

Η συσχέτιση του καπνού και της καρκινογένεσης του τραχήλου της μήτρας.

Universitäts-frauenklinik Homburg a.d. Saar, Direktor Prof. Dr. Med. Herr Gerhard Basttert, 1986

Έρευνα: Απόστολος Γ. Σιώκος MD, MS, OB / GYN

Βιβλιογραφική Έρευνα / Παρουσίαση: Όλγα Σιώκου – Σιόβα, MA, MS, Πανεπιστήμιο της Νέας Υόρκης

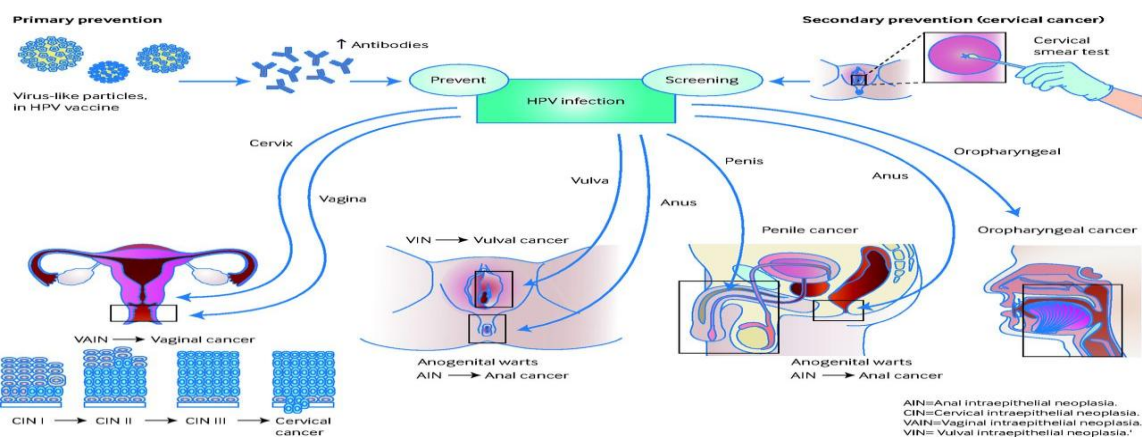
Αξιολόγηση: Ιωάννης Τζαφέτας MD, FRCOG, PhD

Σκοπός

Μελέτη των επιπτώσεων του ενεργού καπνίσματος, του παθητικού καπνίσματος και του σπέρματος των καπνιστών σεξουαλικών συντρόφων στην καρκινογένεση του τραχήλου της μήτρας.

Εισαγωγή

Είναι ήδη ευρέως γνωστό από πληθώρα επιστημονικών μελετών ότι οι νεοπλασίες του τραχήλου της μήτρας όπως επίσης και πολλών άλλων οργάνων π.χ. κόλπος, αιδοίο, πρωκτός, στοματική κοιλότητα κτλ.^{1, 2} (Εικόνα 1) οφείλονται (τουλάχιστον σε ό,τι αφορά τις δυσπλασίες του τραχήλου της μήτρας) σε ποσοστό έως και 99,7% στα παθογόνα στελέχη του HPV.³ (Εικόνα 2).

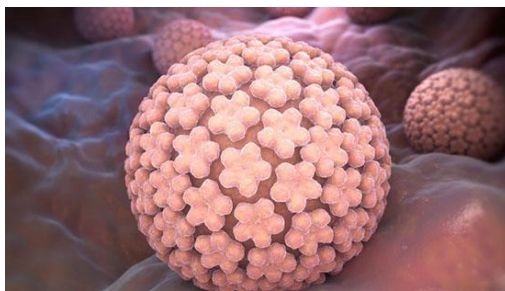


Εικόνα 1.

¹ Fonseca-Moutinho J. A. (2011). Smoking and cervical cancer. ISRN obstetrics and gynecology, 2011, 847684. doi:10.5402/2011/847684 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3140050/>

² Bosch, F. X., Lorincz, A., Muñoz, N., Meijer, C. J., & Shah, K. V. (2002). The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. Journal of clinical pathology, 55(4), 244–265. doi:10.1136/jcp.55.4.244 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1769629/>

³ Jan M. M. Walboomers, Marcel V. Jacobs, M. Michele Manos, F. Xavier Bosch, J. Alain Kummer, Keerti V. Shah, Peter J. F. Snijders, Julian Peto, Chris J. L. M. Meijer, Nubia Muñoz, Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide, The Journal of Pathology, Volume189, Issue1, September 1999 [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199909\)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F)



Εικόνα 2.

Πολλοί παράγοντες φαίνεται να παρεμβαίνουν στην καρκινογένεση του τραχήλου της μήτρας, πολλοί από τους οποίους σχετίζονται με τον καπνό, ιδίως με άμεση τοπική καρκινογόνο δράση και τοπική ανοσοκαταστολή.⁴

Πάρα πολλές μελέτες κατέδειξαν επίσης ότι το ενεργό κάπνισμα στη γυναίκα ή το παθητικό (οικογενειακό – εργασιακό περιβάλλον, χώροι συναναστροφών κλπ.) επηρεάζει σε μεγάλο ποσοστό την εμφάνιση, την εξέλιξη και τον βαθμό κακοήθειας αυτών των δυσπλασιών.^{5 6 7}

Έχει προσδιοριστεί ποικιλότροπα επίσης ιδιαίτερως αυξημένη ποσότητα των νικοτίνης/κοτινίνης καθώς και άλλων «καρκινογόνων» προϊόντων καπνού στα ούρα, στον ορό και στη βλέννη του τραχήλου της μήτρας (Table 5) καθώς επίσης και στα προστατικά υγρά του σπέρματος σε καπνιστές.⁸

Tab. 5: Gehalt an Nikotin und Cotinin in Urin, Serum und Zervikalschleim		
	Nikotin	Cotinin
Raucherinnen		
(10–20 Zig./die)		
Urin (ng/mg Kreat.)	90–3190	664–4120
Serum (ng/ml)	0,1– 39	115– 397
Zervikalschleim (ng/ml)	66–2620	161– 363
Nichtraucherinnen		
Urin (ng/mg Kreat.)	2– 78	2– 30
Serum (ng/ml)	nicht nachweisb.	nicht nachweisb.
Zervixschleim (ng/ml)	5– 31	1– 4
Nach: Sasson et al., New Engl. J. Med. 312 (1985), 315		

Table 5 Samples of nicotine-cotinine levels in urine, blood and cervical mucus for women smokers and non-smokers

⁴ Fonseca-Moutinho J. A. (2011).

