαετία οι έρευνες συνεχίστηκαν και έδωσαν νέα δεδομένα, αφού κινήθηκαν προς τη διερεύνηση και την κατανόηση της λειτουργίας των γονιδίων των τύπων του ιού HPV που σχετίζεται με την εμφάνιση και ανάπτυξη όγκων. Με την πάροδο των ετών επιβεβαιώθηκε η άποψη πως ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι οι διάφοροι τύποι του ιού HPV που καλούνται ως υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνων. Η διαπίστωση αυτή οδήγησε σε πολλές άλλες μελέτες που προσπαθούσαν να επιβεβαιώσουν την άποψη αυτή και φυσικά με την πάροδο των ετών την ενίσχυαν όλο και περισσότερο.

Σχετικά με το μηχανισμό καρκινογένεσης, η πιθανότητα πρόκλησης καρκίνου από τους διάφορους τύπους του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων φαίνεται πως εξαρτάται άμεσα από την ικανότητά τους να οδηγούν σε εμμένουσα λοίμωξη και να ρυθμίζουν αποτελεσματικά και επιτυχώς την έκφραση των γονιδίων τους που ευθύνονται για την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό καρκινικών κυττάρων.

Η λοίμωξη του ιού HPV ξεκινάει αρχικά με μικροτραυματισμούς του δέρματος ή του βλεννογόνου, που επιτρέπουν στον ιό να διαπεράσει το δερματικό φραγμό και να μολύνει τα κύτταρα της βασικής στιβάδας του επιθηλίου, στην περιοχή εκείνη που αποτελεί το μοναδικό σημείο όπου τα κύτταρα του δέρματος πολλαπλασιάζονται συνεχώς. Το επιθήλιο σε περιοχές όπως είναι ο πρωκτός και ο τράχηλος της μήτρας ή ο κόλπος είναι πιο ευάλωτο και ευπαθές στη μόλυνση από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων.

Στη συνέχεια, για να αναπαραχθεί και να πολλαπλασιαστεί επιτυχώς ο ιός HPV, πρέπει να εκμεταλλευτεί τις συνήθειες και τις δυνατότητες των κυττάρων που έχει μολύνει αρχικά. Για αυτό το λόγο, ο ιός παραμένει ανενεργός και σε έναν μικρό αριθμό αντιγράφων για ένα διάστημα, αναμένοντας τη στιγμή που το μολυσμένο κύτταρο θα αρχίσει να ωριμάζει και να διαφοροποιείται. Τότε, ο ιός δίνει εντολή και ξεκινάει άμεσα ο πολλαπλασιασμός του γονιδιώματός του, ενώ ταυτόχρονα δημιουργεί έναν αρκετά αυξημένο αριθμό αντιγράφων των πρωτεϊνών που διαθέτει στο καψίδιό του, δηλαδή των πρωτεϊνών L1 και L2.

Όταν τα νέα κύτταρα που έχουν προσβληθεί από τον ιό φτάσουν στην ανώτερη στιβάδα, τότε στο κυτταρόπλασμά τους συντίθενται καινούρια σωματίδια του ιού που απελευθερώνονται στη συνέχεια στο γύρω περιβάλλον και μολύνουν ξανά τα νέα βασικά κύτταρα. Αυτός είναι ουσιαστικά ο κύκλος ζωής του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων και είναι έτσι σχεδιασμένος ώστε να εξυπηρετεί τις ανάγκες του και να διατηρεί για όσο το δυνατόν περισσότερο χρονικό διάστημα τη μόλυνση των κυττάρων του ξενιστή.

Επίσης, οι βασικότερες καλοήθειες ασθένειες που προκαλεί η οικογένεια των ιών των ανθρωπίνων θηλωμάτων περιλαμβάνουν αλλοιώσεις, όπως είναι το κερατοακάνθωμα, τα οξυτενή κονδυλώματα και η ακτινική κεράτωση. Από την άλλη μεριά, οι κακοήθειες που μπορεί να προκαλέσουν οι διάφοροι τύποι του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων είναι κατά κύριο λόγο ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, το καρκίνωμα του πρωκτού, ο καρκίνος του ανδρικού μορίου και τα καρκινώματα του φάρυγγα και των γύρω περιοχών.

Όσον αφορά στον καρκίνο του ρινοφάρυγγα, φαίνεται πως η λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων σχετίζεται άμεσα με την εμφάνισή του. Ο ρινοφάρυγγας αποτελεί ένα τμήμα της ευρύτερης ανατομικής περιοχής των ανώτερων αεροφόρων οδών. Στην περιοχή του ρινοφάρυγγα παρατηρείται πως κάθε χρόνο πραγματοποιούνται διαγνώσεις σε έναν αριθμό που φτάνει τις 65 χιλιάδες νέα περιστατικά καρκινώματος του ρινοφάρυγγα (Kato et al, 2019).

Επίσης, οι ετήσιες καταγραφές δηλώνουν περίπου 300 χιλιάδες θανάτους ετησίως από καρκίνωμα του ρινοφάρυγγα σε παγκόσμιο επίπεδο. Μάλιστα, οι καρκίνοι στο ρινοφάρυγγα θεωρούνται η έκτη αιτία θανάτου από καρκίνο στο σύνολο των καρκίνων σε παγκόσμιο επίπεδο. Επίσης, το 90% σχεδόν από αυτά τα περιστατικά αφορά σε πλακώδεις τύπους.

Τα πλακώδη καρκινώματα των ανωτέρων αεροφόρων οδών διαχωρίζονται στα καρκινώματα του λάρυγγα, της στοματικής κοιλότητας, του φάρυγγα και του υποφάρυγγα, καθώς και του ρινοφάρυγγα. Ο διαχωρισμός αυτός εξυπηρετεί κατά κύριο λόγο επειδή βοηθάει τους μελετητές να διερευνήσουν ξεχωριστά τις περιπτώσεις καρκίνου ανά περιοχή και να συγκρίνουν τα αποτελέσματα μεταξύ τους, με σκοπό να εντοπίσουν ορισμένες αιτίες ή παράγοντες που ευθύνονται για την αύξηση ή τη μείωση αντίστοιχα στα επίπεδα εμφάνισης των διαφόρων καρκίνων που αναφέρθηκαν (Castle & Maza, 2015).

Μετά από μια σειρά μελετών έχουν βρεθεί ορισμένοι παράγοντες που σχετίζονται με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πλακωδών καρκινωμάτων στις περιοχές των ανώτερων αεροφόρων οδών, με τους βασικότερους να είναι το κάπνισμα, η κατανάλωση οινοπνεύματος, η λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων, η συνεχής έκθεση σε ακτινοβολία, ορισμένες χρόνιες λοιμώξεις, η μακρά ανοσοκαταστολή, η κακή υγιεινή της στοματικής κοιλότητας, οι ανθυγιεινές διατροφικές συνήθειες και η κληρονομική προδιάθεση.

1.6. Μετάδοση του ιού HPV

Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων μεταδίδεται με άμεση επαφή του με ενδεχόμενες δερματικές βλάβες ή αλλοιώσεις στο βλεννογόνο, ενώ σπανιότερα μπορεί να μεταδοθεί μέσω της επαφής με τα κολπικά υγρά ή το σπέρμα. Ωστόσο, φαίνεται πως η απλή μεταφορά του ιού HPV από άνθρωπο σε άνθρωπο έχει ελάχιστες πιθανότητες να οδηγήσει σε λοίμωξη. Αντίθετα, με την τριβή και την πρόκληση μικροτραυματισμών δίνεται η δυνατότητα στον ιό να εισχωρήσει στο επιθήλιο (Castle & Maza, 2015).

Για το λόγο αυτό, η σεξουαλική επαφή, είτε είναι κολπική είτε είναι πρωκτική επαφή, αποτελεί ίσως τον πιο εύκολο τρόπο να μεταδοθεί ο ιός HPV. Επιπλέον, άλλες μορφές σεξουαλικής επαφής, όπως είναι η τριβή των γεννητικών οργάνων με το χέρι ή και μεταξύ τους ή η μορφή της στοματο-γεννητικής επαφής, μπορεί να προκαλέσουν λοίμωξη HPV όταν υπάρχουν αμυχές στο επιθήλιο ή όταν το ανοσοποιητικό σύστημα είναι εξασθενημένο. Αυτοί βέβαια θεωρούνται πιο σπάνιοι τρόποι να μεταδοθεί ο ιός HPV.

Η μετάδοση του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων μπορεί να μειωθεί και να περιοριστεί με τη χρήση προφυλακτικού κατά τη διάρκεια της κολπικής ή πρωκτικής επαφής, με την αποφυγή έντονης τριβής μεταξύ των γεννητικών οργάνων ή της τριβής με μολυσμένα δάκτυλα ή αντικείμενα. Η χρήση του προφυλακτικού δεν μπορεί φυσικά να εγγυηθεί πλήρη προστασία από τον ιό, εφόσον κατά τη διαδικασία της σεξουαλικής επαφής μπορεί να σπάσει ή να τρυπήσει, με αποτέλεσμα να αφήνει ορισμένα μέρη των γεννητικών οργάνων ακάλυπτα και ευάλωτα στη λοίμωξη μέσω της τριβής.

Υπάρχουν ακόμη ορισμένοι πιθανοί τρόποι μετάδοσης του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων, που είναι όμως αρκετά σπάνιοι. Για παράδειγμα, υπάρχει πιθανότητα μόλυνσης μέσω της κοινής χρήσης κάποιας μολυσμένης πετσέτας. Η μετάδοση του ιού HPV μέσω της χρήσης μιας μολυσμένης λεκάνης, της χρήσης πισίνας ή μπανιέρας όπου είναι ενεργός ο ιός, καθώς και της επαφής με μολυσμένα πόμολα, χειρολαβές, βρύσες ή άλλα αντικείμενα κοινής χρήσης μπορεί να συμβεί, ωστόσο είναι τόσο σπάνια έως και μηδαμινή (Cheng et al, 2020).

1.7. Επίπτωση της HPV λοίμωξης

Η λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων αποτελεί ένα από τα πιο συχνά σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα από παλιότερα και ακόμη και σήμερα. Έχει μάλιστα εκτιμηθεί πως τουλάχιστον οι τρεις στους τέσσερις ενεργούς σεξουαλικά άνδρες ή γυναίκες κινδυνεύουν να μολυνθούν από κάποιον τύπο του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Η πλειονότητα αυτών των ατόμων δε θα εμφανίσει κανένα σύμπτωμα, ενώ η θεραπεία από τη λοίμωξη από τον ιό HPV θα πραγματοποιηθεί αυτόματα μέσα σε λίγους μήνες ή και δύο χρόνια, όπως έχει βρεθεί πως συνηθίζεται να συμβαίνει (Kato et al, 2019).

Οι αυξημένες πιθανότητες προσβολής από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων σε συνδυασμό με την ικανότητα του ιού να οδηγεί σε ανάπτυξη καρκίνων σε ορισμένα άτομα έχει κινήσει το ενδιαφέρον πολλών μελετητών να ασχοληθούν με το εν λόγω ζήτημα και να υπολογίσουν την επίπτωση της λοίμωξης από ιό HPV τόσο στην Ελλάδα όσο και σε πολλές άλλες χώρες ανά τον κόσμο. Σε παγκόσμιο επίπεδο μάλιστα εκτιμάται πως το 10% περίπου των γυναικών με φυσιολογικά κυτταρολογικά ευρήματα μπορεί να εμφανίσει τουλάχιστον έναν τύπο του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων, χωρίς αυτός να δίνει συμπτώματα και χωρίς να αποτελεί κίνδυνο για την ανάπτυξη κάποιου είδους καρκίνου.

Τα παραπάνω στοιχεία αναφέρουν πως υπάρχει μια μικρή διακύμανση στο ποσοστό αυτό στα διάφορα κράτη ανά τον κόσμο. Οι υψηλότερες επιπτώσεις βέβαια σημειώνονται σε περιοχές της νότιας Αμερικής και της Αφρικής, ενώ στις περισσότερες χώρες της Ευρώπης, της Ασίας και της βόρειας Αμερικής παρουσιάζεται αρκετά χαμηλή επίπτωση της λοίμωξης από ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων.

