

Ανασκόπηση

Η πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στην εποχή μετά τον HPV-εμβολιασμό

Παυλίδου Ε¹
Ζαφράκας Μ²
Αγοραστός Θ²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Με τα πολυδύναμα εμβόλια εναντίον του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) διανοίγονται νέες προοπτικές στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Ο εμβολιασμός εναντίον του HPV θα πρέπει να ενσωματωθεί στις υπάρχουσες στρατηγικές δευτερογενούς πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, δεδομένου ότι δεν παρέχει ανοσιακή κάλυψη εναντίον όλων των τύπων του ιού. Μαθηματικά μοντέλα ανάλυσης προβλέπουν την πιθανή επίδραση του εμβολιασμού στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου, καθορίζοντας μεταξύ άλλων, την κατάλληλη ηλικία εμβολιασμού, το απαιτούμενο ποσοστό κάλυψης του πληθυσμού από τον εμβολιασμό, την εφαρμογή του εμβολίου είτε μόνο στο γυναικείο είτε και στον ανδρικό πληθυσμό, την ανάγκη αναμνηστικών δόσεων, την κατάλληλη ηλικία έναρξης του ασυμπτωματικού ελέγχου (screening) και τα μεσοδιαστήματα ελέγχου. Παράλληλα, με μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας μπορεί να καθοριστεί το πρόγραμμα ασυμπτωματικού ελέγχου με τον αποτελεσματικότερο συνδυασμό μεθόδων (HPV-DNA-τεστ, τεστ-Παπ). Έτσι, λαμβάνοντας υπόψη τα ιδιαίτερα επιδημιολογικά και οικονομικά χαρακτηριστικά κάθε χώρας θα καθοριστεί ο αποδοτικότερος τρόπος εφαρμογής του εμβολιασμού, ώστε να επιτευχθεί η μέγιστη δυνατή αποτελεσματικότητα στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Όροι ευρετηρίου: καρκίνος τραχήλου μήτρας, ιός ανθρωπίνων θηλωμάτων, HPV, εμβολιασμός εναντίον του HPV, πρωτογενής πρόληψη, δευτερογενής πρόληψη.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Εδώ και πάρα πολλά χρόνια, τα προγράμματα πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, βασιζόμενα από τη δεκαετία του 1950 στο τεστ Παπανικολάου, έπαιξαν σημαντικό ρόλο στον τομέα της δημόσιας υγείας, έχοντας ως αποτέλεσμα τη ριζική μείωση τόσο της συχνότητας όσο και της θνησιμότητας από αυτή τη μορφή καρκίνου. Ωστόσο, παρά τις μακροχρόνιες προσπάθειες για ευρεία εφαρμογή του τεστ-Παπανικολάου, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας εξακολουθεί να κατέχει στις μέρες μας τη δεύτερη θέση ως αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες σε παγκόσμιο επίπεδο¹. Νεότερα επιτεύγματα έχουν αλλάξει το πλαίσιο για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, με σημαντικότερες αρχικά την αναγνώριση της αιτιολογικής συσχέτισής του με τον ιό των ανθρωπι-

¹Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια, Ιατρική Σχολή Α.Π.Θ.

²Α' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Α.Π.Θ., Γ.Ν. Παπαγεωργίου

Αλληλογραφία:
Θεόδωρος Αγοραστός,
Καθηγητής Μαιευτικής - Γυναικολογίας,
Α' Μαιευτική - Γυναικολογική
Κλινική Α.Π.Θ., Γενικό Νοσοκομείο
Παπαγεωργίου, Περιφερειακή Οδός
Θεσσαλονίκης,
Ν. Ευκαρπία, 56403 Θεσσαλονίκη,
Τηλ.: 2310-693712
e-mail:agorast@auth.gr
Κατατέθηκε: 15/7/08
Εγκρίθηκε: 19/8/08

νων θηλωμάτων (Human Papilloma Virus – HPV) και στη συνέχεια την ανάπτυξη και εφαρμογή στην κλινική πράξη των πολυδύναμων εμβολίων εναντίον του HPV^{2,3}. Ωστόσο, ποικίλα είναι τα ερωτήματα που ανακύπτουν γύρω από την εφαρμογή του συνδυασμού πρωτογενούς (HPV εμβολιασμός) και δευτερογενούς (ασυμπτωματικός έλεγχος - screening) πρόληψης⁴.

