

Επιδημιολογία του ιού HPV στην Ελλάδα και σε άλλες χώρες του κόσμου

Ιωάννης Κ. Θανασάς¹, Γιάγκος Λαβράνος², Πηνελόπη Γκόγκου³, Δημήτριος Παρασκευής⁴

¹Μαιευτική & Γυναικολογική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων, Τρίκαλα, Ελλάδα, ²Ιατρική Σχολή και Τμήμα Επιστημών Υγείας, Ευρωπαϊκό Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος, ³Ογκολογική κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Norwich, Μεγάλη Βρετανία, ⁴Εργαστήριο Υγιεινής Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο τέταρτος πιο συχνός καρκίνος μεταξύ των γυναικών παγκοσμίως. Εκτιμάται ότι παραπάνω από μισό εκατομμύριο γυναίκες έχουν μολυνθεί από κάποιον γόνουτυπο του ιού HPV. Σκοπός της επιδημιολογικής ανασκόπησης είναι να προσδιοριστεί ο επιπολασμός της μόλυνσης από ιό ανθρώπινου θηλώματος (HPV) και η κατανομή του γονότυπου σε διάφορες χώρες και στην Ελλάδα και να καταγραφούν τα χαρακτηριστικά της επίπτωσης των υποτύπων. Από τις βάσεις δεδομένων καταγράψαμε δημοσιευμένες μελέτες σχετικές με την καταγραφή επιδημιολογικών δεδομένων του επιπολασμού των υποτύπων του ιού ανάλογα με τη γεωγραφική εντόπιση, τα ποσοστά ανίχνευσης HPV τόσο στις υγιείς γυναίκες όσο και σε αυτές που έχουν νοσήσει. Οι μελέτες ήταν ετερογενείς όσον αφορά την επιλογή του δείγματος. Ο επιπολασμός του HPV οποιουδήποτε υποτύπου είναι περίπου 11%. Ο HPV16 είναι ο πιο συνηθισμένος γονότυπος που αναφέρθηκε στις περισσότερες χώρες. Οι ουσιαστικές διαφορές στον επιπολασμό και τη διανομή του ιού HPV ανάμεσα στη γεωγραφική κατανομή μεταξύ των πληθυσμών που μελετήθηκαν αξίζουν περαιτέρω ανάλυση σε παγκόσμιες επιδημιολογικές μελέτες που θα συμπεριλαμβάνουν πληθυσμούς με κοινά χαρακτηριστικά.

Λέξεις ευρετηρίου: HPV, επιπολασμός, Ελλάδα, αναπτυγμένες χώρες, αναπτυσσόμενες χώρες

Παραπομπή

Ι.Κ. Θανασάς, Γ. Λαβράνος, Π. Γκόγκου, Δ. Παρασκευής. Επιδημιολογία του ιού HPV στην Ελλάδα και σε άλλες χώρες του κόσμου. *Επιστημονικά Χρονικά* 2020; 25(1): 132-147

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ιός HPV (Human Papilloma Virus) είναι ένας από τους πιο διαδεδομένους ιούς σήμερα παγκοσμίως. Ευθύνεται τόσο για τα κοινά νοσήματα που μεταδίδονται με την σεξουαλική επαφή και αφορούν σε

εκατομμύρια άνδρες και γυναίκες σε ολόκληρο τον κόσμο, όσο και για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και την καρκινογένεση στον άνθρωπο. Τα τελευταία τριανταπέντε χρόνια περίπου δεν μπορεί να αμφισβητηθεί η σχέση ανάμεσα στον ιό HPV και τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, ως

αποτέλεσμα μιας μακροχρόνιας μη αναστρέψιμης λοίμωξης από συγκεκριμένα στελέχη του ιού [1]. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο τρίτος σε συχνότητα εμφάνισης καρκίνος μεταξύ των γυναικών παγκοσμίως στις ανεπτυγμένες χώρες. Εκτιμάται ότι κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται 530000 περίπου νέα περιστατικά και καταγράφονται 275000 θάνατοι, με την πλειονότητα των περιστατικών να αφορούν στις ανεπτυγμένες χώρες [2,3].

Οι περισσότερες HPV λοιμώξεις μεταδίδονται μετά από στενή δερματική ή διαβλεννογόνια επαφή. Η σεξουαλική επαφή κατά κύριο λόγο, και επιπλέον, ο αυτοενοφθαλμισμός με τη βοήθεια των χεριών που έρχονται σε επαφή με τους βλεννογόνους και η περιγεννητική ή κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ζωής μετάδοση του ιού από τη μητέρα στο έμβρυο αποτελούν τις κύριες οδούς μετάδοσης της HPV λοίμωξης στον άνθρωπο. Η σεξουαλική επαφή είναι η κυριότερη οδός μετάδοσης της HPV λοίμωξης στην πρωκτογεννητική περιοχή. Η HPV λοίμωξη είναι πιο συχνή στις σεξουαλικά δραστήριες έφηβες και στις γυναίκες νεαρότερης ηλικίας, ενώ η λοίμωξη απαντάται σχετικά σπάνια σε γυναίκες που είναι σεξουαλικά ανενεργείς [4,5]. Η αυξημένη συχνότητα της HPV λοίμωξης σε νεαρές γυναίκες είναι πολύ πιθανό να σχετίζεται με τη συχνή εναλλαγή των ερωτικών συντρόφων που χαρακτηρίζει αυτές τις ηλικιακές ομάδες. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η σεξουαλική συμπεριφορά αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο της λοίμωξης από τους ιούς HPV [6].

Η λοίμωξη από ογκογόνο τύπο του ιού HPV, η εμμονή της HPV λοίμωξης, η ανάπτυξη υψηλόβαθμης τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής

αλλοίωσης και η μετέπειτα εξέλιξη σε καρκίνωμα *in situ* και διηθητικό καρκίνο θεωρείται σήμερα ότι αποτελούν τα απαραίτητα βήματα στην καρκινογένεση του τραχήλου της μήτρας. Εκτιμάται ότι όσο περισσότερο επιμένει η λοίμωξη από στέλεχος υψηλού κινδύνου του ιού HPV, τόσο αυξάνεται και η πιθανότητα καρκινογένεσης. Ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου για την εξέλιξη της HPV λοίμωξης σε νεοπλασία και καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είναι η επίμονη HPV λοίμωξη από έναν υψηλού κινδύνου γονότυπο του ιού [7]. Προοπτικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι η εμμονή της HPV λοίμωξης μειώνει την πιθανότητα της αυτοκάθαρσης και αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης προκαρκινικών αλλοιώσεων [8].

ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ HPV ΛΟΙΜΩΞΗΣ

Ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης έχει ερευνηθεί εκτεταμένα τα τελευταία χρόνια. Η γνώση του επιπολασμού για τον ιό HPV εκτιμάται ότι συμβάλλει σημαντικά στον εκσυγχρονισμό των πρωτογενών προληπτικών προγραμμάτων για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και προσφέρει στην εξασφάλιση ποιοτικότερων παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας με το χαμηλότερο δυνατό κόστος [9,10]. Η ευρέως αποδεκτή γνώση σήμερα ότι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι αποτέλεσμα μόλυνσης από τον ιό HPV σε ποσοστό σχεδόν 100%, οδήγησε την επιστημονική κοινότητα στην ανάγκη να υιοθετήσει μέτρα ικανά να προλάβουν τη διάδοση της HPV λοίμωξης και την καρκινογένεση στο τραχηλικό επιθήλιο. Παγκοσμίως, ο καρκίνος του τραχήλου της

μήτρας θεωρείται η τρίτη πιο συχνά εμφανιζόμενη μορφή καρκίνου στις γυναίκες, και η έβδομη στο σύνολο των καρκίνων, με περισσότερες από 500000 έως 530000 περίπου νέες περιπτώσεις το χρόνο [11].

Ο επιπολασμός του ιού HPV στις γυναίκες με φυσιολογικά κυτταρολογικά ευρήματα παγκοσμίως εκτιμάται ότι είναι 11.7%. Η μεγαλύτερη επίπτωση αφορά στην υποσακχάρια Αφρική (24%), στην Ανατολική Ευρώπη (21%) και στη Λατινική Αμερική (16%) [12]. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο υψηλότερος επιπολασμός της HPV λοίμωξης αφορά σε γυναίκες ηλικίας 15 και 19 ετών, με τη μεγαλύτερη επίπτωση να εμφανίζεται στο εικοστό πέμπτο έτος [13]. Ωστόσο, αυξημένη επίπτωση του επιπολασμού παρατηρείται τόσο στις αναπτυγμένες, όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες σε γυναίκες ηλικίας μεταξύ 45 και 54 ετών [14,15]. Οι συχνότεροι HPV γονότυποι σε γυναίκες με φυσιολογική κυτταρολογία σε ολόκληρο τον κόσμο είναι ο HPV 16 και ακολουθούν οι HPV υπότυποι 18, 31, 58 και 52. Ο HPV 16 είναι ο συχνότερος γονότυπος παγκοσμίως, εκτός από την Ανατολική Αφρική και την Ιαπωνία στις οποίες απαντάται συχνότερα ο HPV 52 [16,12].

Ο ΙΟΣ HPV ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Στην Ελλάδα η επίπτωση της HPV λοίμωξης είναι υψηλή και εκτιμάται ότι αυξάνεται διαρκώς τα τελευταία χρόνια. Τα περισσότερα δεδομένα για την επίπτωση και τον επιπολασμό της HPV λοίμωξης στον ελλαδικό χώρο προέρχονται από τη μελέτη «ΛΥΣΙΣΤΡΑΤΗ» (πίνακας 1). Ο Agorastos και οι συνεργάτες του αναλύοντας τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης τους, στόχος της οποίας μεταξύ των άλλων ήταν να εκτιμήσει τον συνολικό επιπολασμό της HPV λοίμωξης και την κατανομή των τύπων υψηλού κινδύνου στις Ελληνίδες ηλικίας από 18 έως 65 ετών έδειξαν ότι ο επιπολασμός ήταν υψηλότερος στην ηλικιακή ομάδα από 20 έως 29 ετών, και ακολούθως αυξημένη κατανομή παρατηρήθηκε στο ηλικιακό φάσμα 50 έως 59 ετών. Συνολικά, το 5.8% των γυναικών ήταν θετικές σε κάποιον τύπο HPV υψηλού κινδύνου. Ο πιο συχνός τύπος υψηλού κινδύνου που ανιχνεύθηκε ήταν ο HPV 16 και ακολουθούσαν οι τύποι 31, 35, 53, 18, 51, 56, 58, 52, 39, 66, 45, 33, 59 και 68. Ο τύπος HPV 16 ανιχνεύθηκε στο 24.8% των γυναικών που διαγνώστηκαν θετικές στον ιό HPV και στο 1.4% του συνόλου των γυναικών που συμμετείχαν στη μελέτη [17,18].

Πίνακας 1. Ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης στην Ελλάδα και η επιδημιολογική κατάταξη των υποτύπων του ιού κατά συχνότητα εμφάνισης

Μελέτη	Έτος	Επιπολασμός HPV	Υπότυποι HPV
Agorastos et al	2014	5.8%	16, 31, 35, 53, 18, 51, 56, 58, 52, 39, 66, 45, 33, 59, 68
Kroupis et al	2007	23.6%	16, 58
Panotopoulou et al	2007	24.6%	11, 18, 6, 16, 31, 33
Stamataki et al	2010	22.7%	16, 53, 18

Παλιότερη μελέτη προερχόμενη και αυτή από το Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο της Θεσσαλονίκης, σε δείγμα 1300 γυναικών περίπου που προσήλθαν στα εξωτερικά ιατρεία έξι γυναικολογικών κλινικών στη Βόρεια Ελλάδα έδειξε ότι ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης ήταν 2.5%. Το χαμηλό αυτό ποσοστό, ένα από τα χαμηλότερα ποσοστά HPV λοίμωξης που έχει διαπιστωθεί παγκοσμίως, δεν θεωρήθηκε αξιόπιστο, και από τους ίδιους τους ερευνητές αποδόθηκε στο γεγονός ότι οι γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν περισσότερο συνειδητοποιημένες σε θέματα πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας [19]. Επίσης, παλαιότερη επιδημιολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με παθολογικά κυτταρολογικά ευρήματα και μετά από τη λήψη τραχηλικών βιοψιών έδειξε ότι στις περιπτώσεις καρκίνου του τραχήλου της μήτρας οι υψηλού κινδύνου γονότυποι HPV 16, 18 και 31 ανιχνεύθηκαν σε ποσοστά 56%, 23% και 6%, αντίστοιχα. Ο ιός HPV 16 ανιχνεύθηκε στο 13% των χαμηλόβαθμων τραχηλικών αλλοιώσεων και στο 41% των υψηλόβαθμων τραχηλικών αλλοιώσεων. Ο ιός HPV 18 ανιχνεύθηκε στο 13% και 14% των χαμηλόβαθμων και υψηλόβαθμων ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας, αντίστοιχα [20].

Σε παρόμοια επιδημιολογική μελέτη, σκοπός της οποίας ήταν η εκτίμηση του επιπολασμού του ιού HPV σε τραχηλικό κυτταρολογικό επίχρισμα δείγματος γυναικών που παρακολουθούνταν στα εξωτερικά ιατρεία δημόσιου νοσοκομείου στην Αττική, καθώς και η διερεύνηση των σχετιζόμενων παραγόντων κινδύνου της HPV λοίμωξης

διαπιστώθηκε ότι ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης ήταν υψηλός σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Λοίμωξη από τον ιό HPV ανιχνεύθηκε στο 22.7% του δείγματος, με μέγιστο επιπολασμό 56.9% στην ηλικιακή ομάδα από 21 έως 30 ετών. Το ποσοστό των γυναικών που διαγνώστηκαν για πρώτη φορά με HPV λοίμωξη ήταν 17.3%. Οι ογκογονοί HPV γονότυποι ανιχνεύθηκαν στο 14.2% των HPV θετικών γυναικών. Ο επιπολασμός των υψηλού κινδύνου HPV υποτύπων 16, 53 και 18 ήταν 5.3%, 4.9% και 0.9%, αντίστοιχα. Ο HPV 16 ήταν ο συχνότερος υπότυπος που απομονώθηκε, είτε μόνος του, είτε σε συνύπαρξη με άλλους τύπους του ιού. Ταυτόχρονα οι συγγραφείς έδειξαν ότι ο αριθμός των ερωτικών συντρόφων και η κατανάλωση οινοπνεύματος φαίνεται να αποτελούν τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη HPV λοίμωξης και ακολουθούσαν η νεαρή ηλικία και το χαμηλό οικογενειακό εισόδημα των μελετώμενων γυναικών [21].