⁵ Winkelstein W Jr. Smoking and cancer of the uterine cervix: hypothesis, Am J

Epidemiol, 1977, vol. 106 (pg. 257-9) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/910793>

⁶ Wright NH, Vessey MP, Kenward B, McPherson K, Doll R. Neoplasia and dysplasia of the cervix uteri and contraception: a possible protective effect of the diaphragm, Br J Cancer , 1978, vol. 38 (pg. 273-9)

<https://www.nature.com/articles/bjc1978198#rightslink>

⁷ Slattery ML, Robinson LM, Schuman KL, French TK, Abbott TM, Overall JC Jr, et al. Cigarette smoking and exposure to passive smoke are risk factors for cervical cancer, JAMA , 1989, vol. 261 (pg. 1593-8)

<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/376684>

⁸ Simons AM, Phillips DH, Coleman DV. Damage to DNA in cervical epithelium related to smoking tobacco, Br Med J , 1993, vol. 306 (pg. 1444-8) <https://www.bmj.com/content/306/6890/1444.short>

Έρευνα

Η παρούσα έρευνα η οποία παρουσιάζεται για πρώτη φορά παρ'ότι έλαβε χώρα προ 30ετίας και πλέον (1985-1986 στην Πανεπιστημιακή Γυναικολογική και Μαιευτική Κλινική του Homburg a.d. Saar - Direktor Prof. Dr. Med. Herr Gerhard Basttert), και είναι μέρος μιας ευρύτερης Διδακτορικής Διατριβής η οποία παρότι είχε ολοκληρωθεί πλήρως και επιτυχώς, με μάλιστα πολύ ενδιαφέροντα για το χρόνο διεξαγωγής της έρευνας ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ και είχε εγκριθεί στο σύνολο της από τον επιβλέποντα εκλεκτό και διακεκριμένο Επιστήμονα, Ιατρό, Ερευνητή και Δάσκαλο της Δυτικής τότε Γερμανίας Professor Herr Dr. Med. Gerhard Basttert, για λόγους που δεν είναι του παρόντος δεν παρουσιάστηκε δημοσίως και δεν δημοσιεύτηκε βεβαίως επίσης ποτέ. Σήμερα, επιστρατεύοντας βέβαια και τα νέα Βιβλιογραφικά δεδομένα και υπό την εποπτεία, επίβλεψη και επιμέλεια του Ομοτίμου Καθηγητού του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης κου. Ιωάννη Τζαφέτα την παρουσιάζουμε και ευχαριστούμε την Επιστημονική Επιτροπή της 5^{ης} Διεθνούς Ιατρικής Ολυμπιάδος (Δ.Ι.Ο.Σ. – Πρόεδρος Ομότιμος Καθηγητής Α.Π.Θ. κος Φίλιππος Γραμματικός) προς τούτο.

Η όλη επιστημονική προσπάθεια αποσκοπεί όπως γίνεται εμφανές στο να συμβάλλει στην περαιτέρω διερεύνηση και στοιχειοθέτηση του μηχανισμού αυξημένου κινδύνου εμφάνισης των δυσπλασιών του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας μη καπνιστριών γυναικών που συμβιώνουν με καπνιστές συντρόφους.

Μελετήθηκαν αναδρομικά 1.540 φύλλα νοσηλείας (krankenblätter) γυναικών οι οποίες προσήλθαν στην Κλινική μας (Homburg a.d. Saar - 1975-1986), για προληπτικό έλεγχο καρκίνου (ΤΕΣΤ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ) ή παραπέμφθηκαν από τους οικογενειακούς τους ιατρούς λόγω παθολογικού ΤΕΣΤ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ ή λόγω σχετικών άλλων εύρυμάτων και συμπτωμάτων, για περαιτέρω διάγνωση και θεραπεία κατά το ίδιο χρονικό διάστημα.

Η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε περιελάμβανε λεπτομερή μελέτη του γενικού ιατρικού ιστορικού με έμφαση στο γυναικολογικό και μαιευτικό τοιούτο 1.540 γυναικών και μετέπειτα η αναζήτηση συμπληρωματικών πληροφοριών μέσω τηλεφωνημάτων ή με συμπλήρωση γραπτού ερωτηματολογίου⁹ μέσω ταχυδρομείου και τέλος με προσωπικές συνεντεύξεις.

Table 2 Original study questionnaire sample (c)

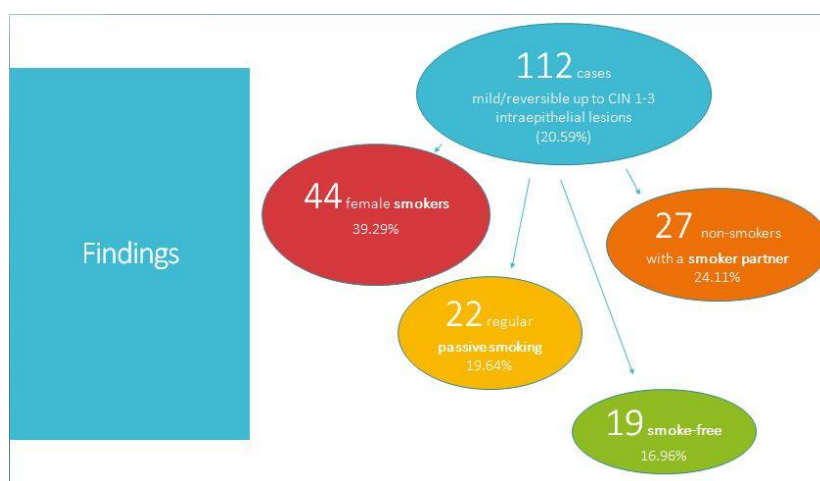
⁹ **Study data:** age, age at first diagnosis of dysplasia, blood group, menopause, age at first and last childbirth, normal or cesarean births, number of miscarriages / abortions, methods of contraception (pills or intrauterine diaphragm, etc.), number of erotic partners (> 5 <), frequency of intercourse per week per age (<25, 25-35, 35-45), number of vaginal / cervical inflammations, diabetes (own, family history, partner), mother / father / sibling cancer, smoking habits, work-family environment smoking habits, partner smoking habits, age at the first PAP TEST, cause of diagnosis (simple gynecological examination, preventive check-up after symptoms), years between last PAP TEST and diagnosis, cancer stage, treatment (surgery, radiation, chemotherapy, cytostatic), relapse.

Μεταξύ όλων των παραπάνω παραγόντων και χαρακτηριστικών που μελετήθηκαν, η παρούσα αναδρομική μελέτη εστιάζει σήμερα το ενδιαφέρον της στην εμφάνιση και εξέλιξη των δυσπλασιών και νεοπλασιών του τραχήλου της μήτρας σε σχέση με το κάπνισμα της ίδιας ασθενούς, του συντρόφου της, καθώς και του ευρύτερου περιβάλλοντός της.

Αποτελέσματα

Στο σύνολο των 1.540 περιπτώσεων ανευρέθηκαν 544 με παθολογικά κυτταρολογικά χαρακτηριστικά (35,32%). Μετά τη διάγνωση και θεραπεία παροδικών αλλοιώσεων λόγω διαφόρων φλεγμονών (κολπίτιδας, τραχηλίτιδας κλπ.), σε 112 ασθενείς (20,59%) διαπιστώθηκαν διαφόρου βαθμού ήπιες-αναστρέψιμες βλάβες έως και CIN 1-3 ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες.

Από το παραπάνω δείγμα των 112 ασθενών, 19 εξ αυτών ανήκαν στην ομάδα μη καπνιστριών -ενεργών ή παθητικών- όπως και οι άρρενες σύντροφοί τους (16,96%), 44 (39,29%) ήταν ενεργείς καπνίστριες, 22 (19,64%) παθητικές καπνίστριες (οικογενειακό – εργασιακό περιβάλλον) χωρίς καπνιστή σύντροφο και 27 (24,11%) γυναίκες μη καπνίστριες με καπνιστή σύντροφο. (Εικόνα 3)



Εικόνα 3.

Από τα παραπάνω ευρήματα καθίσταται σαφής η συνεργική επιβλαβής επίδραση του καπνίσματος, σε οποιαδήποτε μορφή του, στην εμφάνιση και εξέλιξη των δυσπλασιών-νεοπλασιών του τραχήλου της μήτρας, καθώς τα ποσοστά εμφάνισης των ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων είναι σαφέστατα υψηλότερα στις τρεις τελευταίες ομάδες.