Αδιαμφισβήτητο είναι το γεγονός ότι ο προφυλακτικός εμβολιασμός εναντίον του HPV δεν πρόκειται να αντικαταστήσει τις άλλες στρατηγικές πρόληψης, και αυτό επειδή δεν επιτυγχάνεται ανοσιακή προστασία από όλους τους τύπους του ιού. Γυναίκες που έχουν εμβολιαστεί θα πρέπει να συνεχίσουν να υποβάλλονται σε προληπτικό ασυμπτωματικό έλεγχο. Ωστόσο, ο εμβολιασμός μπορεί να επιτρέψει την έναρξη του ασυμπτωματικού ελέγχου σε μεγαλύτερη ηλικία, την αύξηση των μεσοδιαστημάτων του ελέγχου και να οδηγήσει στη μείωση της επιβάρυνσης από την παρακολούθηση και θεραπεία των προ-διηθητικών αλλοιώσεων του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Θα πρέπει να γίνει γενικά κατανοητό ότι ο εμβολιασμός και ο ασυμπτωματικός έλεγχος αλληλοσυμπληρώνονται και ότι η παραμέληση του τακτικού ελέγχου λόγω του εμβολιασμού θα μπορούσε να αυξήσει τη συχνότητα του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας^{5,6}. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στη νέα εποχή, ώστε να εντοπιστούν έγκαιρα φαινόμενα υποκατάστασης τύπων που έχουν καταπολεμηθεί με το εμβολιασμό από άλλους, μέχρι σήμερα σπανιότερους, τύπους του ιού, καθώς και η αναγνώριση άλλων πιθανών αιτιών αποτυχίας του εμβολιασμού⁷.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ (SCREENING) ΧΩΡΙΣ ΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ

Μετά την αναγνώριση της αιτιολογικής σχέσης του HPV με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, στον ασυμπτωματικό έλεγχο, πέρα από το τεστ Παπανικολάου, προστέθηκε και το HPV-DNA-τεστ. Διάφοροι τρόποι συνδυασμού των δύο αυτών μεθόδων έχουν προταθεί⁸. Ένας χαρακτηριστικός αλγόριθμος συνδυασμού του τεστ Παπανικολάου με το HPV-DNA-τεστ παρουσιάζεται στην Εικόνα 1⁹. Ο συνδυασμός του τεστ Παπανικολάου με το HPV-DNA-τεστ παρουσιάζει ποικίλα πλεονεκτήματα, τα οποία παρουσιάζονται παρακάτω σε συντομία. Το HPV-DNA-τεστ αποτελεί μία αυτοματοποιημένη, αντικειμενική και πολύ ευαίσθητη μέθοδο και έτσι το τεστ Παπανικολάου μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο στις HPV θετικές περιπτώσεις. Αποφεύγεται έτσι η άσκοπη περαιτέρω διερεύνηση HPV-αρνητικών κυτταρολογικών αλλοιώσεων και ταυτόχρονα δίνεται η δυνατότητα μεγαλύτερου μεσοδιαστήματος ελέγχου, κάτι που θα μπορούσε να βελτιώσει τόσο το κόστος όσο και τη συνέπεια ως προς τον ασυμπτωματικό έλεγχο⁸.