Επίσης, σε μελέτη που διεξήχθη στο Αντικαρκινικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών από τον Μάιο του 2003 έως και τον Σεπτέμβριο του 2006, με τη συμμετοχή 1636 γυναικών ηλικίας από 18 έως 48 ετών βρέθηκε ότι ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης ήταν 74.5% σε γυναίκες με παθολογικά κυτταρολογικά ευρήματα και 24.6% σε γυναίκες χωρίς παθολογικά κυτταρολογικά ευρήματα. Ο ιός HPV ανιχνεύθηκε στο 62.9% των περιπτώσεων ASCUS (Atypical Squamous Cell of Undetermined Significance), στο 89.3% των χαμηλόβαθμων τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων, στο 86.7% των υψηλόβαθμων ενδοεπιθηλιακών τραχηλικών αλλοιώσεων και στο 47.3% των καρκίνων του

τραχήλου της μήτρας. Ο πιο κοινός υπότυπος στο δείγμα της μελέτης ήταν ο HPV 11 – χαμηλής επικινδυνότητας υπότυπος – με ποσοστό ανίχνευσης 13.4%. Ο υψηλής επικινδυνότητας τύπος HPV 18 ανιχνεύθηκε σε ποσοστό 10.3%. Ακολουθούσαν οι HPV 6, 16, 31 και 33 που ανιχνεύθηκαν στο 7.2%, 6.4%, 3.4% και 3.4%, αντίστοιχα [22].

Επίσης, σε άλλη επιδημιολογική μελέτη που διεξήχθη στη χώρας μας βρέθηκε ότι ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης σε γυναίκες με φυσιολογική κυτταρολογία του τραχήλου της μήτρας ήταν 23.6%. Η μελέτη περιελάμβανε 841 γυναίκες ηλικίας από 16 έως 72 ετών που εξετάστηκαν σε νοσοκομείο της Αττικής κατά την πενταετία από το 1998 έως το 2003. Ο υπότυπος HPV 16 ήταν ο πιο κοινός τύπος που ανιχνεύθηκε στο δείγμα της μελέτης. Ο υπότυπος HPV 58 σχετίστηκε με θετικά κυτταρολογικά ευρήματα των γυναικών που μελετήθηκαν. Επίσης, παρατηρήθηκε μείωση του επιπολασμού του ιού HPV με την αύξηση της ηλικίας. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η HPV λοίμωξη, ειδικά αυτή που αφορά στον ιό HPV 16 πρέπει να αποτελεί σημαντική ανησυχία για τη Δημόσια Υγεία στην Ελλάδα [23].

Επίσης, μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη χώρα μας με συμμετοχή γυναικών από την Κρήτη και την Κεντρική Ελλάδα έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές αναφορικά με τον επιπολασμό του ιού HPV και τη συχνότητα εμφάνισης των υποτύπων του. Πιο συγκεκριμένα, ο επιπολασμός του ογκογόνου υπότυπου HPV 18 ήταν μεγαλύτερος στην Κρήτη σε σχέση με την Κεντρική Ελλάδα (29.7% έναντι 13.1%). Ο

υψηλού κινδύνου υπότυπος HPV 16 ανιχνεύθηκε συχνότερος στην Κεντρική Ελλάδα (34.2%) σε σχέση με την Κρήτη, όπου ο επιπολασμός ήταν 23%. Άλλοι γονότυποι του ιού HPV ανιχνεύθηκαν συχνότερα σε γυναίκες από την Κεντρική Ελλάδα σε σχέση με τις γυναίκες από την Κρήτη (52.6% έναντι 45.9%). Οι συγγραφείς κατέληξαν και επιβεβαίωσαν την παρατήρηση ότι η διαφορετική συχνότητα των διαφόρων υποτύπων του ιού HPV δεν αφορά μόνο μεταξύ ηπειρών ή χωρών, αλλά αφορά και σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές της ίδιας χώρας [24].

Ο ΙΟΣ HPV ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΧΩΡΕΣ ΤΟΥ ΚΟΣΜΟΥ

Επιπολασμός HPV λοίμωξης στις αναπτυσσόμενες χώρες

Επιδημιολογικές μελέτες προερχόμενες από χώρες της Βόρειας Ευρώπης (πίνακας 2) έδειξαν ότι ο επιπολασμός του ιού HPV φαίνεται να συμβαδίζει με τα δεδομένα που προέκυψαν από τις μελέτες στον Ελλαδικό χώρο. Στις **Σκανδιναβικές χώρες**, όπως στη Σουηδία σε παλαιότερη μελέτη που περιελάμβανε 539 γυναίκες ηλικίας από 19 έως 25 ετών με φυσιολογικά και παθολογικά κυτταρολογικά ευρήματα ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης ήταν 20.3%, με ποσοστό νέων λοιμώξεων 17.3% [25]. Νεότερη μελέτη που περιελάμβανε 6123 γυναίκες ηλικίας από 32 έως 38 ετών έδειξε ότι στο 6.8% του δείγματος ανιχνεύθηκε HPV λοίμωξη από υψηλού κινδύνου υπότυπους του ιού. Ο HPV 16 ήταν ο πιο κοινός τύπος και ανιχνεύθηκε στο 2.1%. Ακολουθούσαν ο HPV 31 (1.1%), ενώ οι τύποι HPV 18, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 και 66

Πίνακας 2. Ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης στις αναπτυγμένες χώρες.