Δεδομένου λοιπόν ότι, όπως παραπάνω ήδη αναφέρθηκε, ο HPV είναι η κατ' αποκλειστικότητα σχεδόν αιτία για την εμφάνιση των διαφόρου βαρύτητας νεοπλασιών στον τράχηλο της μήτρας σε ποσοστό μέχρι και 99,7%¹⁰, η συνεργική επιβλαβής επίδραση του

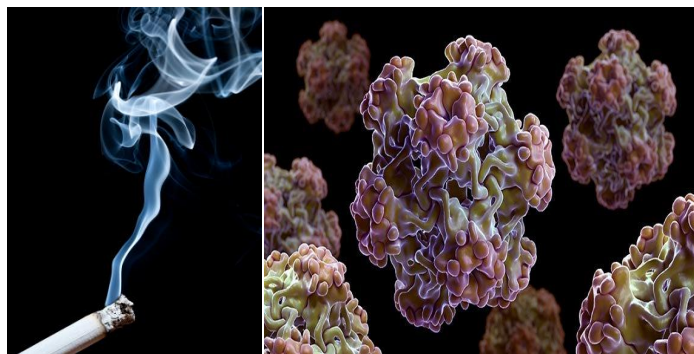
¹⁰ Jan M. M. Walboomers, Marcel V. Jacobs, M. Michele Manos, F. Xavier Bosch, J. Alain Kummer, Keerti V. Shah, Peter J. F. Snijders, Julian Peto, Chris J. L. M. Meijer, Nubia Muñoz, Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide, The Journal of Pathology, Volume189, Issue1, September 1999 [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199909\)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F)

καπνίσματος α) των ιδίων γυναικών β) του περιβάλλοντος και γ) του καπνίσματος του συντρόφου, δέον όπως περαιτέρω αναζητηθεί και αποδοθεί στη μείωσι της αυτοάμυνας και ανοσίας γενικότερα του ανθρωπίνου οργανισμού και ειδικότερα του τραχήλου της μήτρας, εν όψει της αντιμετώπισης των αυξημένων επιπέδων νικοτίνης/κοτινίνης και λοιπών επιβλαβών παραγόντων του καπνού που κατά οποιοδήποτε τρόπο ενδογενώς φθάνουν ή εξωγενώς εναποτίθενται (σεξουαλική επαφή καπνιστών συντρόφων) και επιδρούν ως ανωτέρω αρνητικά στο τραχηλικό επιθήλιο¹¹.

Συμπεράσματα

Εν όψει του γεγονότος ότι οι διαφόρου βαθμού ενδοεπιθηλιακές δυσπλασίες και ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποδίδονται στην καρκινογόνο επίδρασι του ιού των κονδυλωμάτων (HPV) σχεδόν αποκλειστικά, ο μηχανισμός αύξησης των ποσοστών εμφάνισης των ανωτέρω νεοπλασιών σε γυναίκες που τελούν υπό την επίδρασι ενεργού ή παθητικού καπνίσματος των ιδίων ή του συντρόφου τους, δεν μπορεί να αποδοθεί σε άμεση καρκινογόνο επίδρασι της νικοτίνης και άλλων προϊόντων καπνίσματος αλλά στη μείωσι της αυτοάμυνας του τραχήλου, καθιστώντάς τον περισσότερο ευάλωτο στην καρκινογόνο ιδιότητα που διαθέτει ο HPV, ιδιαίτερα οι αυξημένης παθογόνου δράσης τύποι 16 και 18.

Κατ' αντιστοιχία προκύπτει περαιτέρω το ερώτημα κατά πόσον θα ήτο δυνατόν να συσχετιστεί η εμφάνιση δυσπλασιών στο ανδρικό μόριο μη καπνιστών αρρένων συντρόφων όταν αυτό έρχεται σε επαφή με τα τραχηλικά υγρά βαρέως καπνιζότων θηλέων συντρόφων.



Ερώτησι 1. Υπάρχει ποσοτική συσχέτισι μεταξύ αριθμού σιγαρέτων ημερησίως (της ίδιας ασθενούς ή του συντρόφου της) ή βαθμού έκθεσης στο παθητικό κάπνισμα και βαρύτητας των τραχηλικών αλλοιώσεων/νεοπλασιών του τραχήλου;

Απάντησι Υπάρχει θετική συσχέτισι με γεωμετρική μάλιστα πρόοδο. Όσο μεγαλύτερη η έκθεσι στο κάπνισμα (ποσοτική ή χρονική) τόσο αυξάνει η συχνότητα και βαρύτητα των αλλοιώσεων.

Ερώτησι 2. Σε παγκόσμιο επίπεδο υπάρχουν διαφορές όσον αφορά την κατανομή των διαφόρων τύπων του ιού των κονδυλωμάτων (HPV);

¹¹, (2006), Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: Collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int. J. Cancer*, 118: 1481-1495. doi:10.1002/ijc.21493
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.21493>

Απάντησι Υπάρχουν σημαντικές διαφορές όσον αφορά την γεωγραφική κατανομή των διαφόρων τύπων HPV. Στην υπο-Σαχάρια Αφρική τα ποσοστά γενικότερα HPV λοίμωξης είναι συγκριτικά αυξημένα σε σχέση με την Ευρώπη. Η επί μέρους δε συχνότητα το HPV 16 π.χ. είναι υψηλότερη στις Ευρωπαϊκές γυναίκες ($p=0.0002$) από ότι σε άλλους υψηλού κινδύνου HPV. Η κατανομή των διαφόρων τύπων HPV στη Νότια Αμερική αφ'ετέρου κυμαίνεται μεταξύ αυτών της Ευρώπης και των υπο-Σαχάριων χωρών. Μεταξύ δε των διαφόρων χωρών/περιοχών της Ασίας υπάρχει μεγάλη ετερογένεια¹².



(Εγώ καπνίζω ευχαρίστως)



¹² Dr GM Clifford, PhD , S Gallus, ScD, R Herrero, MD, N Muñoz, MD, PJF Snijders, PhD, S Vaccarella, ScD, Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis, VOLUME 366, ISSUE 9490, P991-998, SEPTEMBER 17, 2005 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67069-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67069-9)

Correlation between cervical carcinogenesis and tobacco use by sexual partners.

Universitäts-frauenklinik Homburg a.d. Saar, Direktor Prof. Dr. Med. Herr Gerhard Basttert, 1986

Written by: Apostolos G. Siokos MD, MS, OB/GYN

Literature review/Summary presentation by: Olga Siokou – Siova, MA, MS, New York University

Reviewed by: Ioannis Tzafetas MD, FRCOG, PhD

Good evening ladies and gentlemen.

A small introduction before we move forward with this research presentation.

This research was conducted more than 3 decades ago as part of a much broader Doctorate thesis at the University of Homburg a.d. Saar by Dr Siokos, that even though was fully concluded successfully and included groundbreaking results and conclusions for that time and was supervised by the highly esteemed Direktor Prof. Dr. Med. Herr Gerhard Basttert, however the research was not publicly published until today. Today, with updated academic references and under the review and guidance of Dr. Tzafetas of the University of Aristotle University of Thessaloniki, we have the opportunity to present it and for this allow me to thank the committee of the conference.

Today we will be examining only the component dedicated to the correlation between cervical carcinogenesis and tobacco use.

The reason we are presenting this part of the research today is mainly because the study, even if conducted in 1986, remains very much relevant and timely and we hope the presentation will stimulate, reinforce and encourage further research on this direction and especially on the increased risk of cervical cancer in non-smoking women living with smoking partners.