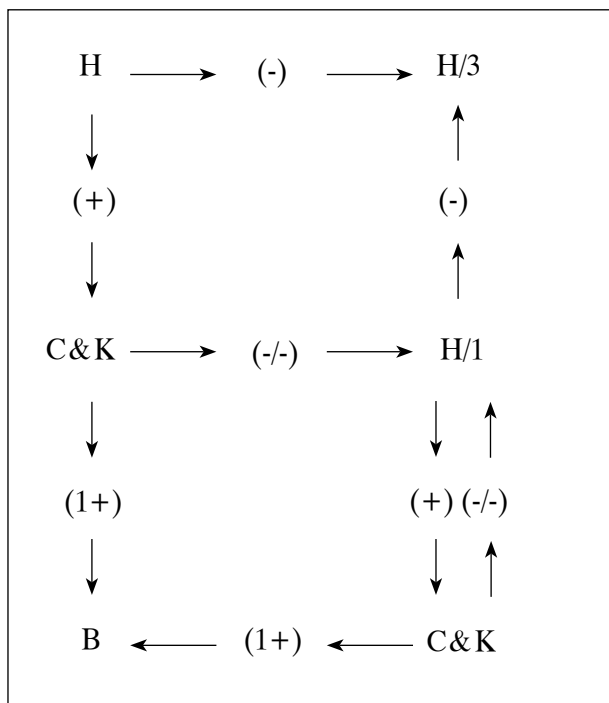
Οι περισσότερες αναπτυγμένες ευρωπαϊκές χώρες προτείνουν έναρξη του ελέγχου στην ηλικία των 20-25 ετών και στη συνέχεια κάθε 3-5 χρόνια μέχρι την ηλικία των 60-65 ετών¹⁰. Για τις χώρες αυτές θα πρέπει να αποτελέσει προτεραιότητα η όσο το δυνατόν μεγαλύτερη κάλυψη του πληθυσμού με την χρήση νέων μεθόδων, όπως το HPV-DNA-τεστ, με αποδοτικό τρόπο ως προς τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας. Γυναίκες 65 ετών που υποβλήθηκαν τακτικά σε ασυμπτωματικό έλεγχο κατά την διάρκεια της ζωής τους και είχαν κατ' επανάληψη αρνητικά αποτελέσματα, μπορούν να διακόψουν τον έλεγχο σε αυτή την ηλικία. Αντίθετα, γυναίκες που δεν ελέγχθηκαν επαρκώς στο παρελθόν θα πρέπει να συνεχίσουν να ελέγχονται και σε μεγαλύτερες ηλικίες, αφού ο κίνδυνος νόσησης είναι αυξημένος σε μεγαλύτερης ηλικίας μη-ελεγμένες γυναίκες¹⁰. Επειδή το HPV-DNA-τεστ παρουσιάζει μεγαλύτερη ευαισθησία από το τεστ-Παπανικολάου, τα μεσοδιαστήματα ελέγχου με τη μέθοδο αυτή θα πρέπει να είναι μεγαλύτερα, ειδικά ως προς το αναμενόμενο όφελος θα είναι πολύ μικρό, ενώ παράλληλα θα αυξηθεί σημαντικά το κόστος¹¹.

Ο ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΤΟΥ HPV-DNA-ΤΕΣΤ ΚΑΙ ΤΟΥ ΤΕΣΤ-ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ ΣΤΟΝ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ

Υπολογίζεται ότι το επιπλέον κόστος από την εισαγωγή του HPV-DNA-τεστ σε συνδυασμό με την κυτταρολογική εξέταση μπορεί ως έναν βαθμό να αντισταθμιστεί από την αύξηση του μεσοδιαστήματος ελέγχου¹². Ο ανά τρία έτη έλεγχος γυναικών άνω των 30 ετών με συνδυασμό HPV-DNA-τεστ και κυτταρολογικής εξέτασης φαίνεται να παρέχει ισοδύναμα ή και μεγαλύτερα οφέλη από τη συνηθισμένη ετήσια κυτταρολογική εξέταση^{10,13,14}.