Πέρα από τις διακυμάνσεις που οφείλονται στη γεωγραφική κατανομή των χωρών, εντοπίζεται επίσης διαφορετική επίπτωση ανάλογα με τις ηλικιακές ομάδες των ατόμων. Συγκεκριμένα, η λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων είναι πολύ πιο συχνή σε νεαρές γυναίκες, που βρίσκονται στην εφηβεία ή είναι λίγο μεγαλύτερες έως και 25 ετών συνήθως. Η αυξημένη επίπτωση σε αυτές τις ηλικιακές κατηγορίες φαίνεται πως οφείλεται στη σεξουαλική συμπεριφορά των γυναικών και κυρίως στη συχνή εναλλαγή πολλών διαφορετικών ερωτικών συντρόφων.

Ωστόσο, σε περιοχές της Ευρώπης, της Αμερικής και της Αφρικής εντοπίζονται επίσης αυξημένα ποσοστά, σε μικρότερο βέβαια βαθμό, σε γυναίκες άνω των 45 ετών και συνήθως μέχρι τα 55 έτη, που εμφανίζουν πολλές περιπτώσεις λοιμώξεων από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων χωρίς να έχει ακόμη βρεθεί η ακριβής αιτία της αυξημένης αυτής τάσης.

Διακυμάνσεις εμφανίζονται επίσης στους τύπους του ιού HPV που κυκλοφορούν και ανιχνεύονται έπειτα από φυσιολογικές κυτταρολογικές εξετάσεις. Ο πιο συχνά εμφανιζόμενος τύπος του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων είναι ο τύπος 16 σε ένα ποσοστό που ξεπερνάει συνήθως το 32% σε παγκόσμιο επίπεδο. Ακολουθούν οι τύποι 18 με ένα ποσοστό περίπου 1,4%, ο τύπος 52 με ένα ποσοστό περίπου 0,9%, ο τύπος 31 με ένα ποσοστό σχεδόν 0,8% και ο τύπος 58 με ένα ποσοστό 0,7% (). Όσον αφορά σε εξετάσεις με παθολογικά κυτταρολογικά ευρήματα, η πιθανότητα ανίχνευσης λοίμωξης από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων αυξάνεται ανάλογα με την αύξηση της σοβαρότητας της ασθένειας. Ο τύπος 16 φαίνεται πως είναι πάλι ο πιο συχνά εμφανιζόμενος τύπος του ιού HPV, ενώ ακολουθούν οι τύποι 18 και 45.

Η λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων είναι επίσης συχνή και στους σεξουαλικά ενεργούς άνδρες. Ωστόσο, η επίπτωση της λοίμωξης στους άνδρες δεν είναι το ίδιο ακριβής όσο στις γυναίκες και εμφανίζει ισχυρές διακυμάνσεις στις μελέτες που έχουν διεξαχθεί με την πάροδο των ετών. Οι πιθανοί λόγοι που ευθύνονται για τη διακύμανση αυτή είναι οι γεωγραφικές διαφορές του πληθυσμού των μελετών, οι διαφορετικές ανατομικές περιοχές που μελετώνται αλλά και οι μέθοδοι με τις οποίες λαμβάνεται και ανιχνεύεται ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων στις προϋπάρχουσες μελέτες.

Βέβαια, έχει υπολογιστεί πως η επίπτωση της λοίμωξης από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων είναι μεγαλύτερη στους άνδρες από ότι στις γυναίκες, ενώ η εμμένουσα λοίμωξη είναι πολύ πιο σπάνια στους άντρες. Επιπλέον, η επίπτωση στο ανδρικό φύλο φαίνεται πως είναι σχετικά σταθερή με την πάροδο των ετών, σε αντίθεση με τα ευρήματα των γυναικών που έχουν μεγάλες διακυμάνσεις ανά ηλικιακή κατηγορία.

Επίσης, λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων εντοπίζεται στο 85% των ανδρών με καρκίνο του πρωκτού, στα μισά τουλάχιστον καρκινώματα του πέους αλλά και στο 30 με 70% των καρκινωμάτων του ρινοφάρυγγα. Παράλληλα, τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες που εμφανίζουν οξυτενή κονδυλώματα, οι πιο συχνά εμφανιζόμενοι τύποι του ιού είναι ο τύπος 6 και ο τύπος 11 (Bruni et al, 2010).

Στην Ελλάδα, τα δεδομένα σχετικά με την επίπτωση της λοίμωξης από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων είναι πολύ περιορισμένα και εστιάζουν κατά κύριο λόγο στην επίπτωση στις γυναίκες. Ωστόσο, τα επίπεδα επίπτωσης της λοίμωξης από ιό HPV φαίνεται πως αυξάνονται συνεχώς τα τελευταία χρόνια, τόσο στην Ελλάδα όσο και σε άλλες χώρες ανά τον κόσμο, με κυριότερα θύματα τις νεαρές γυναίκες και εκείνες που εναλλάσσουν συχνά ερωτικούς συντρόφους.

Κεφάλαιο 2. Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου

2.1. Επιδημιολογικά δεδομένα

Η ετήσια επίπτωση των καρκίνων κεφαλής και τραχήλου είναι περίπου 550 χιλιάδες νέες περιπτώσεις σε παγκόσμιο επίπεδο, ενώ οι θάνατοι ετησίως από καρκίνο κεφαλής και τραχήλου φτάνουν τους 300 χιλιάδες παγκοσμίως. Ο καρκίνος κεφαλής και τραχήλου αποτελεί το 5% περίπου του συνόλου των καρκίνων παγκοσμίως και φαίνεται πως ευθύνεται για το 3% περίπου των συνολικών θανάτων από καρκίνο στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (Cheng et al, 2020).

Στην Ελλάδα, σημειώνονται παραπάνω από χίλια περιστατικά καρκίνου κεφαλής και τραχήλου κάθε χρόνο. Τα περιστατικά αυτά των καρκίνων κεφαλής και τραχήλου αφορούν και στα δύο φύλα. Η ετήσια θνησιμότητα από καρκίνους κεφαλής και τραχήλου στον ελλαδικό χώρο υπολογίζεται πως είναι σχεδόν 545 άντρες και 118 γυναίκες. Εμφανίζεται λοιπόν και στα δύο φύλα, με πολύ πιο μεγάλη συχνότητα στους άνδρες από ότι στις γυναίκες. Μάλιστα, η αναλογία των αντρών προς τις γυναίκες είναι από 2 έως και 5 προς 1 γυναίκα.

Ακολουθεί πινακάκι που παρουσιάζει την ετήσια επίπτωση και θνησιμότητα από τους καρκίνους κεφαλής και τραχήλου σε παγκόσμιο επίπεδο, στις ΗΠΑ, στην Ευρώπη και στην Ελλάδα (Globocan, 2012).

	Παγκοσμίως	Η.Π.Α.	Ευρώπη	Ελλάδα
Επίπτωση	686.328	52.566	139.603	1.097
ASR (επίπτωσης)	9,1	10,7	11,2	4,8
Θνησιμότητα	375.665	12.930	63.484	663
ASR (θνησιμότητας)	4,9	2,4	4,8	2,6

Πίνακας 1: Ετήσια επίπτωση και θνησιμότητα (απόλυτος αριθμός περιστατικών του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου ανά περιοχή και επίπτωση και θνησιμότητα (σταθμισμένες για την ηλικία)).

Επίσης, το 90% περίπου των καρκίνων κεφαλής και τραχήλου αφορούν σε πλακώδη καρκινώματα. Οι καρκίνοι αυτοί βρίσκονται στην έκτη θέση των πιο συχνών καρκίνων σε παγκόσμιο επίπεδο. Εντοπίζονται κατά κύριο λόγο στη στοματική κοιλότητα, στο φάρυγγα, τον υποφάρυγγα και το λάρυγγα. Έχουν βρεθεί συσχετίσεις των καρκίνων κεφαλής και τραχήλου με υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ και καπνού, καθώς και με την ύπαρξη λοίμωξης από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων.

Η επίπτωση του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου αυξάνεται με την ηλικία, κυρίως μετά τα 50 έτη των ανθρώπων. Η πλειοψηφία μάλιστα των ασθενών που πάσχουν από καρκίνους κεφαλής και τραχήλου βρίσκονται μεταξύ των 50 και 70 ετών. Οι νεότεροι ασθενείς είναι συνήθως γυναίκες και έχει παρατηρηθεί πως καπνίζουν λιγότερο ή και καθόλου, ιδίως σε περιπτώσεις καρκίνου του στοματοφάρυγγα. Επίσης, έχει βρεθεί πως σε περιοχές της Αφρικής και της Αμερικής υπάρχει μεγαλύτερη επίπτωση σε σχέση με περιοχές της Ασίας και της Ευρώπης (Cheng et al, 2020).

Το 95% περίπου των ανθρώπων που πάσχουν από καρκίνους κεφαλής και τραχήλου φαίνεται πως είναι καπνιστές. Οι περισσότεροι μάλιστα από αυτούς πάσχουν από καρκίνο του λάρυγγα. Συγκεκριμένα, οι πιθανότητες κάποιου καπνιστή να εμφανίσει καρκίνο στο λάρυγγα αυξάνονται σημαντικά από την ποσότητα των τσιγάρων και εξαρτάται κυρίως από το χρονικό διάστημα κατά το οποίο καπνίζει. Υπολογίζεται μάλιστα πως η ποσότητα των 20 περίπου τσιγάρων την ημέρα και για ένα διάστημα 20 ετών αυξάνει σημαντικά τις πιθανότητες να αναπτύξει κανείς καρκίνο του λάρυγγα, κατά ένα ποσοστό της τάξεως του 35%.

Το κάπνισμα σε συνδυασμό με την κατανάλωση αλκοόλ μπορεί επίσης να αυξήσει ακόμη περισσότερο τις πιθανότητες εμφάνισης καρκίνων κεφαλής και τραχήλου. Η κατανάλωση αλκοόλ από μόνη της θεωρείται βασικός παράγοντας κινδύνου εμφάνισης τέτοιων καρκίνων, ενώ μπορεί να συνδυαστεί και με κακές διατροφικές συνήθειες και έλλειψη βιταμινών.

2.2. Μορφές Head and Neck καρκίνων

Θα παρουσιαστούν ακολούθως οι πιο συνηθισμένοι τύποι καρκίνων κεφαλής και τραχήλου.

2.2.1. Καρκίνος ώτος

Κακοήθεις όγκοι του πτερυγίου του ωτός

Αυτοί οι όγκοι αποτελούν το 6% περίπου των κακοήθων όγκων του δέρματος. Περιλαμβάνουν κυρίως το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα και το κακόηθες μελάνωμα (Castle & Maza, 2015).

Το **βασικοκυτταρικό καρκίνωμα** είναι όγκος που αναπτύσσεται αργά και αντιμετωπίζεται με χειρουργική επέμβαση. Το **ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα** είναι βλάβη που αναπτύσσεται ταχύτατα και συχνά συνδέεται με τους υποκείμενους ιστούς. Αυτή η μορφή αποτελεί το 85% περίπου των όγκων του πτερυγίου του ωτός. Θεραπεύεται χειρουργικά και συχνά απαιτεί προληπτική ακτινοθεραπεία μετά το χειρουργείο.

Το **κακότηδες μελάνωμα** είναι όγκος που αναπτύσσεται σε ώριμη ηλικία και έχει άμεση σχέση με την έκθεση στον ήλιο ή τα εγκαύματα από την ακτινοθεραπεία. Πρόκειται για μορφή καρκίνου που αναπτύσσεται παράλληλα με τους ιστούς και κάνει συχνά μετάσταση στους τραχηλικούς λεμφαδένες. Η θεραπευτική αντιμετώπιση απαιτεί ριζική εκτομή του πτερυγίου, της παρωτίδας και των υπόλοιπων παρακείμενων ιστών, ενώ πραγματοποιείται και καθαρισμός στον τραχηλικό λεμφαδένα. Τη θεραπεία πρέπει να ακολουθεί πάντοτε ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία και ανοσοθεραπεία.