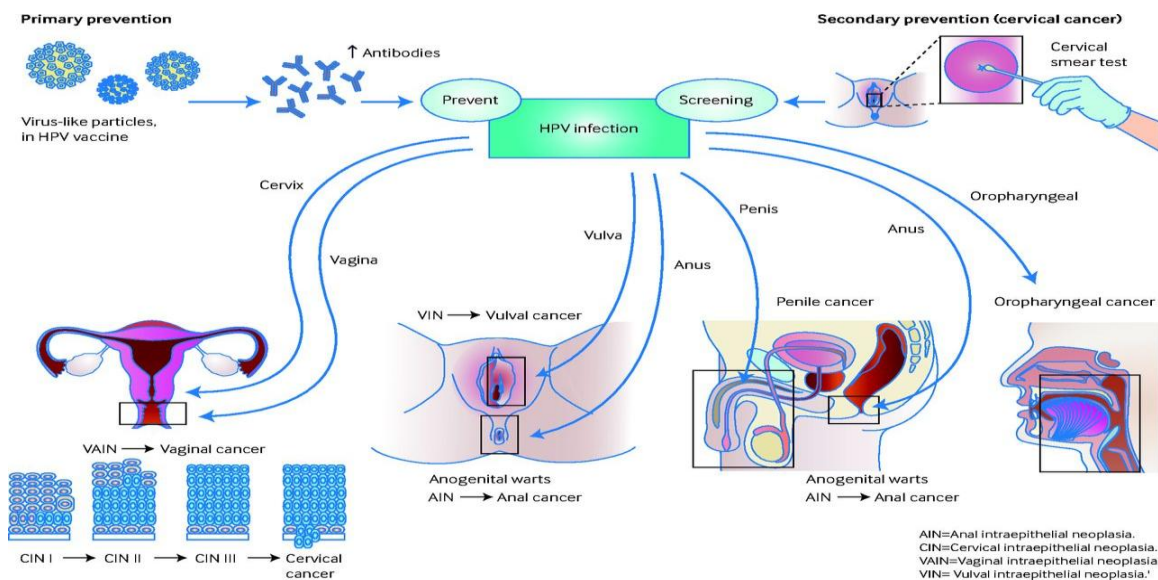
Dr. Siokos and Dr. Tzafetas will be available for questions and clarifications during the short discussion window right after.

Purpose

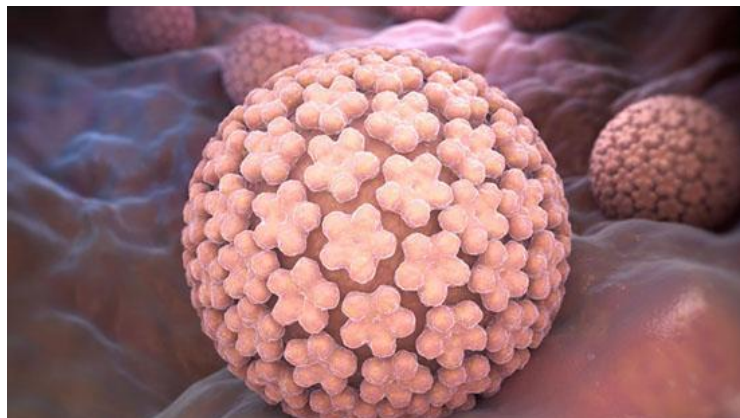
Investigating the effects of active smoking, passive smoking and semen of tobacco smoking sexual partners on the carcinogenesis of uterine cervix.

Introduction

It is now well-established that persistence of Human Papillomavirus (HPV) infection is the strongest epidemiologic factor associated with intraepithelial neoplasia and cancer of cervix^{13, 14} as well as in other related locations such as in the vagina, vulva, anus, oral cavity, etc. A 1999 study indicates that the worldwide HPV prevalence in cervical carcinomas is 99.7 per cent.¹⁵



Figure



Figure

¹³ Fonseca-Moutinho J. A. (2011). Smoking and cervical cancer. ISRN obstetrics and gynecology, 2011, 847684. doi:10.5402/2011/847684 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3140050/>

¹⁴ Bosch, F. X., Lorincz, A., Muñoz, N., Meijer, C. J., & Shah, K. V. (2002). The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. Journal of clinical pathology, 55(4), 244–265. doi:10.1136/jcp.55.4.244 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1769629/>

¹⁵ Jan M. M. Walboomers, Marcel V. Jacobs, M. Michele Manos, F. Xavier Bosch, J. Alain Kummer, Keerti V. Shah, Peter J. F. Snijders, Julian Peto, Chris J. L. M. Meijer, Nubia Muñoz, Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide, The Journal of Pathology, Volume189, Issue1, September 1999 [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199909\)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F)

Multiple factors seem to intervene on cervical carcinogenesis, many of them related to tobacco, especially by direct local carcinogenic effect and local immunosuppression.¹⁶

Many studies have also shown that active or passive smoking in women (family-work environment, meeting places, etc.) greatly affects the occurrence, progression and degree of malignancy of carcinogenesis.^{17 18 19}

Furthermore, particularly increased levels of nicotine and cotinine in the cervical mucus and prostate sperm fluids as well as the urinary cotinine:creatinine ratios in smokers and passive smokers²⁰ indicate that tobacco constituents do indeed reach the uterine cervix and lead to increased modification of DNA in the cervical epithelium, suggesting biochemical evidence consistent with smoking as a cause of cervical cancer.²¹

Tab. 5: Gehalt an Nikotin und Cotinin in Urin, Serum und Zervikalschleim		
	Nikotin	Cotinin
Raucherinnen		
(10–20 Zig./die)		
Urin (ng/mg Kreat.)	90–3190	664–4120
Serum (ng/ml)	0,1– 39	115– 397
Zervikalschleim (ng/ml)	66–2620	161– 363
Nichtraucherinnen		
Urin (ng/mg Kreat.)	2– 78	2– 30
Serum (ng/ml)	nicht nachweisb.	nicht nachweisb.
Zervixschleim (ng/ml)	5– 31	1– 4
Nach: Sasson et al., New Engl. J. Med. 312 (1985), 315		

Table 1 Samples of nicotine-cotinine levels in urine, blood and cervical mucus for women smokers and non-smokers

The research presented today, though it took place over 30 decades ago (1985-1986 at the University Gynecological and Obstetric Clinic of Homburg ad Saar), we hope will serve as a

¹⁶ Fonseca-Moutinho J. A. (2011).

¹⁷ Winkelstein W Jr. Smoking and cancer of the uterine cervix: hypothesis, Am J Epidemiol, 1977, vol. 106 (pg. 257-9) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/910793>

¹⁸ Wright NH, Vessey MP, Kenward B, McPherson K, Doll R. Neoplasia and dysplasia of the cervix uteri and contraception: a possible protective effect of the diaphragm, Br J Cancer , 1978, vol. 38 (pg. 273-9) <https://www.nature.com/articles/bjc1978198#rightslink>

¹⁹ Slattery ML, Robinson LM, Schuman KL, French TK, Abbott TM, Overall JC Jr, et al. Cigarette smoking and exposure to passive smoke are risk factors for cervical cancer, JAMA , 1989, vol. 261 (pg. 1593-8) <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/376684>

²⁰ Sasson IM, Haley NJ, Hoffmann D, Wynder EL, Hellberg D, Nilsson S. Cigarette smoking and neoplasia of the uterine cervix: smoke constituents in cervical mucus [letter], N Engl J Med , 1985, vol. 312 (pg. 315-6) <https://europepmc.org/abstract/med/3965965>

²¹ Simons AM, Phillips DH, Coleman DV. Damage to DNA in cervical epithelium related to smoking tobacco, Br Med J , 1993, vol. 306 (pg. 1444-8) <https://www.bmj.com/content/306/6890/1444.short>

reminder and contributing factor for further examination of the increased risk of cervical cancer in non-smoking women living with smoking partners²².