Χώρα	Επιπολασμός HPV	Χώρα	Επιπολασμός HPV
Σουηδία	20.3%	Αυστρία	20.5%
Φιλανδία	7.8%	Γερμανία	22.3%
Δανία	26.4%	Γαλλία	45.3%
Ιταλία	8.8%	Κύπρος	72.8%
Ισπανία	14.3%	ΗΠΑ	26.8%
Πορτογαλία	19.4%	Καναδάς	46.9%
Μ. Βρετανία	13.2%	Κίνα	38.9%

ανιχνεύθηκαν στο 3.6% του συνόλου των γυναικών της μελέτης [26]. Πρόσφατη μελέτη προερχόμενη από τη Φιλανδία έδειξε ότι σε σύνολο 33043 γυναικών ηλικίας από 25 έως 65 ετών ανιχνεύθηκαν 2574 γυναίκες μολυσμένες από τον ιό HPV. Ο πιο κοινός γονότυπος ήταν ο HPV 16 και ακολούθησαν οι τύποι 31 και 52 [27]. Επίσης, σε μελέτη που διεξήχθη στη Δανία το 2008 ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης ήταν 26.4% [28]. Σε πιο πρόσφατη μελέτη που περιελάμβανε 40000 γυναίκες από τη Δανία, ο Nielsen και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι οι χαμηλού κινδύνου HPV τύποι παρατηρούνται αρκετά συχνά στις αλλοιώσεις ASCUS, ενώ οι χαμηλού κινδύνου HPV τύποι χωρίς τη συνύπαρξη υψηλού κινδύνου υποτύπων δεν ανιχνεύονται ποτέ σε σοβαρές τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές βλάβες [29].

Μελέτη προερχόμενη από την **Κεντρική Ευρώπη και την Αυστρία**, το δείγμα της οποίας περιελάμβανε 542 γυναίκες με μέση ηλικία 35.9 χρόνια έδειξε ότι ο επιπολασμός

της HPV λοίμωξης ήταν 20.5%. Ο HPV 16 ήταν ο πιο συχνός τύπος και αφορούσε στο 6.5% του συνόλου των λοιμώξεων. Λιγότερο συχνό ήταν οι γονότυποι HPV 33 και HPV 31 οι οποίοι ανιχνεύθηκαν στο 3.3% και 3%, αντίστοιχα. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η μικρότερη ηλικία, το κάπνισμα και οι πολλαπλοί σεξουαλικοί σύντροφοι αποτέλεσαν ξεχωριστούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη HPV λοίμωξης [30]. Επιδημιολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Γερμανία και περιελάμβανε περίπου 1700 γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας έδειξε ότι ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης ήταν 22.3% για όλους του τύπους του ιού και όλες τις ηλικίες του δείγματος. Στην ηλικιακή ομάδα των 20 έως 22 ετών το ποσοστό ήταν μεγαλύτερο και εκτιμήθηκε στο 28.3%. Οι γονότυποι HPV 16, 42, 51 και 53 ήταν οι τύποι που συχνότερα ανιχνεύθηκαν στο σύνολο του δείγματος [31].

Αντίθετα, σε μελέτη προερχόμενη από την **Ιταλία** η οποία περιελάμβανε 1013 γυναίκες ηλικίας από 25 έως 70 ετών με ή χωρίς κυτταρολογικά ευρήματα ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης ήταν χαμηλός (8.8%). Ο πιο κοινός τύπος ήταν ο HPV 16 (32.6%). Οι τύποι υψηλού κινδύνου αφορούσαν στο 7.1% των γυναικών και η παρουσία πολλαπλών λοιμώξεων στο 1.1% των περιπτώσεων. Η HPV λοίμωξη ήταν πιο συχνή στις ηλικιακές ομάδες από 25 έως 39 και από 40 έως 44 έτη και αφορούσε στο 13% - 14% και 11.5%, αντίστοιχα. Η ελλιπής καταγραφή των δεδομένων και η μεγαλύτερη ηλικία των γυναικών που συμμετείχαν στη μελέτη ενδέχεται σύμφωνα με τους ερευνητές να αποτέλεσαν και τους κύριους λόγους του εκτιμώμενου χαμηλού επιπολασμού της HPV λοίμωξης στη συγκεκριμένη ερευνητική μελέτη [32]. Άλλη μελέτη από την Ιταλία έδειξε ότι ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης ήταν υψηλός (37.7%), με τους υψηλού κινδύνου γονότυπους να ανιχνεύονται στο 30.9% των περιπτώσεων. Ο πιο κοινός υπότυπος ήταν ο HPV 16 (8.2%) και ακολουθούσαν ο HPV 6 (5%), ο HPV 51 (4.2%) και ο HPV 53 (3.6%) [33].

Παρόμοια χαμηλός εκτιμήθηκε ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης και στην **Ισπανία**. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα πολυκεντρικής μελέτης 11 χωρών (Νιγηρία, Ινδία, Βιετνάμ, Ταϊλάνδη, Κορέα, Κολομβία, Αργεντινή, Χιλή, Ολλανδία, Ιταλία και Ισπανία), ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης ήταν μεγαλύτερος στη Νιγηρία (25.6%) και μικρότερος στην Ισπανία (1.4%) [34]. Στη μεγάλη μελέτη «CLEOPATRE» που περιελάμβανε 3261 γυναίκες από την Ισπανία, ηλικίας από 18 έως 65 ετών ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης υπολογίστηκε στο 14.3%. Στην ηλικιακή ομάδα νεαρών

κοριτσιών από 18 έως 25 ετών ο επιπολασμός ήταν διπλάσια αυξημένος (28.8%). Υψηλού κινδύνου γονότυποι ανιχνεύθηκαν στο 12.2%. Οι πολλαπλές λοιμώξεις αφορούσαν στο 4.1% του συνόλου του δείγματος. Ο πιο κοινός γονότυπος που ανιχνεύθηκε ήταν ο ογκογόνος τύπος HPV 16 (2.9%) και ακολουθούσαν οι τύποι 52, 51, 31 και 66 οι οποίοι ανιχνεύθηκαν στο 1.8%, 1.6%, 1.3% και 1.2% του συνόλου του πληθυσμιακού δείγματος, αντίστοιχα [35]. Παρόμοια είναι και τα αποτελέσματα της μελέτης που διεξήχθη στην **Πορτογαλία**. Σε σύνολο 2326 γυναικών ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης ήταν 19.4%, με τον HPV 16 να αποτελεί τον πιο συχνά ανιχνεύσιμο γονότυπο του ιού στο δείγμα της μελέτης [36]. Επιδημιολογική μελέτη μετα-ανάλυση που περιελάμβανε περίπου 5700 γυναίκες από τη Μεγάλη Βρετανία και την Ιρλανδία έδειξε ότι ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης αναφορικά με τους υψηλού κινδύνου γονότυπους ήταν 13.2% [37].

Αντίθετα, επιδημιολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη **Γαλλία** σε δείγμα 669 γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας έδειξε ότι ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης ήταν υψηλός και ανερχόταν στο 45.3%. Ανάμεσα σε 34 διαφορετικούς γονότυπους ο HPV 16 ήταν ο πιο κοινός τύπος του ιού και αφορούσε στο 32.6% των μελετώμενων γυναικών. Ακολουθούσαν ο HPV 31 (7.4%), οι HPV 18 και 52 (6%), ο HPV 6 (5.3%) και ο HPV 66 (4.2%) [38]. Επίσης, μελέτη προερχόμενη από την **Κύπρο**, σκοπός της οποίας ήταν η εκτίμηση του επιπολασμού της HPV λοίμωξης και της κατανομής των γονότυπων του ιού HPV σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας έδειξε ότι ο επιπολασμός ήταν αρκετά υψηλός και ανερχόταν στο 72.8%. Το 59.4% των

μολυσμένων γυναικών έφερε υψηλό κινδύνου HPV τύπους και το 34.8% των γυναικών ήταν μολυσμένες από χαμηλού κινδύνου γονότυπους. Ο πιο κοινός τύπος ήταν ο HPV 16 (17.7%) και ακολουθούσαν οι HPV 31, 58, 68, 18 και 56 που αφορούσαν στο 12.9%, 7.1%, 4.6%, 4.1% και 3.7%, αντίστοιχα [39].