Ως προς το κόστος, η πραγματοποίηση HPV-DNA-τεστ ανά τρία έτη υπολογίζεται ότι κοστίζει λιγότερο από ό,τι το τεστ Παπανικολάου ανά δύο έτη¹⁵. Επίσης, υπολογίζεται ότι η ταυτόχρονη λήψη HPV-DNA-τεστ και τεστ-Παπανικολάου κοστίζει λιγότερο και είναι πιο αποτελεσματική από ό,τι η επανάληψη της κυτταρολογικής εξέτασης ή ένα μεταγενέστερο HPV-DNA-τεστ¹⁶. Η οικονομική ανάλυση που θα πραγματοποιηθεί στο πλαίσιο μίας μεγάλης τυχαιοποιημένης μελέτης, στην οποία γίνεται σύγκριση ανάμεσα στο HPV-τεστ και το τεστ-Παπανικολάου και συμμετέχουν περισσότερες από 9.000 γυναίκες, αναμένεται να συμβάλει στην καλύτερη εκτίμηση του κόστους και στον καθορισμό του μεσοδιαστήματος ελέγχου¹⁷.

Από μελέτες που διεξήχθησαν στην Ευρώπη και στη Βόρεια Αμερική βρέθηκε ότι η ευαισθησία του HPV-DNA-τεστ είναι παρόμοια στις διάφορες περιοχές, ενώ αντίθετα η ευαισθησία του τεστ-Παπανικολάου παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις. Η ευαισθησία του HPV-



Εικόνα 1. Προτεινόμενο μοντέλο ελέγχου του γυναικείου πληθυσμού για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στην εποχή μετά τον εμβολιασμό⁹.

H = HPV DNA test [με ανίχνευση σε κολποτραχηλικό κυτταρικό υλικό του DNA των υψηλού κινδύνου (high-risk) στελεχών του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων]

H/3 = HPV DNA test ανά τριετία

H/1 = HPV DNA test ανά έτος

C & K = Τεστ Παπανικολάου και Κολποσκόπηση

(+) = θετικό αποτέλεσμα

(-) = αρνητικό αποτέλεσμα

(-/-) = Αρνητικά ευρήματα και του Τεστ Παπανικολάου και της Κολποσκόπησης

(1+) = Παθολογικά ευρήματα του Τεστ Παπανικολάου ή της Κολποσκόπησης

B = Βιοψία

DNA-τεστ είναι σε όλες τις ηλικίες υψηλή, ενώ αυτή της κυτταρολογικής εξέτασης είναι εμφανώς υψηλότερη σε γυναίκες άνω των 50 ετών σε σύγκριση με γυναίκες νεότερης ηλικίας. Έτσι, όλα τα παραπάνω συγκλίνουν στο ότι το HPV-DNA-τεστ μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μεμονωμένη μέθοδος ασυμπτωματικού ελέγχου, και σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος να πραγματοποιείται κυτταρολογική εξέταση. Αυτό θα πρέπει, ωστόσο, να επιβεβαιωθεί με μεγάλες και σωστά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες¹¹.

ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ HPV ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ ΜΕ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ

Υπολογίζεται ότι ο χρόνος που μεσολαβεί από τη στιγμή της μόλυνσης με τον HPV μέχρι την ανάπτυξη διηθητικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας πιθανότατα ξεπερνάει τις δύο δεκαετίες. Έτσι, διάφορα μαθηματικά μοντέλα χρησιμεύουν στο να πραγματοποιηθούν μακροπρόθεσμες προβλέψεις με βάση τα σημερινά ευρήματα των μελετών για τον εμβολιασμό¹⁶.

Οι Barnabas και συν.¹⁸ ανέλυσαν με μαθηματικό μοντέλο τη σεξουαλική μετάδοση του HPV-16 στη Φιλανδία, την επίδραση αλλαγών στη σεξουαλική συμπεριφορά και στο κάπνισμα στη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του τραχήλου και την επίδραση του εμβολιασμού εναντίον του τύπου HPV-16. Θεωρώντας ότι το εμβόλιο είναι 100% αποτελεσματικό και προκαλεί ισόβια ανοσία, φαίνεται ότι ο εμβολιασμός τόσο των αν-

δρών όσο και γυναικών μόνο ελαφρώς υπερέρχει σε σύγκριση με τον εμβολιασμό αποκλειστικά των γυναικών. Επιπρόσθετα, με κάλυψη του 90% του πληθυσμού με εμβολιασμό, η ετήσια συχνότητα εμφάνισης καρκίνου οφειλόμενου στον HPV-16 μειώνεται όσο μειώνεται και η ηλικία του εμβολιασμού.