Study

The study analyzed a total of one thousand five-hundred and forty (1,540) medical history sheets (krankenblätter) of women aged from eighteen to seventy-four (18-74) years old that were admitted, treated, examined (PAP TEST) or referred for further tests by their family physicians to the Homburg ad Saar Clinic between 1975-1986.

The study evaluated the general medical history of the 1,540 women with a special focus on gynecological and obstetric related data and gathered additional information from patients through written questionnaires²³ completed via phone, mail or personal interviews.

Table 2 Original study questionnaire sample (c)

As you can see there was a wide range of indicators and data studied during the research, however, our current presentation and discussion will focus on the development of cervical neoplasms in women, examining results from three different study groups: smokers, passive-smokers and women with smoking sexual partners.

Results

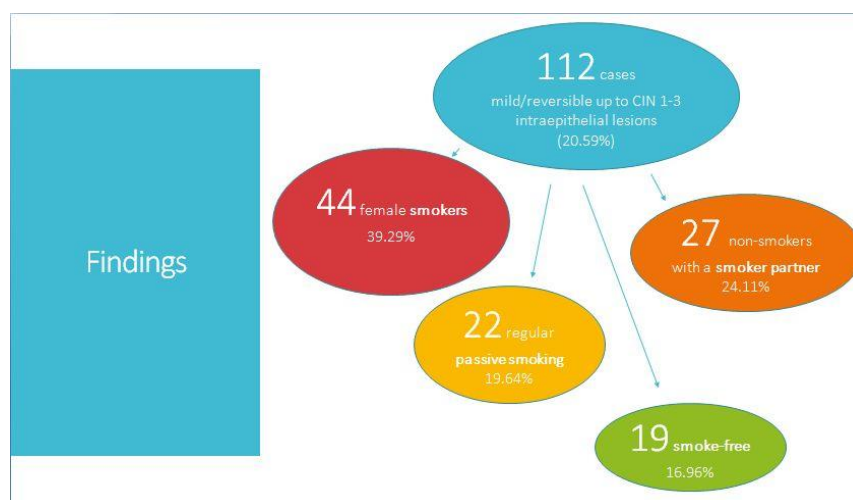
Five hundred and forty-four cases (544) out of the overall study sample of one thousand five-hundred and forty (1,540) women, were identified as cases with pathological cell abnormalities (35.32%).

²² Shinkan Tokudome, Semen of Smokers and Cervical Cancer Risk, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 89, Issue 1, 1 January 1997, Pages 96–97, <https://doi.org/10.1093/jnci/89.1.96>

²³ **Study data:** age, age at first diagnosis of dysplasia, blood group, menopause, age at first and last childbirth, normal or cesarean births, number of miscarriages / abortions, methods of contraception (pills or intrauterine diaphragm, etc.), number of erotic partners (> 5 <), frequency of intercourse per week per age (<25, 25-35, 35-45), number of vaginal / cervical inflammations, diabetes (own, family history, partner), mother / father / sibling cancer, smoking habits, work-family environment smoking habits, partner smoking habits, age at the first PAP TEST, cause of diagnosis (simple gynecological examination, preventive check-up after symptoms), years between last PAP TEST and diagnosis, cancer stage, treatment (surgery, radiation, chemotherapy, cytostatic), relapse.

Following diagnosis and treatment of transient lesions due to various inflammations (vaginitis, cervicitis etc.) one hundred and twelve (112) cases (20.59%) showed varying degrees of mild/reversible up to CIN 1-3 intraepithelial lesions.

From the above sample of one hundred and twelve 112 cases, nineteen cases (19) were smoke free women who never smoked themselves, were not exposed to passive smoking and had non-smoker partners (16.96%). Forty-four (44) cases (39.29%) were female smokers, twenty-two (22) cases (19.64%) were women exposed to regular passive smoking (family-work environment) with a smoke-free partner and twenty-seven (27) cases (24.11%) were women non-smokers with a smoker partner.



Figure

From the above findings, intraepithelial lesions were found to be higher (and with a progressive malign ratio) on the study groups that were associated with tobacco use either active or passive and therefore, the synergistic harmful effect of smoking, progressively from passive smokers to active smokers, is clearly evident on the occurrence and progression of cervical malignancies.

As already mentioned above, the presence of HPV has been widely proven to be almost exclusively the cause of different degrees of neoplasia in the cervix for more than 99,7% of cervical carcinogenesis²⁴. However, the harmful effects of a) active smoking, b) passive smoking and c) the exposure to tobacco constituents through an active smoker partner, in women, should be sought and possibly attributed to the catalytic reduction of cervical self-defense and overall cervical immunity disruption which eventually results to the exposure of cervix to elevated levels of nicotine-cotinine and cancer-causing chemicals related to smoking. Therefore these factors may work together with certain types of HPV limiting the

²⁴ Jan M. M. Walboomers, Marcel V. Jacobs, M. Michele Manos, F. Xavier Bosch, J. Alain Kummer, Keerti V. Shah, Peter J. F. Snijders, Julian Peto, Chris J. L. M. Meijer, Nubia Muñoz, Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide, The Journal of Pathology, Volume189, Issue1, September 1999 [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199909\)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F)

natural ability of the cervix to defend against carcinogenesis and therefore increase the likelihood of developing cancer²⁵.

Conclusion

Since the almost exclusively cause of cervical neoplasms is due to the presence and carcinogenic activity of HPV, the harmful/synergistic effect of smoking, passive smoking and partner smoking cannot be attributed to the direct carcinogenic effect of nicotine but to the overall damage of the immune system as well as the reduction of cervical self-defense making it more vulnerable to the carcinogenic nature of HPV, in particular the increased pathogenic types 16 and 18.

Lastly, another potential correlation that could be further examined is the potential effects of tobacco constituents in cervical fluids of women smokers on the self-defense system of the male reproductive system of non-smoker male partners.



Figure

²⁵, (2006), Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: Collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int. J. Cancer*, 118: 1481-1495. doi:10.1002/ijc.21493
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.21493>

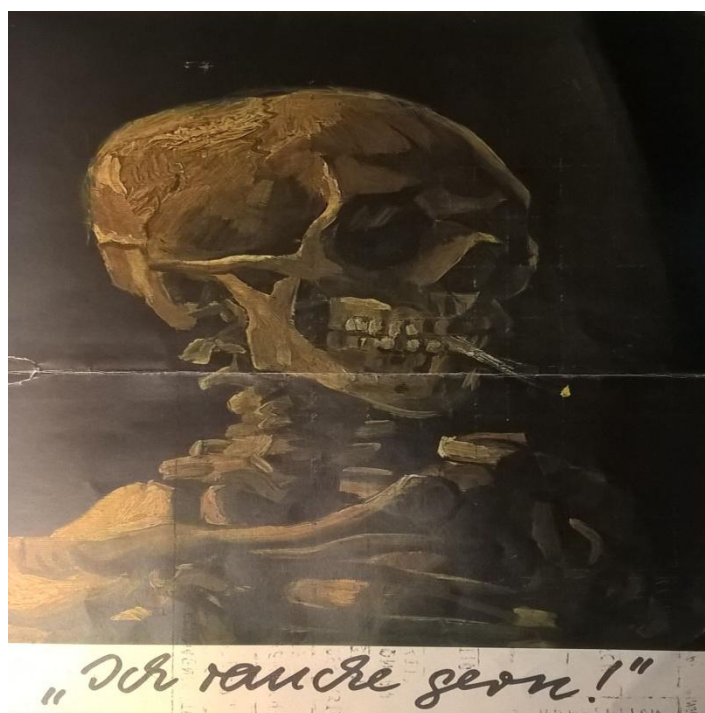
Questions:

Is there a correlation between the frequency/level of smoking / level of exposure to smoking and the degree/severity of the malignant lesions?