Επιδημιολογική μελέτη γυναικών ηλικίας από 14 έως 59 ετών που πραγματοποιήθηκε στις **Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής** το χρονικό διάστημα 2003 - 2004 έδειξε ότι ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης ήταν 26.8%. Παράλληλα διαπιστώθηκε ότι με την αύξηση της ηλικίας παρατηρήθηκε μείωση του επιπολασμού: από 24.5% που ήταν στην ηλικιακή ομάδα των 14 έως 19 ετών, σε γυναίκες ηλικίας από 50 έως 59 ετών ο επιπολασμός ήταν 19.6%. Ο μέγιστος επιπολασμός της HPV λοίμωξης (44.8%) διαπιστώθηκε σε γυναίκες ηλικίας από 20 έως 24 ετών [6]. Το 2011, ο Hariri και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι ο συνολικός επιπολασμός οποιουδήποτε τύπου του ιού HPV άγγιζε το 42.5% μεταξύ των ηλικιών από 14 έως 59 ετών. Το μεγαλύτερο ποσοστό (53.8%) και σε αυτή τη μελέτη παρατηρήθηκε στην ηλικιακή ομάδα των 20 έως 24 ετών. Ο πιο κοινός τύπος που ανιχνεύθηκε ήταν ο χαμηλού κινδύνου γονότυπος HPV 62 (6.5%) και ακολουθούσαν οι HPV 35 και HPV 16 που ανιχνεύθηκαν στο 4.7% των γυναικών [40]. Πρόσφατα το 2017, στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης στις γυναίκες εκτιμήθηκε στο 26.8%, ενώ στον ανδρικό πληθυσμό το ποσοστό ανερχόταν στο 45.2% [41].

Επίσης, σε μεγάλη επιδημιολογική μελέτη - μετανάλυση που πραγματοποιήθηκε στον **Καναδά** καταγράφηκε ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης σε γυναίκες από το 1960 έως το 2007. Ο υψηλότερος επιπολασμός καταγράφηκε σε ηλικίες μικρότερες των 20 ετών, ενώ με την πάροδο της ηλικίας ο επιπολασμός μειώνονταν σταδιακά. Έτσι, από 46.9% (14.1% - 46.9%) που ήταν σε κορίτσια ηλικίας μικρότερης των 20 ετών, στην ηλικιακή ομάδα από 50 έως 59 ετών ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης κατερχόταν στο 8.9% (2.5% - 8.9%). Ο πιο συχνός γονότυπος του ιού HPV ήταν ο τύπος 16, ακολουθούμενος από τον HPV 18. Ο HPV 16 ανιχνεύθηκε στο 8.6% του γενικού πληθυσμού, στο 43.5% του συνόλου των HPV θετικών γυναικών και στο 48.8% των γυναικών με επιβεβαιωμένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ογκογόνοι τύποι HPV 16 και HPV 18 ευθύνονται για τα 2/3 περίπου των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας στον Καναδά [42]. Επιδημιολογικά δεδομένα προερχόμενα από την **Κίνα** καταγράφουν επιπολασμό της HPV λοίμωξης σε ποσοστό 38.9% από όλους τους τύπους του ιού στο σύνολο του δείγματος. Ο πιο κοινός υπότυπος ήταν ο HPV 52 (11%) και ακολουθούσαν οι τύποι 16, 58 και 53 οι οποίοι αφορούσαν σε ποσοστό 6.5%, 5.7% και 5.6%, αντίστοιχα [43].

Επιπολασμός HPV λοίμωξης στις αναπτυσσόμενες χώρες

Επιδημιολογικές μελέτες προερχόμενες από 16 αναπτυσσόμενες χώρες της **Κεντρικής και Ανατολικής Ευρώπης** (πίνακας 3), όπως είναι η Αλβανία, η Βοσνία Ερζεγοβίνη, η Βουλγαρία, η Κροατία, η Τσεχία, η Εσθονία, η

Πίνακας 3. Ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης στις αναπτυσσόμενες χώρες.

Χώρα	Επιπολασμός HPV	Χώρα	Επιπολασμός HPV
Ανατολική Ευρώπη	12.6%	Ινδία	16.9%
Μεξικό	14.5%	Κορέα	38.8%
Αργεντινή	16.6%	Βιετνάμ	12.9%
Χιλή	14%	Υποσακχάρια Αφρική	66.7%
Κολομβία	14.8%		

Ουγγαρία, η Λετονία, η Λιθουανία, το Μαυροβούνιο, η Πολωνία, η Ρουμανία, η Σερβία, η Σλοβακία, η Σλοβενία και η Πρώην Γιουγκοσλαβική Δημοκρατία της Μακεδονίας έδειξαν ότι κατά μέσο όρο ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης σε γυναίκες με φυσιολογική κυτταρολογία του τραχηλικού επιθηλίου της μήτρας ήταν 12.6%. Ο HPV 16 ήταν ο πιο συχνός ανιχνεύσιμος γονότυπος. Στην ίδια μελέτη σε γυναίκες με υψηλόβαθμες ενδοεπιθηλιακές τραχηλικές αλλοιώσεις και ιστολογικά διαγνωσμένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας ο επιπολασμός του ιού HPV ήταν 78.1% και 86.6%, αντίστοιχα. Σε αυτές τις περιπτώσεις ο επιπολασμός των τύπων του ιού HPV 16 και HPV 18 από κοινού ανέρχονταν στο 87.5% του συνόλου του δείγματος των γυναικών που συμμετείχαν στη μελέτη [44].

Ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης στο **Μεξικό** μελετήθηκε σε δείγμα 1340 γυναικών με φυσιολογική κυτταρολογία του τραχήλου της μήτρας. Ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης συνολικά ήταν 14.5%. Σε γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 25 ετών με σεξουαλική

δραστηριότητα ο επιπολασμός ήταν 16.7%, και σε γυναίκες μεγαλύτερες των 65 ετών με ενεργή σεξουαλική ζωή ο επιπολασμός παρέμεινε σε αρκετά υψηλά επίπεδα (23%). Ο πιο κοινός τύπος ήταν ο HPV 16 και ακολουθούσαν οι τύποι 53, 31, και 18 [45]. Παρόμοια ο HPV 16 ήταν ο συχνότερος τύπος που ανιχνεύθηκε και σε μελέτες προερχόμενες από την **Αργεντινή**. Ο Matos και οι συνεργάτες του σε μελέτη που περιελάμβανε 1028 γυναίκες από το Μπουένος Άιρες έδειξε ότι ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης ήταν 16.6% [46]. Σε μελέτη προερχόμενη από το Σαντιάγκο της Χιλή ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης ήταν 14%. Ο πιο κοινός τύπος ήταν ο HPV 16 και ακολουθούσαν οι τύποι 56, 31, 58, 59, 18 και 52 οι οποίοι μαζί με τον HPV 16 αφορούσαν στο 75.4% [47]. Στην **Κολομβία** μελέτη που διεξήχθη με σκοπό την εκτίμηση του επιπολασμού της HPV λοίμωξης και την κατανομή των γονότυπων του ιού HPV σε γυναίκες με φυσιολογική κυτταρολογία του τραχήλου της μήτρας έδειξε ότι ο επιπολασμός του ιού ήταν 14.8%. Ο επιπολασμός ήταν υψηλότερος σε γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 20 ετών (26.1%), ενώ σε γυναίκες

μεγαλύτερες των 55 ετών ήταν ελαττωμένοι κατά το ήμισυ. Ο υπότυπος HPV 16 ήταν ο πιο συχνός (16.3%) και ακολουθούσαν οι τύποι 58, 56 και 18 [48].

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην **Ινδία** με συμμετοχή 1900 περίπου γυναικών ηλικίας από 16 έως 59 ετών ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης υπολογίστηκε στο 16.9%. Η λοίμωξη ήταν πολύ πιο συχνή σε γυναίκες με παθολογικά κυτταρολογικά ευρήματα (73.9%) σε σχέση με τις γυναίκες που δεν είχαν ευρήματα από τον κυτταρολογικό έλεγχο του τραχήλου της μήτρας (14%). Ο πιο συχνός υπότυπος ήταν ο HPV 16 και ακολουθούσαν οι τύποι 56, 31, 33 και 18 [49]. Μελέτη προερχόμενη από την **Κορέα** με σκοπό να εκτιμήσει τον επιπολασμό του ιού HPV σε 672 νεαρές φοιτήτριες και 381 νεαρούς φοιτητές έδειξε ότι ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης στον πληθυσμό με σεξουαλική δραστηριότητα ήταν 38.8% στις γυναίκες και 10.6% στους άνδρες. Ο υπότυπος HPV 16 ήταν ο συχνότερος ανιχνεύσιμος τύπος [50]. Επίσης, σε δείγμα 2000 περίπου γυναικών ηλικίας από 15 έως 69 ετών προερχόμενες από το **Βιετνάμ** ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης εκτιμήθηκε 12.9%. Ο πιο κοινός τύπος ήταν ο HPV 16 και ακολουθούσαν οι γονότυποι HPV 58, 18 και 56 [51].

Ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης βρέθηκε 5 φορές υψηλότερος στην **Αφρική νοτιότερα της Σαχάρας** σε σχέση με την Ευρώπη, αλλά και με τη Νότια Αμερική και την Ασία [34]. Πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας έδειξε ότι ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης σε χώρες της υποσακχάριας Αφρικής ήταν 66.7%. Ο πιο κοινός ανιχνεύσιμος HPV τύπος ήταν ο HPV

16 (11.7%) και ακολουθούσαν οι γονότυποι 58, 51, 66, 18 και 81 σε ποσοστά 10.3%, 8.9%, 8.6% και 7.6%, αντίστοιχα [52]. Σε άλλη μελέτη προερχόμενη από τη **Νότια Αφρική** ο Ogembo και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης από τους ογκογόνους τύπους 16 και 18 σε γυναίκες χωρίς παθολογικά κυτταρολογικά ευρήματα ήταν 4.4% και 2.8%, αντίστοιχα. Στις γυναίκες με ASCUS ήταν 12% και 4.4%, στις γυναίκες με χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας ήταν 14.5% και 10%, στις γυναίκες με υψηλόβαθμες ενδοεπιθηλιακές τραχηλικές αλλοιώσεις ήταν 31.2% και 13.9% και στις γυναίκες με διηθητικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας ο επιπολασμός των τύπων HPV 16 και 18 ήταν 49.7% και 18%, αντίστοιχα [53].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε παγκόσμια κλίμακα ο επιπολασμός του ιού HPV στις γυναίκες με φυσιολογικά κυτταρολογικά ευρήματα είναι 11.7%. Η μεγαλύτερη επίπτωση παρατηρείται στην υποσακχάρια Αφρική (24%), στην Ανατολική Ευρώπη (21%) και στη Λατινική Αμερική (16%) [12]. Πιο συχνά εμφανίζεται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με μεγαλύτερη επίπτωση στο εικοστό πέμπτο έτος της ηλικίας [13]. Επίσης, ο αριθμός των ερωτικών συντρόφων και η κατανάλωση οινοπνεύματος φαίνεται να αποτελούν τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της HPV λοίμωξης και ακολουθούσαν η νεαρή ηλικία και το χαμηλό οικογενειακό εισόδημα των γυναικών. Οι συχνότεροι HPV γονότυποι σε γυναίκες με φυσιολογική κυτταρολογία σε

ολόκληρο τον κόσμο είναι ο HPV 16 και ακολουθούν οι HPV υπότυποι 18, 31, 58 και 52, αν και έχει παρατηρηθεί γεωγραφική κατανομή συχνότητας των υποτύπων [12,16].

Στον Ελλαδικό χώρο έχουν εκτυλιχθεί αρκετές επιδημιολογικές μελέτες σε σχέση με τη συχνότητα του ιού. Τα κοινά συμπεράσματα των μελετών έδειξαν ότι η ηλικιακή ομάδα με αυξημένη κατανομή είναι η ηλικιακή ομάδα 20 με 29 ετών που συμφωνεί με τα διεθνή δεδομένα. Αν και παρατηρήθηκε μείωση του επιπολασμού του ιού HPV με την αύξηση της ηλικίας, εν τούτοις καταγράφηκε σε κάποιες μελέτες που διεξήχθησαν στον ελληνικό πληθυσμό ότι αυξημένη ήταν και η επίπτωση στις μεταεμμηνοπαυσιακές ηλικίας 50 έως 59 ετών. Ο πιο συχνός υπότυπος που ανιχνεύθηκε ήταν ο HPV 16 με ποσοστά από 6.4% έως 24.8%, ακολουθεί ο υπότυπος HPV 18 με ποσοστό από 0,9% έως 29.7% και ο υπότυπος HPV 11 με ποσοστό 13.4%. Ακολουθώντας τα διεθνή πρότυπα, η συχνότητα εμφάνισης των υποτύπων έχει συγκεκριμένη γεωγραφική κατανομή.

Ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης σε γυναίκες με φυσιολογική κυτταρολογία του τραχήλου της μήτρας ήταν από 23.6% έως 24.6% σε γυναίκες χωρίς παθολογικά κυτταρολογικά ευρήματα, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τις γυναίκες με παθολογικά κυτταρολογικά ευρήματα ήταν 74.5%. Συγκεκριμένα, ο ιός HPV ανιχνεύθηκε στο 62.9% των περιπτώσεων ASCUS (Atypical Squamous Cell of Undetermined Significance), στο 89.3% των χαμηλόβαθμων τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων, στο 86.7% των υψηλόβαθμων ενδοεπιθηλιακών τραχηλικών αλλοιώσεων και στο 47.3% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας [22]. Στην Ελλάδα ο ιός HPV 16 ανιχνεύθηκε στο 13% των χαμηλόβαθμων τραχηλικών αλλοιώσεων και στο 41% των υψηλόβαθμων τραχηλικών αλλοιώσεων. Ο ιός HPV 18 ανιχνεύθηκε στο 13% και 14% των χαμηλόβαθμων και υψηλόβαθμων ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας, αντίστοιχα [20,21,23,24].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV (2002). The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002; 55: 244 - 265.
2. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet - Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*. 2012; 30: F12 - 23.
3. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, et al.; authors of ICO Monograph Comprehensive Control of HPV Infections and Related Diseases Vaccine Volume 30, Supplement 5, 2012. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*. 2013; 31: H1 - 31.
4. Scheurer ME, Tortolero - Luna G, Adler - Storthz K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention. *Int J Gynecol Cancer*. 2005; 15: 727 - 746.
5. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*. 2006; 24: S3/42 - 51.

6. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, Markowitz LE. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA*. 2007; 297: 813 – 819.
7. Yokoyama M, Iwasaka T, Nagata C, Nozawa S, Sekiya S, Hirai Y, et al. Prognostic factors associated with the clinical outcome of cervical intraepithelial neoplasia: a cohort study in Japan. *Cancer Lett*. 2003; 192: 171 – 179.
8. Plummer M, Schiffman M, Castle PE, Maucort – Boulch D, Wheeler CM; ALTS Group. A 2 – year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low – grade squamous intraepithelial lesion. *J Infect Dis*. 2007; 195: 1582 – 1589.
9. Dempsey AF, Zimet GD, Davis RL, Koutsky L. Factors that are associated with parental acceptance of human papillomavirus vaccines: a randomized intervention study of written information about HPV. *Pediatrics*. 2006; 117: 1486 – 1493.
10. Fu LY, Bonhomme LA, Cooper SC, Joseph JG, Zimet GD. Educational interventions to increase HPV vaccination acceptance: a systematic review. *Vaccine*. 2014; 32: 1901 – 1920.
11. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition – summary document. *Ann Oncol*. 2010; 21: 448 – 458.
12. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta – analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*. 2010; 202: 1789 – 1799.
13. Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonego J, Ault K, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24–45 years: a randomised, double – blind trial. *Lancet*. 2009; 373: 1949 – 1957.
14. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Díaz M, de Sanjose S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer*. 2004; 111: 278 – 285.
15. Castle PE, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC, et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis*. 2005; 191: 1808 – 1816.
16. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, Bosch FX. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta – analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7: 453 – 459.
17. Agorastos T, Lambropoulos AF, Sotiriadis A, Mikos T, Togaridou E, Emmanouilides CJ. Prevalence and distribution of high – risk human papillomavirus in Greece. *Eur J Cancer Prev*. 2009; 18: 504 – 509.

18. Agorastos T, Chatzistamatiou K, Zafrakas M, Siamanta V, Katsamagkas T, Constantinidis TC, Lampropoulos AF; LYSISTRATA study group. Epidemiology of HPV infection and current status of cervical cancer prevention in Greece: final results of the LYSISTRATA cross - sectional study. *Eur J Cancer Prev.* 2014; 23: 425 - 431.
19. Agorastos T, Dinas K, Lloveras B, Bosch FX, Kornegay JR, Bontis JN, de Sanjose S. Cervical human papillomavirus infection in women attending gynaecological outpatient clinics in northern Greece. *Eur J Cancer Prev.* 2004; 13: 145 - 147.
20. Labropoulou V, Diakomanolis E, Dailianas S, Kalpaktsoglou K, Balamotis A, Mavromara P (1997). Type - specific prevalence of genital human papillomaviruses in benign, premalignant, and malignant biopsies in patients from Greece. *Sex Transm Dis.* 1997; 24: 469 - 474.
21. Stamataki P, Papazafiropoulou A, Elefsiniotis I, Giannakopoulou M, Brokalaki H, Apostolopoulou E, et al. Prevalence of HPV infection among Greek women attending a gynecological outpatient clinic. *BMC Infect Dis.* 2010; 10: 27.
22. Panotopoulou E, Tserkezoglou A, Kouvousi M, Tsiaousi I, Chatzieleftheriou G, Daskalopoulou D, Magiakos G. Prevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, 18, 31, and 33 in a cohort of Greek women. *J Med Virol.* 2007; 79: 1898 - 1905.
23. Kroupis C, Thomopoulou G, Papathomas TG, Vourlidis N, Lazaris AC. Population - based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Athens, Greece. *Epidemiol Infect.* 2007; 135: 943 - 950.
24. Mamas IN, Vageli D, Spandidos DA. Geographic variations of human papilloma virus infection and their possible impact on the effectiveness of the vaccination programme. *Oncol Rep.* 2008; 20: 141 - 145.
25. Evander M, Edlund K, Bodén E, Gustafsson A, Jonsson M, Karlsson R, et al. Comparison of a one - step and a two - step polymerase chain reaction with degenerate general primers in a population - based study of human papillomavirus infection in young Swedish women. *J Clin Microbiol.* 1992; 30: 987 - 992.
26. Forslund O, Antonsson A, Edlund K, van den Brule AJ, Hansson BG, Meijer CJ, et al. Population - based type - specific prevalence of high - risk human papillomavirus infection in middle - aged Swedish women. *J Med Virol.* 2002; 66: 535 - 541.
27. Leinonen MK, Anttila A, Malila N, Dillner J, Forslund O, Nieminen P. Type - and age - specific distribution of human papillomavirus in women attending cervical cancer screening in Finland. *Br J Cancer.* 2013; 109: 2941 - 2950.
28. Kjaer SK, Breugelmans G, Munk C, Junge J, Watson M, Iftner T. Population - based prevalence, type - and age - specific distribution of HPV in women before introduction of an HPV - vaccination program in Denmark. *Int J Cancer.* 2008; 123: 1864 - 1870.
29. Nielsen A, Iftner T, Nørgaard M, Munk C, Junge J, Kjaer SK. The importance of low - risk HPV infection for the risk of abnormal cervical cytology/histology in more than 40 000 Danish women. *Sex Transm Infect.* 2012; 88: 627 - 632.