Κακότηδες όγκοι του έξω ακουστικού πόρου

Οι όγκοι αυτοί περιλαμβάνουν το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και τον κακότηδη όγκο των κυψελιδοποιών αδένων.

Το **ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα** αποτελεί το 60% περίπου των κακότηθων όγκων του έξω ακουστικού πόρου. Το **βασικοκυτταρικό καρκίνωμα** εμφανίζεται πιο σπάνια στην περιοχή του έξω ακουστικού πόρου και είναι συχνά η επέκταση του όγκου από το πτερύγιο του ωτός. Ο **κακότηης όγκος των κυψελιδοποιών αδένων** αποτελεί περίπου το 15% των κακότηθων όγκων της περιοχής αυτής.

Άλλοι όγκοι που εμφανίζονται πιο σπάνια στον έξω ακουστικό πόρο είναι το **αδενοκαρκίνωμα**, το **αδενοειδές κυστικό καρκίνωμα**, το **ραβδομυοσάρκωμα** και το **μελάνωμα**. Όλες οι παραπάνω μορφές απαιτούν χειρουργική επέμβαση και έπειτα ακτινοθεραπεία για να θεραπευτούν αποτελεσματικά.

Όγκοι του μέσου ωτός

Το πιο συνηθισμένο είδος πρωτοπαθούς όγκου του κροταφικού οστού είναι το **καρκίνωμα εκ πλακώδους επιθηλίου του κροταφικού οστού**. Πρόκειται για καρκίνο που προέρχεται κατά κύριο λόγο από το δέρμα του έξω ακουστικού πόρου ή από την κοιλότητα του μέσου ωτός. Είναι ένα θηλωματώδες και εξελκωμένο μόρφωμα που συνήθως αιμορραγεί κατά την ψηλάφησή του. Αναπτύσσεται συχνά παράλληλα με τον ιστό, αλλά σπάνια εμφανίζει μεταστάσεις σε άλλα απομακρυσμένα σημεία ή σε λεμφαδένες.

Το **αιθουσαίο νευρίνωμα** αποτελεί έναν αργά εξελισσόμενο καλοήγη όγκο, που αναπτύσσεται μέσα στον έσω ακουστικό πόρο και μπορεί να επεκταθεί έπειτα στη γεφυρο-παραγκεφαλιδική γωνία. Εκδηλώνεται με ένα ποσοστό 90% με απώλεια ακοής από τη μία μόνο πλευρά του σώματος. Το πιο συνηθισμένο σύμπτωμα του όγκου αυτού είναι οι εμβοές, που εμφανίζονται στο 80% τουλάχιστον των ασθενών.

Ο όγκος αυτός δε θεωρείται κακοήθης όγκος, όμως αναφέρεται στο παρόν τμήμα της εργασίας επειδή μπορεί να προκαλέσει ορισμένες επιπλοκές, όπως είναι η πίεση του στελέχους και οι διαταραχές στο προσωπικό νεύρο, που θα καθυστερήσουν την τελική διάγνωση και θεραπεία. Σημαντικός είναι ο ακουολογικός έλεγχος, πέρα από τη διάγνωση, στην επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής μεθόδου.

Το **παραγαγγλίωμα του κροταφικού οστού** είναι ο πιο συχνός όγκος του μέσου ωτός και φαίνεται πως εμφανίζει πολύ σπάνια μεταστάσεις σε άλλες περιοχές. Η συνηθισμένη ανάπτυξή του παρουσιάζει τοπική επέκταση προς το μέρος που έχει χαμηλότερη αντίσταση. Εκδηλώνει συνήθως συμπτώματα όπως ωτόρροια, ωταλγία και αίσθημα πληρότητας.

Όταν όμως ο όγκος διηθήσει το αιθουσοκοχλιακό σύστημα, τότε μπορεί να εμφανιστούν ίλιγγοι και βαρηκοΐα νευροαισθητηριακής μορφής. Κατά την εξόρμηση του όγκου από το σφαγιτιδικό τρήμα, μπορεί να παρατηρηθούν ορισμένες νευρολογικές διαταραχές, όπως για παράδειγμα παράλυση του προσωπικού νεύρου και των κατώτερων εγκεφαλικών συζυγιών. Αν η διήθηση αφορά στην κορυφή του λιθοειδούς οστού, τότε μπορεί να εμφανίσει παράλυση του απαγωγού ή του τρίδμου νεύρου.

Όγκοι του έσω ωτός

Το **σβάνωμα του προσωπικού νεύρου** αποτελεί έναν καλοήθη όγκο που πολύ σπάνια μπορεί να μετατραπεί σε κακοήθη όγκο. Αναπτύσσεται με αργό ρυθμό και παρουσιάζεται συνήθως στην ηλικία των 40 χρόνων, ενώ μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε σημείο του προσωπικού νεύρου. Η κλινική συμπτωματολογία περιλαμβάνει συνήθως σταδιακή αδυναμία του προσωπικού νεύρου, υπερκινησία του προσώπου, αιφνίδια παράλυση του προσωπικού νεύρου ή και υποτροπιάζουσα παράλυση. Μπορεί ακόμη να εκδηλωθεί με προοδευτική απώλεια ακοής, εμβοές, πόνο και αιθουσαία συμπτώματα.

2.2.2. Καρκίνος ρινός και παραρρινίων κόλπων

Οι κακοήθεις όγκοι της ρινός, των παραρρινίων κόλπων και της βάσης του κρανίου περιλαμβάνουν το 8% περίπου των όγκων κεφαλής και τραχήλου. Παρουσιάζονται κατά κύριο λόγο σε ώριμη ηλικία, συνήθως μετά τα 50 με 70 έτη του ατόμου. Μάλιστα, εκτιμάται πως το 60-70% των όγκων αυτών αναπτύσσεται στο γναθιαίο κόλπο, ένα 20-30% αναπτύσσεται στη ρινική θάλαμη, το 10-15% στα ηθμοειδή και ένα ποσοστό μικρότερο του 5% στο μετωπιαίο και σφηνοειδή κόλπο (Cubilla et al, 2016).

Οι όγκοι αυτοί έχει βρεθεί πως επηρεάζονται και συσχετίζονται με επαγγελματικούς παράγοντες, όπως είναι η εισπνοή σκόνης υφαντουργίας, η εισπνοή ξυλουργικής σκόνης ή σκόνης δέρματος, η έκθεση σε νικέλιο, σε χρώμιο, σε φορμαλδεΰδη ή ασβέστη. Τα κλινικά συμπτώματα περιλαμβάνουν συνήθως ρινική απόφραξη, ρινορραγία, ρινόρροια, διαταραχή στη λειτουργία και ικανότητα της όσφρησης, ήπιο πονοκέφαλο και αισθήματα πίεσης τοπικά.

Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να θεωρηθούν πιο ισχυρές ενδείξεις καρκίνου όταν εντοπίζονται μονόπλευρα. Πέρα από τα παραπάνω συμπτώματα, οι όγκοι αυτοί μπορεί να οδηγήσουν επίσης σε διαταραχές της όρασης, σε μηνιγγίτιδα ή ρινόρροια εγκεφαλονωτιαίου υγρού, σε διόγκωση της παρειάς ή του μετώπου και στον ερεθισμό των δύο πρώτων κλάδων του τριδύμου νεύρου.

2.2.3. Καρκίνος ρινοφάρυγγα

Στους κακοήθεις όγκους του ρινοφάρυγγα εμπεριέχονται ο καρκίνος του ρινοφάρυγγα, το κακόηθες λέμφωμα και άλλοι κακοήθεις όγκοι. Ο **καρκίνος του ρινοφάρυγγα** αποτελεί το 70% περίπου των κακοήθων όγκων του ρινοφάρυγγα. Το **κακόηθες λέμφωμα** αποτελεί το 20% των κακοήθων όγκων του ρινοφάρυγγα. Οι άλλοι κακοήθεις όγκοι μπορεί να είναι το **αδενοκαρκίνωμα**, το **αδενοκυστικό καρκίνωμα**, το **σάρκωμα**, το **μελάνωμα** και άλλοι τύποι καρκίνου (De Villiers et al, 2004).

Ο καρκίνος του ρινοφάρυγγα εκτιμάται πως εμφανίζεται περισσότερο σε ασθενείς μέσης ηλικίας, αλλά μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και στην παιδική ηλικία. Τα συνηθισμένα κλινικά συμπτώματα του καρκίνου του ρινοφάρυγγα περιλαμβάνουν απόφραξη της ρινικής αναπνοής, υποτροπιάζουσα επίσταξη, εκκριτική μέση ωτίτιδα, ενώ στη συνέχεια μπορεί να εμφανιστούν και απώλεια ακοής, χαμηλή αίσθηση οσμής ή πλήρης απουσία οσμής, καθώς και μεταστάσεις σε λεμφαδένες.

Οι μεταστάσεις σε γύρω λεμφαδένες μπορεί να αποτελούν και τη μοναδική εκδήλωση του καρκίνου του ρινοφάρυγγα, χωρίς άλλα συμπτώματα. Ο καρκίνος αυτός μπορεί να προκαλέσει επίσης διαταραχές στην όραση, με κυριότερες τη διπλωπία και τον εξόφθαλμο, ενώ επιπλοκές μπορεί να παρουσιαστούν και στα κρανιακά νεύρα.

2.2.4. Καρκίνος σιελογόνων αδένων

Οι κακοήθεις όγκοι των σιελογόνων αδένων καταλαμβάνουν το 1-3% περίπου των όγκων κεφαλής και τραχήλου. Εμφανίζονται κατά κύριο λόγο στα 55 με 60 έτη των ασθενών. Το 80% των κακοήθων όγκων των σιελογόνων αδένων αφορά στην παρωτίδα, ενώ το 10% αφορά στον υπογνάθιο αδένα. Ένα ποσοστό 5% αφορά στον υπογλώσσιο αδένα, ενώ το υπόλοιπο 5% αναφέρεται στους ελάσσονες σιελογόνους αδένες (Bhatla et al, 2018).

Οι όγκοι των σιελογόνων αδένων εμφανίζονται συνήθως ως μια διογκωμένη μάζα στην περιοχή του σιελογόνου αδένα, η οποία δεν παρουσιάζει πόνο και εξελίσσεται αργά. Η διογκωση αυτή μπορεί να μετακινείται εύκολα, γεγονός που αποτελεί θετικό προγνωστικό δείκτη για την εξέλιξη της πάθησης, μπορεί όμως να είναι και καθηλωμένη στους γύρω ιστούς.

Μπορεί ωστόσο να εντοπίζεται διήθηση του δέρματος ή πόνος στο σημείο της διογκωσης, στοιχεία που δεν αποτελούν καλούς δείκτες πρόγνωσης για την πορεία του καρκίνου. Όταν ο όγκος εμφανίζεται στην παρωτίδα, μπορεί να εκδηλωθεί με παράλυση του προσωπικού νεύρου, τόσο τοπικά όσο και σε έκταση μερικών περιφερικών κλάδων του νεύρου.

Όταν ο όγκος εντοπίζεται στον υπογνάθιο, τότε μπορεί να διηθηθεί το υπογλώσσιο νεύρο και να παρουσιαστεί αδυναμία στη γλώσσα ή να διηθηθεί το γλωσσικό νεύρο και να παρατηρηθεί αιμωδία στην περιοχή της γλώσσας. Οι όγκοι που εμφανίζονται στους ελάσσονες σιελογόνους αδένες παρουσιάζουν συνήθως εξελκώσεις ή υποβλεννογόνιες διογκώσεις. Αυτοί οι όγκοι εμφανίζονται κατά κύριο λόγο στην υπερώα.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των κακοήθων όγκων των σιελογόνων αδένων εξαρτάται κυρίως από την εντόπιση του καρκίνου και το στάδιο στο οποίο βρίσκεται. Συνήθως εφαρμόζεται χειρουργική αντιμετώπιση για την πλήρη αφαίρεση του όγκου με εκτομές σε υγιή όρια, ενώ συχνά ακολουθείται και ακτινοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Η ακτινοθεραπεία ή ο συνδυασμός ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας μπορεί να εφαρμοστεί ακόμη και στους όγκους που δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν με χειρουργική επέμβαση.