There is a positive correlation with even geometric progress. The higher the exposure to smoking (quantitative or temporal), the greater the frequency and severity of the lesions.

Are there noticeable differences in the incidence of intraepithelial lesions in relation to HPV viruses found in different regions of the world? ²⁶

There are significant differences in the geographical distribution of different types of HPV. In sub-Saharan Africa the rates of HPV infection are comparatively higher than in Europe. The sub-frequency of HPV 16 e.g. is higher in European women ($p = 0.0002$) than other high-risk HPVs. The distribution of different types of HPV in South America, on the other hand, varies between those in Europe and the sub-Saharan countries. There is a great deal of heterogeneity between the various Asian countries / regions as well²⁷.



²⁶ Maraqa, B., Lataifeh, I., Otay, L., Badran, O., Qutaiba Nouri, Y., Issam, I., & Al Hussaini, M. (2017). Prevalence of Abnormal Pap Smears: A Descriptive Study from a Cancer Center in a Low-Prevalence Community. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 18(11), 3117–3121. doi:10.22034/APJCP.2017.18.11.3117 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5773800/>

²⁷ Dr GM Clifford, PhD , S Gallus, ScD, R Herrero, MD, N Muñoz, MD, PJF Snijders, PhD, S Vaccarella, ScD, Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis, VOLUME 366, ISSUE 9490, P991-998, SEPTEMBER 17, 2005 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67069-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67069-9)

Η συσχέτιση του καπνού και της καρκινογένεσης του τραχήλου της μήτρας.

Universitäts-frauenklinik Homburg a.d. Saar, Direktor Prof. Dr. Med. Herr Gerhard Basttert, 1986

Έρευνα: Απόστολος Γ. Σιώκος MD, MS, OB / GYN

Βιβλιογραφική Έρευνα / Παρουσίαση: Όλγα Σιώκου – Σιόβα , MA, MS, Πανεπιστήμιο της Νέας Υόρκης

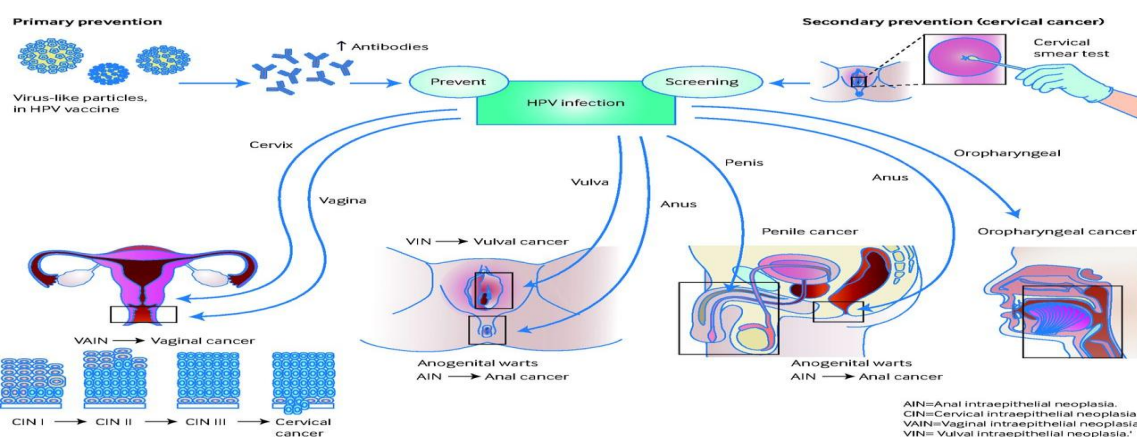
Αξιολόγηση: Ιωάννης Τζαφέτας MD, FRCOG, PhD

Σκοπός

Μελέτη των επιπτώσεων του ενεργού καπνίσματος, του παθητικού καπνίσματος και του σπέρματος των καπνιστών σεξουαλικών συντρόφων στην καρκινογένεση του τραχήλου της μήτρας.

Εισαγωγή

Είναι ήδη ευρέως γνωστό από πληθώρα επιστημονικών μελετών ότι οι νεοπλασίες του τραχήλου της μήτρας όπως επίσης και πολλών άλλων οργάνων π.χ. κόλπος, αιδοίο, πρωκτός, στοματική κοιλότητα κτλ.^{28, 29} (Εικόνα 1) οφείλονται (τουλάχιστον σε ό,τι αφορά τις δυσπλασίες του τραχήλου της μήτρας) σε ποσοστό έως και 99,7% στα παθογόνα στελέχη του HPV.³⁰ (Εικόνα 2).

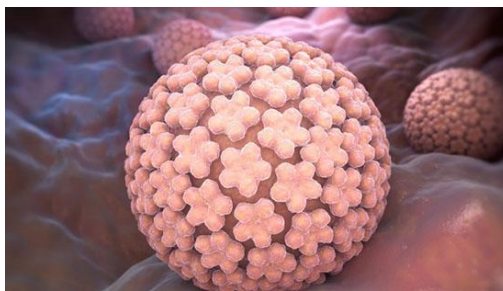


Εικόνα 1.

²⁸ Fonseca-Moutinho J. A. (2011). Smoking and cervical cancer. ISRN obstetrics and gynecology, 2011, 847684. doi:10.5402/2011/847684 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3140050/>

²⁹ Bosch, F. X., Lorincz, A., Muñoz, N., Meijer, C. J., & Shah, K. V. (2002). The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. Journal of clinical pathology, 55(4), 244–265. doi:10.1136/jcp.55.4.244 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1769629/>

³⁰ Jan M. M. Walboomers, Marcel V. Jacobs, M. Michele Manos, F. Xavier Bosch, J. Alain Kummer, Keerti V. Shah, Peter J. F. Snijders, Julian Peto, Chris J. L. M. Meijer, Nubia Muñoz, Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide, The Journal of Pathology, Volume189, Issue1, September 1999 [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199909\)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F)



Εικόνα 2.