30. Borena W, Grünberger M, Widschwendter A, Kraxner KH, Marth E, Mayr P, et al. Pre - vaccine era cervical human papillomavirus infection among screening population of women in west Austria. *BMC Public Health*. 2016; 16: 889.
31. Iftner T, Eberle S, Iftner A, Holz B, Banik N, Quint W, Straube AN. Prevalence of low - risk and high - risk types of human papillomavirus and other risk factors for HPV infection in Germany within different age groups in women up to 30 years of age: an epidemiological observational study. *J Med Virol*. 2010; 82: 1928 - 1939.
32. Ronco G, Ghisetti V, Segnan N, Snijders PJ, Gillio - Tos A, Meijer CJ, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Turin, Italy. *Eur J Cancer*. 2005; 41: 297 - 305.
33. Capra G, Giovannelli L, Bellavia C, Migliore MC, Caleca MP, Perino A, Ammatuna P. HPV genotype prevalence in cytologically abnormal cervical samples from women living in south Italy. *Virus Res*. 2008; 133: 195 - 200.
34. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low - grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14: 1157 - 1164.
35. Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, et al; CLEOPATRE Spain Study Group. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: the CLEOPATRE study. *J Med Virol*. 2012; 84: 947 - 956.
36. Pista A, de Oliveira CF, Cunha MJ, Paixao MT, Real O; CLEOPATRE Portugal Study Group. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Portugal: the CLEOPATRE Portugal study. *Int J Gynecol Cancer*. 2011; 21: 1150 - 1158.
37. Anderson L, O'Rorke M, Jamison J, Wilson R, Gavin A; HPV Working Group members. Prevalence of human papillomavirus in women attending cervical screening in the UK and Ireland: new data from Northern Ireland and a systematic review and meta - analysis. *J Med Virol*. 2013; 85: 295 - 308.
38. Pannier - Stockman C, Segard C, Bennamar S, Gondry J, Boulanger JC, Sevestre H, et al. Prevalence of HPV genotypes determined by PCR and DNA sequencing in cervical specimens from French women with or without abnormalities. *J Clin Virol*. 2008; 42: 353 - 360.
39. Krashias G, Koptides D, Christodoulou C. HPV prevalence and type distribution in Cypriot women with cervical cytological abnormalities. *BMC Infect Dis*. 2017; 17: 346.
40. Hariri S, Unger ER, Sternberg M, Dunne EF, Swan D, Patel S, Markowitz LE. Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003 - 2006. *J Infect Dis*. 2011; 204: 566 - 573.
41. Han JJ, Tarney CM, Song J. Variation in genital human papillomavirus infection prevalence and vaccination coverage among men and women in the USA. *Future Oncol*. 2017; 13: 1129 - 1132.

42. Tricco AC, Ng CH, Gilca V, Anonychuk A, Pham B, Berliner S. Canadian oncogenic human papillomavirus cervical infection prevalence: systematic review and meta - analysis. *BMC Infect Dis.* 2011; 11: 235.
43. Li HM, Liang GJ, Yin YP, Wang QQ, Zheng ZJ, Zhou JJ, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection among female sex workers in Guangxi, China: implications for interventions. *J Med Virol.* 2012; 84: 798 - 803.
44. Poljak M, Seme K, Maver PJ, Kocjan BJ, Cuschieri KS, Rogovskaya SI, et al. Human papillomavirus prevalence and type - distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Central and Eastern Europe. *Vaccine.* 2013; 31: H59 - 70.
45. Lazcano - Ponce E, Lőrincz AT, Torres L, Salmerón J, Cruz A, Rojas R, et al. Specimen self - collection and HPV DNA screening in a pilot study of 100,242 women. *Int J Cancer.* 2014; 135: 109 - 116.
46. Matos E, Loria D, Amestoy GM, Herrera L, Prince MA, Moreno J, et al.; Proyecto Concordia Collaborative Group. Prevalence of human papillomavirus infection among women in Concordia, Argentina: a population - based study. *Sex Transm Dis.* 2003; 30: 593 - 599.
47. Ferreccio C, Prado RB, Luzoro AV, Ampuero SL, Snijders PJ, Meijer CJ, et al. Population - based prevalence and age distribution of human papillomavirus among women in Santiago, Chile. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13: 2271 - 2276.
48. Molano M, Posso H, Weiderpass E, van den Brule AJ, Ronderos M, Franceschi S, et al.; HPV Study Group HPV Study. Prevalence and determinants of HPV infection among Colombian women with normal cytology. *Br J Cancer.* 2002; 87: 324 - 333.
49. Franceschi S, Plummer M, Clifford G, de Sanjose S, Bosch X, Herrero R, et al.; International Agency for Research on Cancer Multicentric Cervical Cancer Study Groups; International Agency for Research on Cancer Human Papillomavirus Prevalence Surveys Study Group. Differences in the risk of cervical cancer and human papillomavirus infection by education level. *Br J Cancer.* 2009; 101: 865 - 870.
50. Shin HR, Franceschi S, Vaccarella S, Roh JW, Ju YH, Oh JK, et al. Prevalence and determinants of genital infection with papillomavirus, in female and male university students in Busan, South Korea. *J Infect Dis.* 2004; 190: 468 - 476.
51. Pham TH, Nguyen TH, Herrero R, Vaccarella S, Smith JS, Nguyen Thuy TT, et al. Human papillomavirus infection among women in South and North Vietnam. *Int J Cancer.* 2003; 104: 213 - 220.
52. Mbulawa ZZA, van Schalkwyk C, Hu NC, Meiring TL, Barnabas S, Dabee S, et al. High human papillomavirus (HPV) prevalence in South African adolescents and young women encourages expanded HPV vaccination campaigns. *PLoS One.* 2018; 13: e0190166.
53. Ogembo RK, Gona PN, Seymour AJ, Park HS, Bain PA, Maranda L, Ogembo JG. Prevalence of human papillomavirus genotypes among African women with normal cervical cytology and neoplasia: a systematic review and meta - analysis. *PLoS One.* 2015; 10: e0122488.

Epidemiology of the HPV in Greece and other countries of the world

Ioannis K. Thanasas¹, Giagkos Lavranos², Pinelopi Gkogkou³, Dimitrios Paraskevis⁴

¹Department of Obstetrics & Gynecology, General Hospital in Trikala, Trikala, Greece, ²Medical School and Department of Health Sciences, European University Cyprus, Nicosia, Cyprus, ³Clinical Oncology Department, Norwich University Hospital, UK, ⁴Department of Hygiene Epidemiology and Medical Statistics, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

ABSTRACT

Cervical cancer is the fourth most common type of cancer among women worldwide. It is estimated that more than half a million women are infected by an HPV genotype. The purpose of the epidemiological review is to determine the prevalence of human papillomavirus (HPV) infection and the distribution of its genotypes among various countries worldwide, as well as in Greece and to record the characteristics of the subtype incidence. We recorded published studies concerning epidemiological data of the prevalence of the HPV subtypes, according to the geographical location and HPV detection rates for both healthy and infected women. The studies were heterogeneous with regard to sample selection. The prevalence of any subtype of the HPV is about 11%. HPV16 is the most common genotype reported in most countries. The substantial differences in the prevalence and distribution of the virus among the various geographical sites deserve further analysis in global epidemiological studies, including populations with common characteristics.

Keywords: HPV, prevalence, Greece, developed countries, developing countries

Citation

I.K. Thanasas, G. Lavranos, P. Gkogkou, D. Paraskevis. Epidemiology of the HPV in Greece and other countries of the world. *Scientific Chronicles* 2020; 25(1): 132-147