2.2.5. Καρκίνος χειλιών και στοματικής κοιλότητας

Οι **καρκίνοι της στοματικής κοιλότητας** σε ένα ποσοστό περίπου 95% είναι εκ πλακωδών κυττάρων, ενώ το υπόλοιπο 5% αφορά σε ελάσσονες σιελογόνους αδένες της μαλθακής υπερώας ή της σκληράς. Οι καρκίνοι αυτοί σπάνια εμφανίζουν κλινικά συμπτώματα, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχει πιθανότητα να εκδηλωθούν με επίμονο και έντονο άλγος στην περιοχή της στοματικής κοιλότητας (Denny, 2012).

Η θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών των καρκίνων περιλαμβάνει συνήθως τις ακόλουθες στρατηγικές, που είναι χειρουργική επέμβαση για τους πρωτοπαθείς όγκους και καθαρισμός του τραχήλου, χειρουργική επέμβαση με συμπληρωματική ακτινοθεραπεία ή συνδυασμό ακτινοθεραπείας με χημειοθεραπεία, καθώς και αποκλειστική εφαρμογή του συνδυασμού ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας χωρίς τη χειρουργική επέμβαση.

Το **καρκίνωμα του εδάφους του στόματος** που εντοπίζεται σε πρώιμο στάδιο μπορεί να θεραπευτεί μέσω της διαστοματικής αφαίρεσης. Αντίθετα, στα καρκινώματα του εδάφους του στόματος σε πιο προχωρημένο στάδιο, κατά το οποίο παρατηρείται επέκταση στην κάτω γνάθο και τη γλώσσα, η θεραπευτική αντιμετώπιση στοχεύει σε μερική εκτομή της γλώσσας και περιφερική τμηματική γναθεκτομή ή περιφερική γναθεκτομή.

Για το **καρκίνωμα της γλώσσας** σε πρώιμα στάδια θα εφαρμοστεί η διαστοματική εκτομή ως θεραπευτική λύση, ενώ η έγκαιρη αποκατάσταση θα συμβάλει σε καλύτερη έκβαση της παθολογικής κατάστασης. Σε πιο προχωρημένα στάδια, τα καρκινώματα γλώσσας πρέπει να αφαιρεθούν χειρουργικά, με μερική ή ακόμη και ολική εκτομή της γλώσσας, ώστε να υπάρξουν ελεύθερα χειρουργικά όρια. Η χειρουργική επέμβαση ακολουθείται συνήθως από ακτινοθεραπεία και απαιτεί άμεση αποκατάσταση, που περιλαμβάνει συχνά ελεύθερα μοσχεύματα.

Το **καρκίνωμα του οπισθογόμφιου τριγώνου** αντιμετωπίζεται θεραπευτικά όπως τα παραπάνω καρκινώματα. Το σημαντικό σε αυτούς τους καρκίνους είναι να πραγματοποιηθεί σωστή και αποτελεσματική κλινική εξέταση που θα δώσει έμφαση σε εκείνο το σημείο και δε θα υποτιμήσει την έκταση του καρκινώματος.

Το **καρκίνωμα του χείλους** ακολουθεί συνήθως τη θεραπευτική μέθοδο της χειρουργικής εκτομής σε οποιοδήποτε στάδιο και αν βρίσκεται. Τα ελλείμματα που θα προκύψουν από τη χειρουργική αφαίρεση μπορούν να αποκατασταθούν εύκολα αν αποτελούν έλλειμμα πλάτους που φτάνει περίπου το 1/3 του συνολικού πλάτους του χείλους, ενώ τα μεγαλύτερα ελλείμματα θα αποκατασταθούν με τη βοήθεια μεταφερόμενων κρημών.

Το **κακόηθες μελάνωμα της στοματικής κοιλότητας** εμφανίζεται σπάνια, αλλά δεν παύει να αποτελεί το συχνότερο είδος βλεννογονικού μελανώματος. Το μελάνωμα αυτό θεραπεύεται με χειρουργική αφαίρεση και καθαρισμό του τραχηλικού λεμφαδένα, αν αυτό απαιτείται.

2.2.6. Καρκίνος λάρυγγα και υποφάρυγγα

Οι **καρκίνοι του στοματοφάρυγγα και του υποφάρυγγα** φαίνεται πως εμφανίζουν μεγάλη δυσκολία στην επιλογή θεραπευτικής μεθόδου που θα οδηγήσει σε άμεσα και επιτυχή αποτελέσματα. Οι καρκίνοι του στοματοφάρυγγα και υποφάρυγγα παρουσιάζουν συνήθως συμπτώματα με ήπια κλινική εικόνα και κυρίως με την εκδήλωση του αισθήματος ξένου σώματος, με δυσφαγία, με δυσκαταποσία, με κάποια μάζα στην τραχηλική περιοχή ή με ωταλγία (Elrefaey et al, 2014).

Το **καρκίνωμα αμυγδαλής** αποτελεί την πιο συχνή μορφή καρκίνου του στοματοφάρυγγα. Αντιμετωπίζεται θεραπευτικά με χειρουργική εκτομή και απαιτεί τη συνοδευτική εφαρμογή του συνδυασμού ακτινοθεραπείας με χημειοθεραπεία. Ωστόσο, σε αρκετές περιπτώσεις μπορούν να εφαρμοστούν μόνο οι ακτινοθεραπείες και χημειοθεραπείες, ενώ σε άλλα περιστατικά μόνο η χειρουργική επέμβαση.

Ο **καρκίνος της βάσης της γλώσσας** απαιτεί ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και σε ορισμένες σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να προηγηθεί χειρουργική εκτομή του όγκου. Υπάρχει μεγάλη δυσκολία στην αποκατάσταση μετά την αφαίρεση του καρκίνου της βάσης της γλώσσας, τόσο στη διαδικασία της κατάποσης όσο και στην ομιλία.

Χωρίς τη βάση της γλώσσας μπορεί να προκληθούν σοβαρές εισροφήσεις, ενώ συχνά εμφανίζονται αυξημένα επίπεδα νοσηρότητας αλλά ακόμη και θνησιμότητας αυτών των ατόμων. Οι συνέπειες αυτές μπορούν να προληφθούν με τη μέθοδο της λαρυγγεκτομής που θα πραγματοποιηθεί ταυτοχρόνως με την αφαίρεση της βάσης της γλώσσας.

Ο **καρκίνος του υποφάρυγγα** σχετίζεται άμεσα με καρκίνους στην περιοχή του λάρυγγα και του οισοφάγου και απαιτεί σχολαστική κλινική εξέταση και άμεση διάγνωση αλλά και θεραπευτική αντιμετώπιση για αποφυγή περαιτέρω επέκτασης του καρκίνου. Η θεραπευτική αντιμετώπιση σε τέτοιους καρκίνους περιλαμβάνει τη χειρουργική εκτομή, την ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή και τους δύο τρόπους μαζί. Σημαντικό είναι επίσης να γίνει καλός καθαρισμός στους λεμφαδένες.

Η αποκατάσταση εδώ μπορεί να πραγματοποιηθεί με ελεύθερο μόσχευμα νήστιδας ή με τη μεταφορά ελεύθερου σωληνώδους μοσχεύματος, δηλαδή κρημνό αντιβραχίου. Επίσης, όσο πιο δύσκολη είναι η χειρουργική επέμβαση τόσο πιο εύκολο είναι να οδηγήσει σε επιπλοκές και αυξημένη νοσηρότητα, γεγονός για το οποίο θα πρέπει να πληροφορηθεί ο ασθενής αλλά και οι συγγενείς του προκειμένου να προετοιμαστούν κατάλληλα.

Ο **καρκίνος του τραχηλικού οισοφάγου** σε πρώιμο στάδιο εμφανίζεται με ήπια συμπτωματολογία, ενώ πιο συχνά γίνεται αντιληπτός σε προχωρημένο στάδιο με την εκδήλωση της δυσφαγίας, κυρίως σε στερεές τροφές. Η διάγνωση λοιπόν του καρκίνου αυτού καθυστερεί και αυτό σημαίνει πως τουλάχιστον το 40% των περιπτώσεων δεν προσφέρουν την επιλογή της χειρουργικής αντιμετώπισης όταν φτάσουν πλέον να διαγνωστούν.

Σε θεραπεία του καρκίνου του τραχηλικού οισοφάγου που θα πραγματοποιηθεί με χειρουργική μέθοδο, θα εκτελεστεί αρχικά οισοφαγεκτομή και είναι πιθανό να ακολουθήσει λαρυγγεκτομή με ανακατασκευή της πεπτικής οδού, που εφαρμόζεται μέσω της μεταφοράς του στομάχου και της παραμονής του τραχειοστόματος για την αναπνοή κατά την υπόλοιπη διάρκεια της ζωής του ασθενούς. Υπάρχει επίσης η επιλογή της παρηγορητικής θεραπείας με ενδοσκοπική τοποθέτηση stent, όταν δε δύναται να πραγματοποιηθεί η παραπάνω χειρουργική μέθοδος, η οποία όμως εμφανίζει κακές προγνωστικές ενδείξεις.

Ο **καρκίνος του λάρυγγα** είναι ο συχνότερος από τους καρκίνους κεφαλής και τραχήλου και καταλαμβάνει περίπου το 3-4% των συνολικών κακοήθων όγκων του σώματος. Έχει παρατηρηθεί πως εμφανίζεται περισσότερο στους άντρες και μάλιστα με τουλάχιστον πενταπλάσια συχνότητα σε σχέση με τις γυναίκες. Οι μορφές του καρκίνου του λάρυγγα περιλαμβάνουν το γλωττιδικό, το υπεργλωττιδικό και το υπογλωττιδικό καρκίνωμα (Barski et al, 2014).

Η συνηθισμένη κλινική εικόνα του καρκίνου του λάρυγγα εμπεριέχει συμπτώματα όπως το βράγχος της φωνής, τη δύσπνοια, ενώ σπανιότερα εμφανίζονται και εκδηλώσεις όπως αιμόπτυση, δυσκαταποσία, συριγμός, τραχηλικές διογκώσεις και ωταλγία. Η θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του λάρυγγα βασίζεται στη χειρουργική εκτομή, ενώ μπορεί να συνοδεύεται και από ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

2.3. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου κεφαλής και τραχήλου

Σύμφωνα με τους Basu et al (2018), οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση και ανάπτυξη των καρκίνων κεφαλής και τραχήλου είναι οι ακόλουθοι:

- κατανάλωση καπνού,
- κατανάλωση αλκοόλ,
- οι ιοί των ανθρωπίνων θηλωμάτων.

Πιο αναλυτικά, το χρονικό διάστημα της κατανάλωσης καπνού αλλά και η ποσότητα του καπνού που καταναλώνει ο άνθρωπος αποτελούν βασικό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου κεφαλής και τραχήλου. Ωστόσο, έχει αποδειχθεί πως η επικινδυνότητα μειώνεται προοδευτικά μετά τη διακοπή της κατανάλωσης καπνού.

Επίσης, έχει αποδειχθεί πως δεν ευθύνεται μόνο το ενεργητικό κάπνισμα για την ανάπτυξη καρκίνων κεφαλής και τραχήλου αλλά και το παθητικό. Στην κατανάλωση καπνού, πέρα από το κάπνισμα, περιλαμβάνεται και η χρήση του μασώμενου καπνού ή της σκόνης καπνού, που έχουν επίσης ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση του καρκίνου της στοματικής κοιλότητας, της γλώσσας και του φάρυγγα.

Όσον αφορά στην κατανάλωση αλκοόλ, ο κίνδυνος για την εμφάνιση καρκίνων κεφαλής και τραχήλου αυξάνεται όσο αυξάνεται και ο χρόνος αλλά και η ποσότητα κατανάλωσης του αλκοόλ. Μάλιστα, οι άνθρωποι που καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες αλκοόλ εμφανίζουν τουλάχιστον πέντε φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο της στοματικής κοιλότητας και επτά φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν καρκίνο του φάρυγγα. Επίσης, το αλκοόλ και ο καπνός συνδυαστικά αυξάνουν ακόμη περισσότερο την επικινδυνότητα εμφάνισης καρκίνου κεφαλής και τραχήλου.

Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων και συγκεκριμένα ορισμένοι τύποι του ιού που θεωρούνται υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνων φαίνεται πως ευθύνονται για την ανάπτυξη των καρκίνων κεφαλής και τραχήλου. Η λοίμωξη από τον ιό HPV και ειδικότερα ο τύπος 16 του ιού έχει βρεθεί πως μπορεί να προκαλέσει καρκίνο του στοματοφάρυγγα και σπανιότερα άλλους καρκίνους της στοματικής κοιλότητας και του λάρυγγα (Chikandiwa, 2013).

Επιπλέον, ορισμένες σεξουαλικές συμπεριφορές, όπως είναι η πρόωμη ηλικία έναρξης των σεξουαλικών επαφών και οι πολλοί διαφορετικοί ερωτικοί σύντροφοι, έχει βρεθεί πως συνδέονται με την ανάπτυξη καρκίνων κεφαλής και τραχήλου. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου κεφαλής και τραχήλου μπορεί να είναι το ιστορικό αντίστοιχου καρκίνου σε συγγενείς πρώτου βαθμού, δηλαδή γονείς, παιδιά ή αδέρφια, καθώς και η χαμηλή κοινωνική και οικονομική τάξη του ατόμου.

Άλλοι δευτερεύοντες παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνων κεφαλής και τραχήλου είναι οι διατροφικές συνήθειες που περιλαμβάνουν συνήθως αφθονία στην κατανάλωση ζωικού λίπους και ελλείψεις στην κατανάλωση φρέσκων φρούτων. Επίσης, η μακροχρόνια και τακτική έκθεση στον ήλιο έχει βρεθεί πως ευθύνεται για την εμφάνιση καρκίνου των χειλιών, ενώ η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση μπορεί να προκαλέσει καρκίνο του φάρυγγα ή και του λάρυγγα.

Παράλληλα, η υπερβολική κατανάλωση καφέ και το υψηλό σωματικό βάρος είναι επίσης πιθανό να προκαλέσουν την ανάπτυξη καρκίνων κεφαλής και τραχήλου, χωρίς όμως αυτό να έχει αποδειχθεί αξιόπιστα.

2.4. Διάγνωση και θεραπεία

Οι ενδείξεις για την παρουσία καρκίνου κεφαλής και τραχήλου σχετίζονται με την εκδήλωση ορισμένων συμπτωμάτων και με την εκάστοτε περιοχή όπου εντοπίζεται ο κάθε καρκίνος (Roberts et al, 2017). Για παράδειγμα, τα μορφώματα στον τράχηλο, τα έλκη στη γλώσσα, περιοχές που αιμορραγούν χωρίς προφανή αιτία, λευκωπές ή και ερυθρές περιοχές στη στοματική κοιλότητα, έντονος ή επίμονος πονόλαιμος, η επώδυνη κατάποση, η επίμονη βραχνάδα, η απόφραξη του ρινικού θαλάμου και η ρινορραγία είναι συμπτώματα που αν επιμείνουν παραπάνω από τρεις εβδομάδες δημιουργούν υποψίες για την ύπαρξη καρκίνου κεφαλής και τραχήλου και απαιτούν άμεση ιατρική επίσκεψη.

Η διάγνωση των καρκίνων κεφαλής και τραχήλου στηρίζεται κατά κύριο λόγο στις παρακάτω εξετάσεις:

- φυσική εξέταση,
- ενδοσκόπηση,
- απεικονιστικές εξετάσεις,
- ιστοπαθολογική εξέταση.

Πιο αναλυτικά, η φυσική εξέταση περιλαμβάνει την οπτική επισκόπηση της στοματικής κοιλότητας, της ρινός και του λαιμού είτε με τη χρήση φακού είτε με τη χρήση ενός καθρέπτη για μια πιο ολοκληρωμένη και σαφή εικόνα. Επίσης, κατά τη φυσική εξέταση παρατηρούνται και ψηλαφώνται τα χείλη, οι παρειές, τα ούλα και ο λαιμός για πιθανά εξογκώματα ή άλλες μάζες και ανωμαλίες στις εν λόγω περιοχές. Αν προκύψουν παθολογικά ή αμφίβολα ευρήματα από τη φυσική εξέταση, θα πρέπει να ακολουθήσουν άλλες διαγνωστικές εξετάσεις.

Η ενδοσκόπηση πραγματοποιείται με σκοπό να ελεγχθούν με μεγαλύτερη ακρίβεια και οι υπόλοιπες περιοχές πέρα από τη στοματική κοιλότητα και το στοματοφάρυγγα που μπορούν να επισκοπηθούν εύκολα μέσω της φυσικής εξέτασης. Η ενδοσκόπηση λοιπόν επιτρέπει στον ιατρό να εξετάσει το ρινοφάρυγγα, τον υποφάρυγγα και το λάρυγγα, με τη μέθοδο της λαρυγγοσκόπησης. Το ενδοσκόπιο είναι ένα σπουδαίο εργαλείο που αποτελείται από έναν εύκαμπτο και φωτιζόμενο σωλήνα, που τοποθετείται εντός του στόματος και επιτρέπει τον έλεγχο των πιο κρυφών και εσωτερικών περιοχών της στοματικής κοιλότητας.

Η διαδικασία της ενδοσκόπησης δεν απαιτεί αναισθησία και είναι μια σύντομης διάρκειας εξέταση. Άλλη παρόμοια διαδικασία αποτελεί η πανενδοσκόπηση, που περιλαμβάνει το συνδυασμό της λαρυγγοσκόπησης, της βρογχοσκόπησης και της οισοφαγοσκόπησης, με σκοπό να εξετάσει εκτενώς την περιοχή του λάρυγγα, να αξιολογήσει τους αεραγωγούς στους πνεύμονες και να χαρτογραφήσει την ενδεχόμενη επέκταση του καρκίνου στον οισοφάγο. Η εξέταση αυτή απαιτεί τη χορήγηση γενικής αναισθησίας (Ogilvie et al, 2017).

Οι απεικονιστικές εξετάσεις περιλαμβάνουν την αξονική τομογραφία και τη μαγνητική τομογραφία, που εκτελούνται με σκοπό να παρουσιαστεί το μέγεθος και το σχήμα του πρωτοπαθούς καρκίνου. Συγκεκριμένα, η αξονική τομογραφία είναι μια απεικόνιση των μαλακών μορίων, που συμπεριλαμβάνουν και τους λεμφαδένες, τις οστικές δομές και τα αγγεία της περιοχής που εξετάζεται.

Από την άλλη μεριά, η μαγνητική τομογραφία είναι ένας απεικονιστικός έλεγχος πιο ευκρινής και ακριβής στην ανάλυση της εικόνας των μαλακών μορίων. Για τους περισσότερους καρκίνους κεφαλής και τραχήλου προτιμάται η εκτέλεση της μαγνητικής τομογραφίας, εφόσον αυτή διακρίνει καλύτερα και ασφαλέστερα τον τύπο και την έκταση του καρκίνου.

Η ιστοπαθολογική εξέταση είναι μια εργαστηριακή εξέταση που αναλύει τον ιστό του καρκίνου. Πραγματοποιείται με τη βοήθεια του μικροσκοπίου όπου ελέγχεται το υλικό που έχει ληφθεί από τη βιοψία και φέρει την υποψία ύπαρξης καρκινικού ιστού. Ο ιστός που θα σταλεί για τη βιοψία μπορεί να ληφθεί μέσω της ενδοσκόπησης ή απλώς λαμβάνοντας ένα δείγμα από τη στοματική κοιλότητα ή σε ορισμένες περιπτώσεις από παρακέντηση ενός διογκωμένου λεμφαδένα στο λαιμό. Η ιστοπαθολογική εξέταση μπορεί να επιβεβαιώσει την ύπαρξη του καρκίνου και να εμφανίσει ορισμένα χαρακτηριστικά του καρκίνου αυτού.

Για τον κατάλληλο σχεδιασμό της θεραπείας ενός καρκίνου κεφαλής και τραχήλου απαιτείται η συνεργασία πολλών ιατρών και διαφορετικών ειδικοτήτων, που θα αναλύσουν και θα συνυπολογίσουν κάθε δεδομένο που έχει προκύψει από την κλινική εικόνα και τους διαγνωστικούς ελέγχους του ασθενούς (Gami et al, 2014). Η ομάδα των ιατρών θα προτείνει στον ασθενή να μειώσει και να αποφύγει τους γνωστούς και πιθανούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου κεφαλής και τραχήλου. Για παράδειγμα, θα προτείνει την αποφυγή κατανάλωσης αλκοόλ ή καπνού.

Επιπλέον, η θεραπευτική ομάδα θα προσπαθήσει να πείσει τον ασθενή να ακολουθήσει έναν περισσότερο υγιεινό τρόπο ζωής, με καλύτερες διατροφικές συνήθειες πριν την έναρξη της θεραπείας, με κυριότερο επιχείρημα το γεγονός ότι η διαδικασία της κατάποσης μπορεί να γίνει αρκετά δύσκολη εξαιτίας της ύπαρξης και εξέλιξης του καρκίνου αλλά και λόγω της θεραπείας. Σημαντική είναι η συμβολή διαιτολόγου αλλά και ψυχολόγου για την υποστήριξη σε κάθε επίπεδο του ασθενούς που αναμένεται να ξεκινήσει μια θεραπεία που θα είναι μακροχρόνια και απαιτητική.

Παράλληλα, η θεραπευτική ομάδα θα ζητήσει από τον ασθενή να λάβει οδοντιατρική εκτίμηση πριν την έναρξη της θεραπείας έναντι του καρκίνου. Αυτό συμβαίνει επειδή η ακτινοθεραπεία στο κεφάλι μπορεί να προκαλέσει φθορές στα δόντια, που είναι πιθανό να επιδεινωθούν εξαιτίας της κακής στοματικής υγιεινής. Επομένως, η καλή στοματική υγιεινή είναι ιδιαίτερα σημαντική για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου των στοματικών λοιμώξεων.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των καρκίνων κεφαλής και τραχήλου περιλαμβάνει κατά κύριο λόγο θεραπείες που στοχεύουν στην τοπική αντιμετώπιση του καρκίνου, όπως είναι η χειρουργική επέμβαση και η ακτινοθεραπεία. Περιλαμβάνει επίσης θεραπείες που στοχεύουν στην καταστροφή των καρκινικών κυττάρων σε όλο το σώμα του ασθενούς, με συστηματική θεραπεία όπως είναι η χημειοθεραπεία ή η καρβοπλατίνα και με στοχευμένη βιολογική θεραπεία.

Επίσης, οι θεραπείες αυτές μπορούν να εφαρμοστούν είτε μεμονωμένα είτε συνδυαστικά. Η διάρκεια της κάθε θεραπείας θα εξαρτηθεί από το στάδιο στο οποίο βρίσκεται ο καρκίνος, από τα χαρακτηριστικά του συγκεκριμένου καρκίνου και τους ενδεχόμενους κινδύνους για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά. Κάθε θεραπεία έχει ορισμένα πλεονεκτήματα αλλά και μειονεκτήματα, αντενδείξεις και κινδύνους για τον ασθενή. Προτείνεται η εκτενής πληροφόρηση του ασθενούς σχετικά με τα οφέλη και τους κινδύνους της κάθε θεραπείας, προκειμένου να τα κατανοήσει πλήρως και να προετοιμαστεί κατάλληλα (Rizzo & Feldman, 2018).

Πιο αναλυτικά, το χειρουργείο ενός καρκίνου κεφαλής και τραχήλου θα πραγματοποιηθεί υπό γενική αναισθησία. Ο χειρουργός θα προσπαθήσει να αφαιρέσει ολόκληρο τον καρκίνο, αν αυτό είναι εφικτό, και είναι πιθανό να αφαιρέσει και μερικούς λεμφαδένες που ενδέχεται να έχουν υποστεί τη μετάσταση του καρκίνου. Επίσης, είναι σημαντικό κατά τη χειρουργική επέμβαση να διατηρηθούν αναλλοίωτες οι υγιείς περιοχές, καθώς η αισθητικότητα και η λειτουργικότητα των οργάνων της κεφαλής είναι ευαίσθητες και δεν πρέπει να επηρεαστούν αρνητικά.