Υπολογίζεται, ότι χωρίς καμία παρέμβαση η προβλεπόμενη συχνότητα καρκίνου από HPV-16 είναι 7/100.000 γυναίκες. Με τα τρέχοντα προγράμματα ασυμπτωματικού ελέγχου και χωρίς εμβολιασμό, η προβλεπόμενη συχνότητα ανέρχεται σε 2,8/100.000 γυναίκες. Εμβολιάζοντας το 90% των γυναικών και χωρίς την πραγματοποίηση ασυμπτωματικού ελέγχου, η προβλεπόμενη συχνότητα ελαττώνεται σε 0,6/100.000 γυναίκες. Εμβολιασμός και έλεγχος κάθε 10 χρόνια προβλέπεται να οδηγήσει σε συχνότητα 0,4/100.000 γυναίκες, ενώ εμβολιασμός και έλεγχος κάθε 5 χρόνια σε 0,2/100.000 γυναίκες¹⁸.

Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από το παραπάνω μαθηματικό μοντέλο συγκλίνουν με αυτά άλλων μελετών. Στοιχεία απαραίτητα για τη μείωση της συχνότητας του καρκίνου του τραχήλου θεωρούνται ο εμβολιασμός μεγάλου ποσοστού γυναικών, όχι όμως και ανδρών, ο εμβολιασμός πριν από την έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας και η μακροχρόνια προστασία του εμβολιασμού, με ή χωρίς αναμνηστικές δόσεις. Ένα αρνητικό ενδεχόμενο είναι η τυχόν αύξηση περιπτώσεων καρκίνου από ογκογόνους τύπους HPV που δεν περιλαμβάνονται στο εμβόλιο, κάτι που όμως

θα μπορούσε να αντιμετωπιστεί με την εισαγωγή και αυτών των τύπων σε ένα νεότερο πολυδύναμο εμβόλιο. Γενικά, πιο αποτελεσματική στρατηγική θεωρείται ο συνδυασμός του εμβολιασμού με τα πρωτόκολλα ασυμπτωματικού ελέγχου (τεστ Παπανικολάου ή και HPV-DNA-τεστ), από ό,τι ο εμβολιασμός ή ο ασυμπτωματικός έλεγχος από μόνοι τους¹⁸.

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ HPV-ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ ΚΑΙ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Το ζητούμενο στην εποχή μετά τον HPV εμβολιασμό είναι η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού του εμβολιασμού με τον ασυμπτωματικό έλεγχο. Η αποτελεσματικότητα αυτή αναλύθηκε με ένα ιδιαίτερο μαθηματικό μοντέλο¹⁹. Υπολογίζεται ότι από τη στιγμή του εμβολιασμού μέχρι την ελάττωση της συχνότητας μόλυνσης από τον ιό και της θνησιμότητας από καρκίνο του τραχήλου χρειάζονται δεκαετίες. Η ηλικία εμβολιασμού έχει μεγάλη πρακτική σημασία, γιατί καθορίζει από τη μια το γιατρό της ειδικότητας που θα πραγματοποιήσει τον εμβολιασμό (παιδίατρο ή γυναικολόγο) και από την άλλη το ποσοστό κάλυψης που πληθυσμού που μπορεί να επιτευχθεί. Είναι απόλυτα λογικό να εμβολιάζονται τα κορίτσια πριν από την έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας, και αυτό επιβεβαιώνεται από μαθηματικό μοντέλο. Εάν οι δέκτες του εμβολίου δεν συνεχίσουν να υποβάλλονται σε ασυμπτωματικό έλεγχο, τότε υπάρχει ο κίνδυνος να αυξηθεί η θνησιμότητα με το πέρασμα του χρόνου, αφού η ανοσιακή προστασία εξασθενεί¹⁹.