Πολλοί παράγοντες φαίνεται να παρεμβαίνουν στην καρκινογένεση του τραχήλου της μήτρας, πολλοί από τους οποίους σχετίζονται με τον καπνό, ιδίως με άμεση τοπική καρκινογόνο δράση και τοπική ανοσοκαταστολή.³¹

Πάρα πολλές μελέτες κατέδειξαν επίσης ότι το ενεργό κάπνισμα στη γυναίκα ή το παθητικό (οικογενειακό – εργασιακό περιβάλλον, χώροι συναναστροφών κλπ.) επηρεάζει σε μεγάλο ποσοστό την εμφάνιση, την εξέλιξη και τον βαθμό κακοήθειας αυτών των δυσπλασιών.^{32 33 34}

Έχει προσδιοριστεί ποικιλότροπα επίσης ιδιαίτερως αυξημένη ποσότητα των νικοτίνης/κοτινίνης καθώς και άλλων «καρκινογόνων» προϊόντων καπνού στα ούρα, στον ορό και στη βλέννη του τραχήλου της μήτρας (Table 5) καθώς επίσης και στα προστατικά υγρά του σπέρματος σε καπνιστές.³⁵

Tab. 5: Gehalt an Nikotin und Cotinin in Urin, Serum und Zervikalschleim		
	Nikotin	Cotinin
Raucherinnen (10–20 Zig./die)		
Urin (ng/mg Kreat.)	90–3190	664–4120
Serum (ng/ml)	0,1– 39	115– 397
Zervikalschleim (ng/ml)	66–2620	161– 363
Nichtraucherinnen		
Urin (ng/mg Kreat.)	2– 78	2– 30
Serum (ng/ml)	nicht nachweisb.	nicht nachweisb.
Zervixschleim (ng/ml)	5– 31	1– 4
Nach: Sasson et al., New Engl. J. Med. 312 (1985), 315		

Table 5 Samples of nicotine-cotinine levels in urine, blood and cervical mucus for women smokers and non-smokers

Έρευνα

³¹ Fonseca-Moutinho J. A. (2011).

³² Winkelstein W Jr. Smoking and cancer of the uterine cervix: hypothesis, Am J Epidemiol, 1977, vol. 106 (pg. 257-9) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/910793>

³³ Wright NH, Vessey MP, Kenward B, McPherson K, Doll R. Neoplasia and dysplasia of the cervix uteri and contraception: a possible protective effect of the diaphragm, Br J Cancer , 1978, vol. 38 (pg. 273-9) <https://www.nature.com/articles/bjc1978198#rightslink>

³⁴ Slattery ML, Robinson LM, Schuman KL, French TK, Abbott TM, Overall JC Jr, et al. Cigarette smoking and exposure to passive smoke are risk factors for cervical cancer, JAMA , 1989, vol. 261 (pg. 1593-8) <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/376684>

³⁵ Simons AM, Phillips DH, Coleman DV. Damage to DNA in cervical epithelium related to smoking tobacco, Br Med J , 1993, vol. 306 (pg. 1444-8) <https://www.bmj.com/content/306/6890/1444.short>

Η παρούσα έρευνα η οποία παρουσιάζεται για πρώτη φορά παρ'ότι έλαβε χώρα προ 30ετίας και πλέον (1985-1986 στην Πανεπιστημιακή Γυναικολογική και Μαιευτική Κλινική του Homburg a.d. Saar - Direktor Prof. Dr. Med. Herr Gerhard Basttert), και είναι μέρος μιας ευρύτερης Διδακτορικής Διατριβής η οποία παρότι είχε ολοκληρωθεί πλήρως και επιτυχώς, με μάλιστα πολύ ενδιαφέροντα για το χρόνο διεξαγωγής της έρευνας ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ και είχε εγκριθεί στο σύνολο της από τον επιβλέποντα εκλεκτό και διακεκριμένο Επιστήμονα, Ιατρό, Ερευνητή και Δάσκαλο της Δυτικής τότε Γερμανίας Professor Herr Dr. Med. Gerhard Basttert, για λόγους που δεν είναι του παρόντος δεν παρουσιάστηκε δημοσίως και δεν δημοσιεύτηκε βεβαίως επίσης ποτέ. Σήμερα, επιστρατεύοντας βέβαια και τα νέα Βιβλιογραφικά δεδομένα και υπό την εποπτεία, επίβλεψη και επιμέλεια του Ομοτίμου Καθηγητού του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης κ. Ιωάννη Τζαφέτα την παρουσιάζουμε και ευχαριστούμε την Επιστημονική Επιτροπή της 5^{ης} Διεθνούς Ιατρικής Ολυμπιάδος (Δ.Ι.Ο.Σ. – Πρόεδρος Ομότιμος Καθηγητής Α.Π.Θ. κος Φίλιππος Γραμματικός) προς τούτο.

Η όλη επιστημονική προσπάθεια αποσκοπεί όπως γίνεται εμφανές στο να συμβάλλει στην περαιτέρω διερεύνηση και στοιχειοθέτηση του μηχανισμού αυξημένου κινδύνου εμφάνισης των δυσπλασιών του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας μη καπνιστριών γυναικών που συμβιώνουν με καπνιστές συντρόφους.

Μελετήθηκαν αναδρομικά 1.540 φύλλα νοσηλείας (krankenblätter) γυναικών οι οποίες προσήλθαν στην Κλινική μας (Homburg a.d. Saar - 1975-1986), για προληπτικό έλεγχο καρκίνου (ΤΕΣΤ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ) ή παραπέμφθηκαν από τους οικογενειακούς τους ιατρούς λόγω παθολογικού ΤΕΣΤ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ ή λόγω σχετικών άλλων εύρυμάτων και συμπτωμάτων, για περαιτέρω διάγνωση και θεραπεία κατά το ίδιο χρονικό διάστημα.

Η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε περιελάμβανε λεπτομερή μελέτη του γενικού ιατρικού ιστορικού με έμφαση στο γυναικολογικό και μαιευτικό τοιούτο 1.540 γυναικών και μετέπειτα η αναζήτηση συμπληρωματικών πληροφοριών μέσω τηλεφωνημάτων ή με συμπλήρωση γραπτού ερωτηματολογίου³⁶ μέσω ταχυδρομείου και τέλος με προσωπικές συνεντεύξεις.

The image shows a sample of a medical questionnaire form. The form is divided into several sections with various fields for data entry. The top section contains patient information and diagnosis. The middle section is a grid for recording various medical and personal data points. The bottom section is for treatment and follow-up information.

Table 2 Original study questionnaire sample (c)

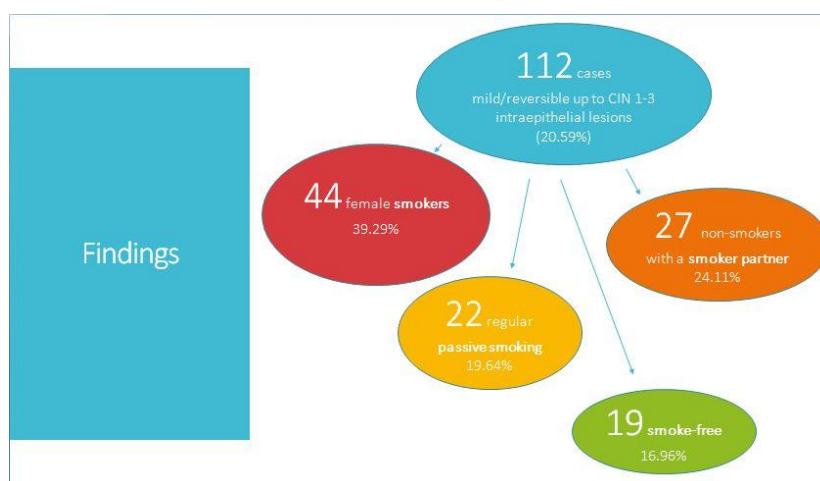
³⁶ **Study data:** age, age at first diagnosis of dysplasia, blood group, menopause, age at first and last childbirth, normal or cesarean births, number of miscarriages / abortions, methods of contraception (pills or intrauterine diaphragm, etc.), number of erotic partners (> 5 <), frequency of intercourse per week per age (<25, 25-35, 35-45), number of vaginal / cervical inflammations, diabetes (own, family history, partner), mother / father / sibling cancer, smoking habits, work-family environment smoking habits, partner smoking habits, age at the first PAP TEST, cause of diagnosis (simple gynecological examination, preventive check-up after symptoms), years between last PAP TEST and diagnosis, cancer stage, treatment (surgery, radiation, chemotherapy, cytostatic), relapse.