Η επέμβαση θεωρείται συντηρητική χειρουργική επέμβαση. Κατά τη διαδικασία του χειρουργείου, ο ιατρός μπορεί να πραγματοποιήσει και διαδικασίες αποκατάστασης, δηλαδή να εφαρμόσει παράλληλα την πλαστική χειρουργική επέμβαση. Σε αυτή τη μέθοδο πραγματοποιείται η αντικατάσταση του ιστού που αφαιρέθηκε με υγιή ιστό από άλλα μέρη του σώματος. Μπορεί επίσης να μετατοπιστεί ένα μέρος του δέρματος ώστε να καλύψει το τμήμα που αφαιρέθηκε, δημιουργώντας ένα δερματικό μόσχευμα. Το χειρουργείο αποκατάστασης αποσκοπεί στην όσο το δυνατόν πιο αποτελεσματική επαναφορά της εμφάνισης αλλά και της λειτουργικότητας των ιστών που αφαιρέθηκαν.

Η ακτινοθεραπεία είναι μια θεραπευτική μέθοδος που χρησιμοποιεί την ακτινοβολία με σκοπό να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα που έχουν εντοπιστεί. Έχει βρεθεί πως τα καρκινικά κύτταρα δεν είναι ικανά να επιβιώσουν έπειτα από την έκθεση στην ακτινοβολία σε αντίθεση με τα υγιή –φυσιολογικά κύτταρα του ανθρώπινου σώματος. Η ακτινοθεραπεία που εφαρμόζεται τοπικά για την αντιμετώπιση των καρκίνων κεφαλής και τραχήλου χρησιμοποιεί υψηλής ενέργειας ακτινοβολία προκειμένου να καταστρέψει αποτελεσματικά τα καρκινικά κύτταρα.

Υπάρχει και η μορφή της εξωτερικής ακτινοθεραπείας, η οποία χρησιμοποιεί μια εξωτερική πηγή που παράγει ακτινοβολία κατευθυνόμενη προς την περιοχή του κρανίου και του λαιμού, με σκοπό να εξαλείψει τα καρκινικά κύτταρα στην περιοχή όπου έχει εντοπιστεί ο καρκίνος αλλά και με σκοπό να καθαρίσει και τα κοντινά λεμφαγγεία και τους λεμφαδένες που μπορεί να έχουν προσβληθεί από τον καρκίνο (Münger et al, 2004).

Κατά τη διαδικασία της ακτινοθεραπείας τοποθετείται μια ειδική μάσκα στον ασθενή που συγκρατεί το κεφάλι του και τον κρατάει ακίνητο καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Ο ασθενής βρίσκεται ξαπλωμένος σε κρεβάτι και επομένως η μάσκα δεν εμποδίζει τον άρρωστο να αναπαύεται καθ' όσο διαρκεί η θεραπευτική συνεδρία. Η θεραπευτική ομάδα συζητάει αρχικά με τον ασθενή και τον ενημερώνει για τη διαδικασία της ακτινοθεραπείας, ενώ του παρέχει και ψυχολογική υποστήριξη για να αντιμετωπίσει το άγχος του σχετικά με τη χρήση της μάσκας αλλά και με την όλη διαδικασία της συγκεκριμένης θεραπείας.

Η χημειοθεραπεία είναι μια μέθοδος που αποσκοπεί στην καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Ειδικότερα για τους καρκίνους κεφαλής και τραχήλου η χημειοθεραπεία χορηγείται μέσω της φλεβικής οδού και η δράση της πραγματοποιείται με τη βοήθεια της κυκλοφορίας του αίματος. Υπάρχει μια μεγάλη σειρά φαρμακευτικών ουσιών που δρουν ενάντια στους καρκίνους κεφαλής και τραχήλου, όπως είναι η σισπλατίνη, η πακλιταξέλη, η δοσεταξέλη, η φλουορουρακίλη και άλλα φάρμακα.

Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμούς ανά δύο ή και παραπάνω μεταξύ τους, ενώ μπορεί να εναλλάσσονται προκειμένου να βρεθεί ο κατάλληλος συνδυασμός για την αντιμετώπιση του εκάστοτε καρκίνου. Πολλές φορές η χημειοθεραπεία πραγματοποιείται ταυτόχρονα με την ακτινοθεραπεία με σκοπό να ενισχυθεί η δράση της ακτινοθεραπείας.

Η βιολογική θεραπεία αφορά στη χρήση ορισμένων θεραπευτικών ουσιών που έχουν σχεδιαστεί ειδικά για να εμπλέκονται και να παρεμβαίνουν στην ανάπτυξη των κυττάρων. Για παράδειγμα, η κετουξιμάμπη είναι μια ουσία που δρα ενάντια στον υποδοχέα του αυξητικού επιδερμικού παράγοντα, ένα σημείο στην επιφάνεια του φυσιολογικού κυττάρου που συμβάλλει στην ανάπτυξή του. Η κετουξιμάμπη συνδέεται με τη δομή εκείνη της επιφάνειας του υγιούς κυττάρου και βοηθάει στην παρεμπόδιση της ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων αλλά και στη θανάτωσή τους.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των καρκίνων κεφαλής και τραχήλου διαμορφώνεται ανάλογα με το στάδιο στο οποίο βρίσκεται ο καρκίνος. Στα στάδια 1 και 2 ο θεραπευτικός σχεδιασμός προκύπτει στηριζόμενος στο γεγονός ότι ο καρκίνος έχει διάμετρο πιο μικρή από τέσσερα εκατοστά. Ειδικότερα σε καρκίνο του λάρυγγα μπορεί να επηρεαστούν σε ένα βαθμό οι φωνητικές χορδές, όμως η διήθηση των περιφερικών ιστών είναι συνήθως περιορισμένη. Οι λεμφαδένες και τα πιο απομακρυσμένα όργανα φαίνεται πως εμφανίζουν πολύ σπάνια μεταστάσεις στα πρώιμα στάδια του καρκίνου (Nayar & Wilbur, 2015).

Στα στάδια 1 και 2 της ανάπτυξης του καρκίνου, τόσο η ακτινοθεραπεία όσο και η χειρουργική επέμβαση προσφέρουν παρόμοια αποτελέσματα, εφόσον πρόκειται για τοπική αντιμετώπιση του καρκίνου. Οι σύγχρονες μέθοδοι της ακτινοθεραπείας περιλαμβάνουν μέσα και τεχνικές που διαμορφώνουν τη δέσμη της ακτινοβολίας με τέτοιο τρόπο ώστε να δρα στοχευμένα και σχεδόν αποκλειστικά προς τα καρκινικά κύτταρα, αποφεύγοντας όσο το δυνατόν περισσότερο τα υγιή κύτταρα της γύρω περιοχής.

Ακολούθως, για το θεραπευτικό σχεδιασμό κατά τα στάδια 3 και 4 του καρκίνου, πρέπει να υπολογιστεί το γεγονός ότι ο καρκίνος βρίσκεται σε έναν όγκο μεγαλύτερο από τέσσερα εκατοστά, ενώ οι παρακείμενοι ιστοί διηθούνται με αποτέλεσμα να εμποδίζεται η λειτουργικότητά τους. Για παράδειγμα, στον καρκίνο του λάρυγγα στο τρίτο ή τέταρτο στάδιο μπορεί να έχουν παραλύσει οι φωνητικές χορδές. Μπορεί επίσης να διηθηθούν οι κοντινοί λεμφαδένες ή ακόμη και πιο απομακρυσμένα όργανα, δημιουργώντας μεταστάσεις και περισσότερα ενεργά σημεία καρκίνου που πρέπει να αντιμετωπιστούν (Nelson & Benson, 2017).

Ένας καρκίνος θεωρείται χειρουργήσιμος όταν δίνει τη βεβαιότητα πως δε θα παραμείνουν στον οργανισμό καρκινικά κύτταρα μετά την αφαίρεση του όγκου, ενώ παράλληλα θα έχουν διατηρηθεί η αισθητικότητα και η λειτουργικότητα των οργάνων. Κάποιες μορφές καρκίνου, ανάλογα και το σημείο στο οποίο εκτείνονται, μπορεί να χειρουργούνται αλλά να δίνουν την εντύπωση πως θα αφαιρεθούν με μεγάλη δυσκολία και πως υπάρχει μεγάλο ενδεχόμενο να παραμείνουν καρκινικά κύτταρα στην περιοχή παρά την αφαίρεση του όγκου, με αποτέλεσμα ο χειρουργός να αποφασίζει να μην επέμβει με χειρουργική μέθοδο, αλλά συντηρητικά.

Υπάρχουν βέβαια και περιπτώσεις που ο καρκίνος θεωρείται χειρουργήσιμος αλλά ο ασθενής δε συναινεί με το χειρουργείο, κυρίως για λόγους αισθητικών και λειτουργικών αλλά και εξαιτίας ψυχολογικών παραγόντων, όπως είναι η άρνηση, το άγχος και ο φόβος για την έκβαση του χειρουργείου. Για παράδειγμα, ένας καρκίνος στη γλώσσα, ακόμη και όταν είναι μεγάλης έκτασης, δεν αποτελεί πρόκληση ή αδυναμία για το χειρουργό από τεχνικής άποψης, όμως η αφαίρεση της γλώσσας μπορεί να μη γίνει αποδεκτή από τον ίδιο τον ασθενή. Η θεραπευτική αντιμετώπιση των καρκίνων κεφαλής και τραχήλου που βρίσκονται στο τρίτο ή τέταρτο στάδιο περιλαμβάνει χειρουργείο όταν αυτό είναι εφικτό αλλά και συνοδευτική ακτινοθεραπεία. Σε ορισμένες περιπτώσεις προτείνεται και η συνδυαστική χημειοθεραπεία, με σκοπό να ενισχύσει τη δράση της ακτινοθεραπείας.

Κεφάλαιο 3. Επιπολασμός και συσχέτιση του ιού HPV με καρκίνους κεφαλής και τραχήλου

Η λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων έχει βρεθεί πως παίζει ένα σπουδαίο ρόλο στην εμφάνιση και ανάπτυξη διαφόρων καρκίνων κεφαλής και τραχήλου. Οι εναλλαγές των ερωτικών συντρόφων και η σύγχρονη σεξουαλική συμπεριφορά των νέων φαίνεται πως έχει οδηγήσει σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων από ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων, οι οποίοι έχουν συνδεθεί πολλές φορές με την εμφάνιση και ανάπτυξη καρκίνων κεφαλής και τραχήλου.

Μάλιστα, έχουν βρεθεί ορισμένοι τύποι του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων που ευθύνονται για καρκίνους του στοματοφάρυγγα, με επίπτωση που φτάνει τα ποσοστά από 13 έως και 60% περίπου σε παγκόσμιο επίπεδο από ετήσιες επιδημιολογικές μελέτες. Η διακύμανση αυτή πιθανολογείται πως σχετίζεται κυρίως με τις γεωγραφικές διαφοροποιήσεις αλλά και με τις διάφορες ηλικιακές κατηγορίες των πασχόντων (Emmanuel et al, 2019).

Στην Ευρώπη η συνολική επίπτωση των καρκίνων κεφαλής και τραχήλου που ευθύνονται στον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων φτάνει μέχρι και το ποσοστό του 40%. Συγκεκριμένα, σε μια μελέτη μετα-ανάλυσης με δεδομένα από παγκόσμιες μελέτες των τελευταίων ετών εντοπίστηκε ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων σε ένα ποσοστό 45,8% των καρκίνων του στοματοφάρυγγα, σε ένα ποσοστό 22,1% σε καρκίνους του λάρυγγα και σε ένα ποσοστό 24,2% σε καρκίνους της στοματικής κοιλότητας (Brierley et al, 2016). Σε παρόμοια μελέτη στην Ελλάδα, σε ασθενείς με καρκίνους κεφαλής και τραχήλου βρέθηκε η ύπαρξη του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων σε ένα ποσοστό 20,3% σε καρκίνους του στοματοφάρυγγα και σε ένα ποσοστό 22,8% σε καρκίνους του λάρυγγα (Dey, 2019).