Επίσης, εξετάστηκε το κατά πόσο το ποσοστό κάλυψης του πληθυσμού με εμβολιασμό και ασυμπτωματικό έλεγχο μπορεί να μειώσει τη συχνότητα του καρκίνου και ποιο θα είναι το αντίστοιχο κόστος ανά γυναίκα. Όταν το ποσοστό κάλυψης του πληθυσμού με εμβολιασμό είναι μικρότερο του 50%, τότε ο ασυμπτωματικός έλεγχος προσφέρει σημαντικά οφέλη, ενώ όταν το ποσοστό κάλυψης φτάνει στο 75% τα οφέλη από τον ασυμπτωματικό έλεγχο είναι πολύ μικρότερα. Σε κάθε χώρα, μία τέτοια ανάλυση θα πρέπει να συνδυάζεται με δεδομένα για το κόστος του εμβολιασμού και του ασυμπτωματικού ελέγχου στη συγκεκριμένη χώρα, ώστε να γίνει η κατάλληλη προσαρμογή στις ιδιαίτερες τοπικές συνθήκες, με τελικό αποτέλεσμα την καλύτερη δυνατή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας¹⁹.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Την έγκριση για την επίσημη κυκλοφορία των εμβολίων εναντίον του HPV δεν την έχει ακόμη ακολουθήσει η ευρεία χρήση τους, ακόμη και στις οικονομικά αναπτυγμένες χώρες. Η παροχή χρηματοδότησης για τον εμβολιασμό, η επίβλεψη του ποσοστού κάλυψης του

πληθυσμού και της ασφάλειας του εμβολίου, η εδραίωση και η συνεχής βελτίωση του ποσοστού κάλυψης του πληθυσμού, καθώς και η καλλιέργεια της συνειδητής ανάγκης για εμβολιασμό αποτελούν προϋποθέσεις απαραίτητες για ένα επιτυχημένο πρόγραμμα εμβολιασμού. Ο συνδυασμός πρωτογενούς (εμβόλιο) και δευτερογενούς (ασυμπτωματικός έλεγχος) πρόληψης σε κάθε χώρα θα πρέπει να γίνει με βάση τα ιδιαίτερα τοπικά επιδημιολογικά και οικονομικά χαρακτηριστικά, ώστε να επιτευχθεί η καλύτερη από πλευράς κόστους-αποτελεσματικότητας εφαρμογή του εμβολιασμού. Η εφαρμογή των εμβολίων εναντίον συγκεκριμένων τύπων του HPV μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μείωση της συχνότητας του καρκίνου του τραχήλου που οφείλεται σε αυτούς τους τύπους του ιού. Ένα υψηλό ποσοστό κάλυψης των γυναικών θα μπορούσε να επιτευχθεί μόνο μέσα από προγράμματα διεθνούς συνεργασίας. Παράλληλα θα πρέπει να υπάρχει επαγρύπνηση για την ανίχνευση καρκίνων που προκαλούνται από ογκογόνους τύπους του ιού, που δεν αποτελούν στόχο των εμβολίων¹⁶⁻¹⁹.

Summary

Pavlidou E., Zafrakas M., Agorastos T.

Cervical cancer prevention in the post-HPV-vaccination era Hellen Obstet Gynecol 20(3):250-254, 2008

Polyvalent vaccines against human papilloma virus (HPV) open new perspectives in prevention of cancer of the uterine cervix. HPV-vaccination should be incorporated in existing strategies of secondary prevention of cervical cancer, since it does not provide full coverage against all HPV-types. Mathematic analysis models predict the potential impact of vaccination on cervical cancer prevention, by determining the appropriate age of vaccination, the proportion of population that needs to be covered, vaccination of either women exclusively or men as well, the need for boost(s), the appropriate age when screening should start, and screening intervals. In parallel, cost-effectiveness studies may determine a screening program with the most efficient combination of methods (HPV-DNA-test, Pap-test). Thus, taking into consideration the epidemiologic and financial aspects in each country, the best way of applying the vaccination will be determined, in order to achieve the best possible effectiveness in preventing cervical cancer.