Μεταξύ όλων των παραπάνω παραγόντων και χαρακτηριστικών που μελετήθηκαν, η παρούσα αναδρομική μελέτη εστιάζει σήμερα το ενδιαφέρον της στην εμφάνιση και εξέλιξη των δυσπλασιών και νεοπλασιών του τραχήλου της μήτρας σε σχέση με το κάπνισμα της ίδιας ασθενούς, του συντρόφου της, καθώς και του ευρύτερου περιβάλλοντός της.

Αποτελέσματα

Στο σύνολο των 1.540 περιπτώσεων ανευρέθηκαν 544 με παθολογικά κυτταρολογικά χαρακτηριστικά (35,32%). Μετά τη διάγνωση και θεραπεία παροδικών αλλοιώσεων λόγω διαφόρων φλεγμονών (κολπίτιδας, τραχηλίτιδας κλπ.), σε 112 ασθενείς (20,59%) διαπιστώθηκαν διαφόρου βαθμού ήπιες-αναστρέψιμες βλάβες έως και CIN 1-3 ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες.

Από το παραπάνω δείγμα των 112 ασθενών, 19 εξ αυτών ανήκαν στην ομάδα μη καπνιστριών -ενεργών ή παθητικών- όπως και οι άρρενες σύντροφοί τους (16,96%), 44 (39,29%) ήταν ενεργείς καπνίστριες, 22 (19,64%) παθητικές καπνίστριες (οικογενειακό – εργασιακό περιβάλλον) χωρίς καπνιστή σύντροφο και 27 (24,11%) γυναίκες μη καπνίστριες με καπνιστή σύντροφο. (Εικόνα 3)



Εικόνα 3.

Από τα παραπάνω ευρήματα καθίσταται σαφής η συνεργική επιβλαβής επίδραση του καπνίσματος, σε οποιαδήποτε μορφή του, στην εμφάνιση και εξέλιξη των δυσπλασιών-νεοπλασιών του τραχήλου της μήτρας, καθώς τα ποσοστά εμφάνισης των ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων είναι σαφέστατα υψηλότερα στις τρεις τελευταίες ομάδες.

Δεδομένου λοιπόν ότι, όπως παραπάνω ήδη αναφέρθηκε, ο HPV είναι η κατ' αποκλειστικότητα σχεδόν αιτία για την εμφάνιση των διαφόρου βαρύτητας νεοπλασιών στον τράχηλο της μήτρας σε ποσοστό μέχρι και 99,7%³⁷, η συνεργική επιβλαβής επίδραση του

³⁷ Jan M. M. Walboomers, Marcel V. Jacobs, M. Michele Manos, F. Xavier Bosch, J. Alain Kummer, Keerti V. Shah, Peter J. F. Snijders, Julian Peto, Chris J. L. M. Meijer, Nubia Muñoz, Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide, The Journal of Pathology, Volume 189, Issue 1, September 1999 [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199909\)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F)

καπνίσματος α) των ιδίων γυναικών β) του περιβάλλοντος και γ) του καπνίσματος του συντρόφου, δέον όπως περαιτέρω αναζητηθεί και αποδοθεί στη μείωσι της αυτοάμυνας και ανοσίας γενικότερα του ανθρωπίνου οργανισμού και ειδικότερα του τραχήλου της μήτρας, εν όψει της αντιμετώπισης των αυξημένων επιπέδων νικοτίνης/κοτινίνης και λοιπών επιβλαβών παραγόντων του καπνού που κατά οποιοδήποτε τρόπο ενδογενώς φθάνουν ή εξωγενώς εναποτίθενται (σεξουαλική επαφή καπνιστών συντρόφων) και επιδρούν ως ανωτέρω αρνητικά στο τραχηλικό επιθήλιο³⁸.

Συμπεράσματα

Εν όψει του γεγονότος ότι οι διαφόρου βαθμού ενδοεπιθηλιακές δυσπλασίες και ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποδίδονται στην καρκινογόνο επίδρασι του ιού των κονδυλωμάτων (HPV) σχεδόν αποκλειστικά, ο μηχανισμός αύξησης των ποσοστών εμφάνισης των ανωτέρω νεοπλασιών σε γυναίκες που τελούν υπό την επίδρασι ενεργού ή παθητικού καπνίσματος των ιδίων ή του συντρόφου τους, δεν μπορεί να αποδοθεί σε άμεση καρκινογόνο επίδρασι της νικοτίνης και άλλων προϊόντων καπνίσματος αλλά στη μείωσι της αυτοάμυνας του τραχήλου, καθιστώντάς τον περισσότερο ευάλωτο στην καρκινογόνο ιδιότητα που διαθέτει ο HPV, ιδιαίτερα οι αυξημένης παθογόνου δράσης τύποι 16 και 18. Κατ' αντιστοιχία προκύπτει περαιτέρω το ερώτημα κατά πόσον θα ήτο δυνατόν να συσχετιστεί η εμφάνιση δυσπλασιών στο ανδρικό μόριο μη καπνιστών αρρένων συντρόφων όταν αυτό έρχεται σε επαφή με τα τραχηλικά υγρά βαρέως καπνιζότων θηλέων συντρόφων.



Ερώτησι 1. Υπάρχει ποσοτική συσχέτισι μεταξύ αριθμού σιγαρέτων ημερησίως (της ίδιας ασθενούς ή του συντρόφου της) ή βαθμού έκθεσης στο παθητικό κάπνισμα και βαρύτητας των τραχηλικών αλλοιώσεων/νεοπλασιών του τραχήλου;

Απάντησι Υπάρχει θετική συσχέτισι με γεωμετρική μάλιστα πρόοδο. Όσο μεγαλύτερη η έκθεσι στο κάπνισμα (ποσοτική ή χρονική) τόσο αυξάνει η συχνότητα και βαρύτητα των αλλοιώσεων.

Ερώτησι 2. Σε παγκόσμιο επίπεδο υπάρχουν διαφορές όσον αφορά την κατανομή των διαφόρων τύπων του ιού των κονδυλωμάτων (HPV);

³⁸, (2006), Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: Collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int. J. Cancer*, 118: 1481-1495. doi:10.1002/ijc.21493
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.21493>

Απάντησι Υπάρχουν σημαντικές διαφορές όσον αφορά την γεωγραφική κατανομή των διαφόρων τύπων HPV. Στην υπο-Σαχάρια Αφρική τα ποσοστά γενικότερα HPV λοίμωξης είναι συγκριτικά αυξημένα σε σχέση με την Ευρώπη. Η επί μέρους δε συχνότητα το HPV 16 π.χ. είναι υψηλότερη στις Ευρωπαϊκές γυναίκες ($p=0.0002$) από ότι σε άλλους υψηλού κινδύνου HPV. Η κατανομή των διαφόρων τύπων HPV στη Νότια Αμερική αφ'ετέρου κυμαίνεται μεταξύ αυτών της Ευρώπης και των υπο-Σαχάριων χωρών. Μεταξύ δε των διαφόρων χωρών/περιοχών της Ασίας υπάρχει μεγάλη ετερογένεια³⁹.



(Εγώ καπνίζω ευχαρίστως)



³⁹ Dr GM Clifford, PhD , S Gallus, ScD, R Herrero, MD, N Muñoz, MD, PJF Snijders, PhD, S Vaccarella, ScD, Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis, VOLUME 366, ISSUE 9490, P991-998, SEPTEMBER 17, 2005 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67069-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67069-9)