Σχετικά με τους καρκίνους ρινός και παραρρινίων κοιλοτήτων έχει βρεθεί πως ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων ευθύνεται σε ένα ποσοστό που κυμαίνεται από 20 έως και 30% σε παγκόσμιο επίπεδο. Μερικές μελέτες μάλιστα παρουσιάζουν ακόμη μεγαλύτερο ποσοστό επίπτωσης που φτάνει το 32%. Επίσης, οι τύποι 6 και 11 του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων φαίνεται πως είναι χαμηλής επικινδυνότητας για εμφάνιση καρκίνων κεφαλής και τραχήλου, παρά το γεγονός ότι εμφανίζονται με μεγάλη συχνότητα σε πολλές χώρες ανά τον κόσμο.

Αντίθετα, ο τύπος 16 του ιού HPV είναι ο πιο συχνά εμφανιζόμενος τύπος του ιού και έχει ενοχοποιηθεί για πολλές περιπτώσεις καρκίνων κεφαλής και τραχήλου. Μάλιστα, ο τύπος 16 εμφανίζει ένα ποσοστό επίπτωσης περίπου 33% σε περιπτώσεις αντίστοιχων καρκίνων, με κυριότερους τους καρκίνους του ρινοφάρυγγα, και αποτελεί ένα ποσοστό αρκετά σημαντικό αν σκεφτεί κανείς πόσο συχνά εμφανίζεται αυτός ο τύπος (Chan et al, 2019).

Σε μελέτη που διεξήχθη το 2015 στη Γερμανία βρέθηκε ένα ποσοστό 15,1% καρκίνων του ρινοφάρυγγα και ένα ποσοστό 8,7% καρκίνων του λάρυγγα που ευθύνονταν σε λοιμώξεις από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων. Η μελέτη δεν μπόρεσε να βρει ισχυρές συσχετίσεις με το φύλο, την ηλικία, το κάπνισμα ή άλλους παράγοντες που πιθανολογείται πως είναι οι βασικότεροι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης της λοίμωξης από ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Economopoulou et al, 2020).

Οι καρκίνοι ρινός και παραρρινίων κοιλοτήτων είναι αρκετά σπάνιοι, με ένα ποσοστό επίπτωσης σε παγκόσμιο επίπεδο που δεν ξεπερνάει το 3% και βρίσκεται κατά μέσο όρο στο 0,8% για τις περισσότερες χώρες ανά τον κόσμο ετησίως. Ωστόσο, ακόμη και για αυτούς τους σπάνιους καρκίνους ο τύπος 16 του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων φαίνεται πως είναι κύριος υπεύθυνος. Μάλιστα, σε ορισμένες χώρες που οι εμφανίσεις των καρκίνων ρινός και παραρρινίων είναι πιο αυξημένες έχουν βρεθεί μετρήσεις σε ποσοστό που έφτασε μέχρι και το 22% σε εμφάνιση λοίμωξης από ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων που κατέληξε σε ανάπτυξη τέτοιων καρκίνων (Franceschini et al, 2016).

Άλλες μελέτες των τελευταίων ετών αναφέρουν πως οι καρκίνοι κεφαλής και τραχήλου, που εμφανίζουν περίπου 600 χιλιάδες νέες περιπτώσεις κάθε χρόνο σε παγκόσμιο επίπεδο, με κυριότερους τους στοματοφαρυγγικούς καρκίνους, φαίνεται πως σχετίζονται σε ένα μεγάλο βαθμό με τη λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων. Μάλιστα, οι ερευνητές αναφέρουν ποσοστά που ξεπερνούν το 40% και ευθύνονται κυρίως σε συγκεκριμένους τύπους του ιού, όπως είναι ο τύπος 16 (Argyri et al, 2018).

Επομένως, είναι εμφανές πως υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων και των διαφόρων καρκίνων κεφαλής και τραχήλου. Ωστόσο, υπάρχουν αρκετές διακυμάνσεις στα ποσοστά που προκύπτουν από τις διάφορες μελέτες ανά τον κόσμο, γεγονός που καθιστά αναγκαία την περαιτέρω έρευνα για το συγκεκριμένο ζήτημα.

Κεφάλαιο 4. Σκοπός της μελέτης

Ο βασικός σκοπός της μελέτης είναι να διερευνήσει τον επιπολασμό και τη γενετική ετερογένεια του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων σε καρκίνους κεφαλής και τραχήλου. Δευτερευόντως, μελετήθηκαν τα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τον ιό HPV αλλά και με τους καρκίνους κεφαλής και τραχήλου ξεχωριστά τόσο σε παγκόσμιο επίπεδο όσο και στα ελληνικά δεδομένα.

Κεφάλαιο 5. Μεθοδολογία

Για τη διεξαγωγή της μελέτης πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση σε παγκόσμιες ηλεκτρονικές ιστοσελίδες και σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, όπως ήταν οι Pubmed και Google Scholar. Αναζητήθηκαν άρθρα σε ελληνική και αγγλική γλώσσα με έμφαση στα πιο πρόσφατα δεδομένα και κυρίως των τελευταίων δέκα ετών. Απορρίφθηκαν άρθρα που δεν επέτρεπαν την ελεύθερη διάθεση ολόκληρου του κειμένου. Αφαιρέθηκαν επίσης από την αναζήτηση των άρθρων στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων οι μελέτες που είχαν δημοσιευθεί σε άλλες γλώσσες πέρα από την ελληνική και αγγλική, προκειμένου να αποφευχθούν σφάλματα κατά τη μετάφραση των κειμένων αυτών.

Κεφάλαιο 6. Αποτελέσματα

Από τα ευρήματα της παρούσας μελέτης φάνηκε πως υπάρχουν ισχυρές σχέσεις ανάμεσα στην εμφάνιση λοίμωξης από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων και στην ανάπτυξη των διαφόρων καρκίνων κεφαλής και τραχήλου. Φαίνεται μάλιστα πως ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων αποτελεί έναν από τους βασικούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης καρκίνων κεφαλής και τραχήλου, παρά τις διακυμάνσεις που παρατηρούνται στις διάφορες χώρες ανά τον κόσμο.

Μάλιστα, βρέθηκε πως οι εναλλαγές των ερωτικών συντρόφων και η σύγχρονη σεξουαλική συμπεριφορά των νέων μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων από ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων, οι οποίοι έχουν συνδεθεί πολλές φορές με την εμφάνιση και ανάπτυξη καρκίνων κεφαλής και τραχήλου. Η ηλικία, το φύλο και το κάπνισμα ή η κατανάλωση αλκοόλ, που αποτελούν βασικούς παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση της λοίμωξης από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων δεν έχει ξεκαθαριστεί πως ακριβώς σχετίζονται με την εμφάνιση καρκίνων κεφαλής και τραχήλου, γεγονός που απαιτεί περαιτέρω έρευνα.

Ωστόσο, έχουν βρεθεί ορισμένοι τύποι του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων που ευθύνονται για καρκίνους του στοματοφάρυγγα, για καρκίνους ρινός και παραρρινίων κόλπων, για καρκίνους στο λάρυγγα αλλά και σε άλλες περιοχές της κεφαλής και του λαιμού. Τα ποσοστά που έχουν προκύψει από τις διάφορες μελέτες ανά τον κόσμο τα τελευταία τουλάχιστον δέκα χρόνια δείχνουν μεγάλες διακυμάνσεις μεταξύ των διαφορετικών χωρών παγκοσμίως.

Κεφάλαιο 7. Συζήτηση

Συνοψίζοντας λοιπόν όλα τα παραπάνω, φαίνεται πως ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων ευθύνεται για την εμφάνιση και ανάπτυξη ορισμένων καρκίνων κεφαλής και τραχήλου. Μάλιστα, έχουν ενοχοποιηθεί συγκεκριμένοι τύποι του ιού, οι οποίοι είναι υψηλού κινδύνου εμφάνισης τόσο για άλλα είδη καρκίνων όσο και για τους καρκίνους κεφαλής και τραχήλου.

Εξαιτίας των ισχυρών διακυμάνσεων που έχουν εντοπιστεί στα ποσοστά εμφάνισης του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων σε καρκίνους κεφαλής και τραχήλου σε διάφορες χώρες ανά τον κόσμο, δεν μπορούν να παρουσιαστούν αξιόπιστα αποτελέσματα για το ζήτημα αυτό ακόμη και σήμερα. Ωστόσο, έχουν βρεθεί ισχυρές σχέσεις μεταξύ της λοίμωξης από τον ιό HPV και καρκίνους του στοματοφάρυγγα και του λάρυγγα.

Σημαντικό είναι επίσης το γεγονός ότι έχει ενοχοποιηθεί πολλάκις η συχνή εναλλαγή των ερωτικών συντρόφων για την εμφάνιση τόσο της λοίμωξης από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων όσο και στην εμφάνιση καρκίνων κεφαλής και τραχήλου. Επομένως, είναι απαραίτητο να διεξαχθούν περαιτέρω μελέτες, προκειμένου να διερευνηθούν περισσότερο οι παράγοντες που οφείλονται στην εμφάνιση των καρκίνων αυτών αλλά και οι συσχετίσεις αυτών των παραγόντων με τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων.

Αναφορές

- Argyri E., Tsimplaki E., Papatheodorou D., Daskalopoulou D. & Panopoulou E. (2018) Recent Trends in HPV Infection and Type Distribution in Greece. *Anticancer Research*. 38(5):3079-3084.
- Barski D., Georgas E., Gerullis H. & Ecke T. (2014) Metastatic Penile Carcinoma – An Update on the Current Diagnosis and Treatment Options. *Central European Journal of Urology*. 67(2):126-132.
- Basu P., Mittal S., Vale D.B. & Kharaji Y.C. (2018) Secondary Prevention of Cervical Cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 47:73-85.
- Bhatla N., Berek J.S., Fredes M.C., Denny L.A., Grenman S., Karunaratne K., Kehoe S.T., Konishi I., Olawaiye A.B., Prat J. & Sankaranarayanan R. (2018) Revised FIGO Staging for Carcinoma of the Cervix Uteri. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: the Official Organ of the International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 145(1):129-135.
- Brierley J., Gospodarowicz M. & O’Sullivan B. (2016) *The Principles of Cancer Staging*. Ecancermedicalsecience. 10:ed61.
- Bruni L., Diaz M., Castellsagué X., Ferrer E., Bosch X.F. & deSanjosé 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.
- Castle P.E. & Maza M. (2015) Prophylactic HPV Vaccination: Past, Present & Future. *Epidemiology and Infection*. 144(3):449-468.
- 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*. 2019:3257939.
- Cheng L., Wang Y. & Du J. (2020) Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review. *Vaccines*. 8(3):391.
- Chikandiwa A & van Wyk B.E. (2013) Knowledge and Awareness of Human Papillomavirus and Intention with Regard to Human Papillomavirus Vaccine Uptake by Female Tertiary Students in the Eastern Cape Province. *The Southern African Journal of Epidemiology & Infection: Official Journal of the Sexually Transmitted Diseases, Infectious Diseases and Epidemiological Societies of Southern Africa*. 28(4):215-220.