Key words: *cervical cancer, Human Papilloma Virus, HPV, HPV-vaccination, primary prevention, secondary prevention.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal

- C, Thun MJ. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106-130.
2. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-19.
 3. Watson M. Recent developments and perspectives of the human papillomavirus vaccine. Στο: Αγοραστός Θ, Βαβίλης Δ, Μπόντης ΙΝ (εκδ.) Σύγχρονες Εξελίξεις στην Πρόληψη του Γυναικολογικού Καρκίνου. University Studio Press. Θεσσαλονίκη 2006;167-186.
 4. Αγοραστός Θ. Εμβόλιο εναντίον του HPV: ανοικτά θέματα και ερωτηματικά. Στο: Αγοραστός Θ, Βαβίλης Δ, Μπόντης ΙΝ (εκδ.) Σύγχρονες Εξελίξεις στην Πρόληψη του Γυναικολογικού Καρκίνου. University Studio Press. Θεσσαλονίκη 2006, 193-207.
 5. Schiller JT, Davies P. Delivering on the promise: HPV vaccines and cervical cancer. *Nat Rev Microbiol* 2004;2:343-347.
 6. Arbyn M, Dillner J. Review of current knowledge on HPV vaccination: an appendix to the European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. *J Clin Virol* 2007;38 :189-197.
 7. Dillner J, Arbyn M, Dillner L. Translational mini-review series on vaccines: monitoring of human papillomavirus vaccination. *Clin Exp Immunol* 2007;148:199-207.
 8. Cuzick J, Mayrand MH, Ronco G, Snijders P, Wardle J. Chapter 10: New dimensions in cervical cancer screening. *Vaccine* 2006;24 (Suppl 3):S90-97.
 9. Αγοραστός Θ. Νέα εποχή στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Στο: Αγοραστός Θ, Βαβίλης Δ, Μπόντης ΙΝ (εκδ.) Λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV). Εύρος - Επιπτώσεις – Πρόληψη. University Studio Press. Θεσσαλονίκη 2008;243-249.
 10. Goldie SJ, Kim JJ, Myers E. Chapter 19: Cost-effectiveness of cervical cancer screening. *Vaccine* 2006;24 (Suppl 3):S164-170.
 11. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, Szarewski A, Birembaut P, Kulasingam S, Sasieni P, Iftner T. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006 ;119:1095-1101.
 12. Holmes J, Hemmett L, Garfield S. The cost-effectiveness of human papillomavirus screening for cervical cancer. *Eur J Health Econom* 2005; 50: 30-37.
 13. Sherlaw-Johnson C, Philips Z. An evaluation of liquid-based cytology and human papillomavirus testing within the UK cervical cancer screening programme. *Br J Cancer* 2004;91:84-91.
 14. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 61, April 2005. Human papillomavirus. *Obstet Gynecol* 2005;105:905-918.
 15. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, Jacobson D, Yi B, Hwang YT, Gold K, Barter J, Shah K. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA* 2002;287:2372-2381.
 16. Kim JJ. Mathematical model of HPV provides insight into impacts of risk factors and vaccine. *PLoS Med* 2006; 3: e164.
 17. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Coutlee F, Rodrigues I, Walter SD, Ratnam S, Franco EL; CCCaST Study Group. Randomized control trial of human papillomavirus testing versus Pap cytology in the primary screening for cervical cancer precursors: Design, methods and preliminary accrual results of the Canadian cervical cancer screening trial (CCCaST). *Int J Cancer* 2006;119:615-623.
 18. Barnabas RV, Laukkanen P, Koskela P, Kontula O, Lehtinen M, Garnett GP. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: a mathematical modeling analyses. *PLoS Med* 2006;3:e138.
 19. Garnett GP, Kim JJ, French K, Goldie SJ. Chapter 21: Modelling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes. *Vaccine* 2006;24:S178-186.