- Cubilla A.L., Sanchez D.F., Cañete S. & Fernandez-Nestosa M.J. (2016) The Variegated Morphology of HPV-Related Neoplasms of the Penis. *Oncology (Williston Park)*. 30(3):253-256.
- De Villiers E.M., Fauquet C., Broker T.R., Bernard H.U. & zur Hausen H. (2004) Classification of Papillomaviruses. *Virology*. 324:17-27.
- Denny L. (2012) Improving Reproductive Health. Cervical Cancer Prevention: New Opportunities for Primary and Secondary Prevention in the 21st Century. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 119(Suppl 1):S80-S84.
- Dey P. (2019) *Color Atlas of Female Genital Tract Pathology*. Singapore:Springer.
- Economopoulou P., Kotsantis I. & Psyrris A. (2020) Special Issue about Head and Neck Cancers: HPV Positive Cancers. *International Journal of Molecular Sciences*. 21(9):3388.
- Elrefaey S., Massaro M.A., Chiocca S., Chiesa F. & Ansarin M. (2014) HPV in Oropharyngeal Cancer: The Basics to Know in Clinical Practice. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 34(5):299-309.
- Emmanuel A., Nettleton J., Watkin N. & Berney D.M. (2019) The Molecular Pathogenesis of Penile Carcinoma – Current Developments and Understanding. *Virchows Archiv*. 475(4):397-405.
- Franceschini G., Sanchez A.M., DiLeone A., Scaldaferrri A., Ferrucci M., Mulè A., Constantini M. & Masetti R. (2016) Penile Cancer Metastasizing to the Breast: A Case Report. *Journal of Medical Case Reports*. 10:53.
- Gami B., Kubba F. & Ziprin P. (2014) Human Papilloma Virus and Squamous Cell Carcinoma of the Anus. *Clinical Medical Insights: Oncology*. 8:113-119.
- Giuliano A.R., Tortolero-Luna G., Ferrer E., Burchell A.N., deSanjosé S, Kruger Kjaer S., Munoz N., Schiffman M. & Bosch F.X. (2008) Epidemiology of Human Papillomavirus Infection in Men, in Cancers other than Cervical and in Benign Conditions. *Vaccine*. 26:(Suppl 10):K17-K28.
- Goon P.K.C., Stanley M.A., Ebmeyer J., Steinsträsser L., Upile T., Jerjes W., Bernal-Sprekelsen M., Görner M. & Sudhoff H.H. (2009) HPV & Head and Neck Cancer: A Descriptive Update. *Head & Neck Oncology*. 1:36.
- Grulich A.E., Poynten I.M., Machalek D.A., Jin F., Templeton D.J. & Hillman R.J. (2012) The Epidemiology of Anal Cancer. *Sexual Health*. 9(6):504-508.

- Hakenberg O.W., Compérat E.M., Minhas S., Necchi A., Protzel C. & Watkin N. (2015) European Association of Urology Guidelines on Penile Cancer: 2014 Update. *European Urology*. 67(1):142-150.
- Harper D.M. & DeMars L.R. (2017) HPV Vaccines – A Review of the First Decade. *Gynecologic Oncology*. 146(1):196-204.
- Hartwig S., Baldauf J.J., Dominiak-Felden G., Simondon F., Alemany L., deSanjosé S & Castellsagué X. (2015) Estimation of the Epidemiological Burden of HPV-related Anogenital Cancers, Precancerous Lesions, and Genital Warts in Women and Men in Europe: Potential Additional Benefit of a Nine-valent Second HPV Vaccine Compared to First Generation HPV Vaccines. *Papillomavirus Research*. 1:90-100.
- Jelastopulu E., Karnaki P., Bartsokas C., Plotas P. & Sissouras A. (2013) Screening for Cervical Cancer – Uptake and Associated Factors in a Representative Sample in the City of Patras, West-Greece. *Universal Journal of Public Health*. 1:7-13.
- Karamanou M., Agapitos E., Kousoulis A. & Androutsos G. (2010) From the Humble Wart to HPV: a Fascinating Story Throughout Centuries. *Oncology Reviews*. 4(3):133-135.
- Kato M.G., Baek C.H., Chaturvedi P., Gallagher R., Kowalski L.P., Leemans C.R., Warnakulasuriya S., Nguyen S.A. & Day T.A. (2019) Update on Oral and Oropharyngeal Cancer Staging – International Perspectives. *World Journal of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery*. 6(1):66-75.
- Kidd L.C., Chaing S., Chipollini J., Giuliano A.R., Spicss P.E. & Sharma P. (2017) Relationship Between Human Papillomavirus and Penile Cancer – Implications for Prevention and Treatment. *Translational Andrology and Urology*. 6(5):791-802.
- Kingma D.W., Allen R.A., Moore W., Caughron S.K., Melby M., Gillis E.M., Marlar R.A. & Dunn T.S. (2010) HPV Genotype Distribution in Oral and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma Using Seven In Vitro Amplification Assays. *Anticancer Research*. 30(12):5099-5104.
- Li J., Kang J., Mao Y., Zheng P., Abdullah A.S., Wu G. & Wang F. (2020) Investigative HPV- and HPV Vaccine-Related Knowledge, Perceptions, and Information Sources among Health Care Providers in Three Big Cities in China. *Vaccines*. 8(3):499.

- Machiels J.P., Leemans R.C., Golusinski W., Grau C., Licitra L & Gregoire V. (2020) Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity, Larynx, Oropharynx and Hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. 31(11):1462-1475.
- Majchrzak E., Szybiak B., Wegner A., Pienkowski P., Pazdrowski J., Luczewski L., Sowka M., Golusinski P., Malicki J. & Golusinski W. (2014) Oral Cavity and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in Young Adults: A Review of the Literature. *Radiology and Oncology*. 48(1):1-10.
- Manoli N.N., Manoli N.S., Kakoti L., Kamath A. & Kulkarni S. (2016) Manual Liquid Based Cytology in Diagnosis of Gynecologic Pathology. *Cancer Research Journal*. 4(4):58-68.
- Marlow L.A.V., Zimet G.D., McCaffery K.J., Ostini R. & Waller J. (2013) Knowledge of Human Papillomavirus (HPV) and HPV Vaccination: An International Comparison. *Vaccine*. 31(5):763-769.
- Münger K., Baldwin A., Edwards K.M., Hayakawa H., Nguyen C.L., Owens M., Grace M. & Huh K. (2004) Mechanisms of Human Papillomavirus-Induced Oncogenesis. *Journal of Virology*. 78(21):11451-60.
- Nayar R. & Wilbur D.C. (2015) *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes (3rd edition)*. Cham:Springer.
- Nelson V.M. & Benson A.B. (2017) Epidemiology of Anal Canal Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 26(1):9-15.
- Ogilvie G., Nakisige C., Huh W.K., Mehrotra R., Franco E.L. & Jeronimo J. (2017) Optimizing Secondary Prevention of Cervical Cancer: Recent Advances and Future Challenges. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 138(Suppl 1):S15- S19.
- Panotopoulou E., Tserkezoglou A., Kouvousi M., Tsiaousi I., Chatzieleftheriou G., Daskalopoulou D. & Magiakos G. (2007) Prevalence of Human Papillomavirus Types 6, 11, 16, 18, 31 and 33 in a Cohort of Greek Women. *Journal of Medical Virology*. 79(12):1898-1905.
- Rizzo A.E. & Feldman S. (2018) Update on Primary HPV Screening for Cervical Cancer Prevention. *Current Problems in Cancer*. 42(5):507-520.
- Roberts J.R., Siekas L.L. & Kaz A.M. (2017) Anal Intraepithelial Neoplasia: A Review of Diagnosis and Management. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 9(2):50-61.

- Rosen B.L., Shew M.L., Zimet G.D., Ding L., Mullins T.L.K. & Kahn J.A. (2017) Human Papillomavirus Vaccine Sources of Information and Adolescents' Knowledge and Perceptions. *Global Pediatric Health*. 4(1):1-10.
- Sakamoto J., Shigehara K., Nakashima K., Kawaguchi S., Nakashima T., Shimamura M., Yasuda M., Kato T., Hasegawa T., Kobori Y., Okada H., Deguchi T., Izumi K., Kadono Y. & Mizokami A. (2019) Etiological Role of Human Papillomavirus Infection in the Development of Penile Cancer.
- Salmo E. & Haboubi N. (2011) An Update on Anal Cancer Diagnosis and Treatment. *Polish Journal of Surgery*. 83(2):108-116.
- Schiffman M., Castle P.E., Jeronimo J., Rodriguez A.C. & Wacholder S. (2007) Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Lancet*. 370(9590):890-907.
- Senapati R., Senapati N.N. & Dwibedi B. (2016) Molecular Mechanisms of HPV Mediated Neoplastic Progression. *Infectious Agents and Cancer*. 11:59.
- Serrano B., Brotons M., Bosch F.X. & Bruni L. (2018) Epidemiology and Burden of HPV-related Disease. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 47:14-26.
- Skroumpelos A., Agorastos T., Constantinidis T., Chatzistamatiou K. & Kyriopoulos J. (2019) Economic Evaluation of HPV DNA test as Primary Screening Method for Cervical Cancer: A Health Policy Discussion in Greece. *PLoS ONE*. 14(12):e0226335.
- Smith J.S., Gilbert P.A., Melendy A., Rana R.K. & Pimenta J.M. (2011) Age-Specific Prevalence of Human Papillomavirus Infection in Males: A Global Review. *Journal of Adolescent Health* 48(6):540-552.
- Starfield B., Hyde J., Gervas J. & Heath I. (2008) The Concept of Prevention: A Good Idea Gone Astray? *Journal of Epidemiology & Community Health*. 62(7):580-583.
- Stratton K.L. & Culcin D.J. (2016) A Contemporary Review of HPV and Penile Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 30(3):245-249.
- Syrjäneb S., Lodi G., von Bültzingslöwen I., Aliko A., Arduino P., Campisi G., Challacombe S., Ficarra G., Flaitz C. Zhou H.M., Maeda H., Miller C. & Jontell M. (2011) Human Papillomavirus in Oral Carcinoma and Potentially Malignant Disorders: A Systematic Review. *Oral Diseases*. 17(Suppl 1):58-72.
- Torre L.A., Siegel R.L., Ward E.M. & Jemal A. (2016) Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends – An Update. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 25(1):16-27.

- Tota J.E., Chevarie-Davis M., Richardson L.A., deVries M. & Franco E.L. (2011) Epidemiology and Burden of HPV Infection and Related Diseases: Implications for Prevention Strategies. *Preventive Medicine*. 53(Suppl 1):S12-S21.
- Tristram A. & Fiander A. (2007) Human Papillomavirus (Including Vaccines) *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*. 17(11):324-329.
- Trucchi C., Amicizia D., Tafuri S., Sticchi L., Durando P., Costantino C., Varlese F., DiSilverio B., Bagnasco A.M., Ansaldi F. & Icardi G. (2020) Assessment of Knowledge, Attitudes, and Propensity towards HPV Vaccine of Young Adult Students in Italy. *Vaccines*. 8(1):74.
- Tsikis S., Hoefler L., Charnot-Katsikas A. & Schneider J.A. (2016) HPV Infection by Anatomical Site Among Greek Men and Women: A Systematic Review. *European Journal of Cancer Prevention: the Official Journal of the European Cancer Prevention Organization (ECP)*. 25(6):558-571.
- Vaccarella S., Lortet-Tieulent J., Plummer M., Franceschi S. & Bray F. (2013) World-wide Trends in Cervical Cancer Incidence: Impact of Screening Against Changes in Disease Risk Factors. *European Journal of Cancer*. 49(15):3262-3273.
- Vaidakis D., Moustaki I., Zervas I., Barbouni A., Merakou K., Chrysi M.S., Creatsa G. & Panoskaltsis T. (2017) Knowledge of Greek Adolescents on Human Papilloma Virus (HPV) and Vaccination. A National Epidemiologic Study. *Medicine(Baltimore)*. 96(1):e5287.
- Xenaki D., Plotas P., Michail G., Poulas K. & Jelastopulu E. (2020) Knowledge, Behaviours and Attitudes for Human Papillomavirus (HPV) Prevention among Educators and Health Professionals in Greece. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 24(14):7745-7752.
- Yu Y.B., Wang Y.H., Yang X.C., Zhao Y., Wang M.L. & Niu H.T. (2019) The Relationship Between Human Papillomavirus and Penile Cancer over the Past Decade: A Systematic Review and Meta-analysis. *Asian Journal of Andrology*. 21(4):375-380.
- Zhu J., Norman I., Elfgren K., Gaberi V., Hagmar B., Hjerpe A. & Andersson S. (2007) A Comparison of Liquid-based Cytology and Pap Smear as a Screening Method for Cervical Cancer. *Oncology Reports*. 18(1):157-160.

Πηγές Εικόνων

Εικόνα εξωφύλλου: <https://www.hpvsociety.gr/>