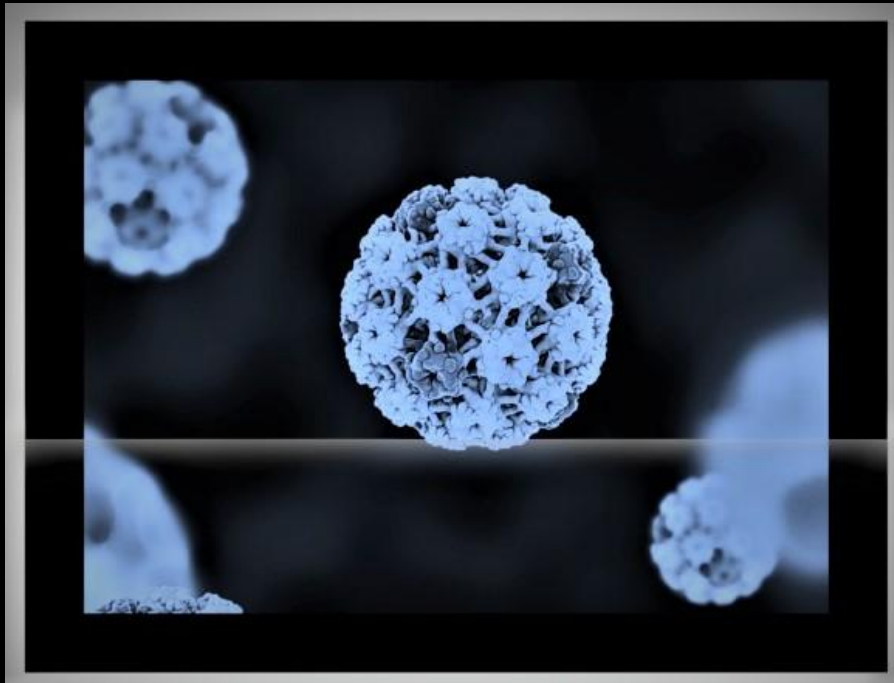




UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
VICTOR BABEȘ | TIMIȘOARA

Mihaela Crăciunescu

Emanuela Crăciunescu



Infecția cu HPV

Ghidul medicului de familie



Editura Victor Babeș
Timișoara, 2020

Editura Victor Babeș

Piața Eftimie Murgu nr. 2, cam. 316, 300041 Timișoara

Tel./ Fax 0256 495 210

e-mail: evb@umft.ro

www.umft.ro/editura

Director general: Prof. univ. emerit dr. Dan V. Poenaru

Colecția: HIPPOCRATE

Coordonator colecție: Prof. univ. dr. Andrei Motoc

Referent științific: Prof. univ. dr. Andrei Motoc

Indicativ CNCSIS: 324

© 2020 Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate.

Reproducerea parțială sau integrală a textului, pe orice suport, fără acordul scris al autorilor este interzisă și se va sancționa conform legilor în vigoare.

ISBN 978-606-8456-62-1

Cuprins

1. Structura și patogeneză HPV	3
2. Prevalența Cancerului de Col Uterin	7
3. Factori de Risc	11
4. Prevenirea Cancerului de Col Uterin	18
4.1. Screening.....	19
4.2. Infecția cu HPV la bărbați.....	23
4.3. Simptomatologie	23
5. Clasificarea patologiilor cervicale în funcție de examenul citologic.....	25
6. Sindroame Clinice, Diagnostic, Tratament.....	28
6.1. Sindroame clinice.....	28
6.2. Diagnostic	28
6.3. Tratament	29
7. Vaccinurile și Imunizarea HPV	34
7.1. Cervarix HPV [tipurile 16, 18].....	35
7.2. Gardasil (tipurile 6,11,16,18)	36
7.3. Gardasil 9 vaccin valent	37
7.4. Silgard.....	37
8. Manifestările Orale ale Infecției cu HPV.....	41
Bibliografie	46

1. Structura și patogeneza HPV

Papillomavirusurile sunt printre cele mai vechi virusuri cunoscute datând de 330 de milioane de ani. Dea lungul acestei lungi evoluții HPV a dezvoltat capacitatea și abilitatea de a eluda mecanismele sistemului imun, de a utiliza proteinele celulare umane în care se replică.

Familia *Papovaviridae* cuprinde două subfamilii ce prezintă importanță pentru pataologia umană:

-subfamilia *Papillomavirinae* - Genul Papillomavirus

-subfamilia *Polyomavirinae* - Genul Polyomavirus

Manifestările infecției cu HPV sunt multiple și variază de la infecții asimptomatice la leziuni benigne sau potențial maligne, neoplazii intraepiteliale și carcinoame invazive. Genomul celular codifică proteine cu rol în stimularea creșterii celulare având ca efect liza celulară (în celulele permissive) fie transformarea neoplazică a celulelor non-permissive.

Până în anul 2018 au fost identificate 205 genotipuri diferite de HPV catalogate în cinci clase dintre care cele mai mari sunt: Alphapapilomavirusuri, Betapapilomavirusuri și Gammapapilomavirusuri. Modul de transmitere nu este doar pe cale sexuală ci și exclusiv bucală (salivă). Alphapapilomavirusurile au importanță clinică deosebită deoarece genotipul HPV-ului are atât risc scăzut cât și crescut. HPV-urile mucozale cu risc scăzut sunt HPV6 și HPV11 care sunt implicați în etiologia papiloamelor benigne și condiloame în timp ce HPV16 și HPV18 au implicare în etiologia carcinoamelor scuamoase celulare ale capului, gâtului și ale tractului ano-genital.

Genomul HPV conține ADN-ul cu aproximativ 8.000 perechi de lanțuri găzduite de o capsidă. Caracteristic pentru acest virus este capsida non-anvelopată,

cu diametrul de 52-55nm, compusă din 72 capsomere pentagonale, dispuse din punct de vedere geometric după o structură icosaedrică, având 7 axe de simetrie. Dintre capsomere, 60 sunt hexonice (mărginite de 6 capsomere vecine) și doar 12 sunt capsomere pentonice (mărginite de 5 capsomere vecine). Grosimea învelișului proteic este de aproximativ 8nm și nu prezintă înveliș lipidic precum majoritatea ADN-virusurilor. Din punct de vedere al patogenezei *Papillomavirusul* uman infectează stratul epitelial al pielii fiind reținut la acest nivel. Virusul multiplică în keratinocitele aparent moarte și prezintă o caracteristică față de mecanismul de replicare al celorlalte virusuri cunoscute. HPV este un ADN-virus neînvelit, astfel în cazul infecției virale, genomul viral pătrunde în interiorul genomului celular, iar ADN-ul viral este integrat și menținut în genomul celulei gazdă pe care o transformă. Genomul codează un total de 8 *early* (gene active) și *late genes* (*gene latent/pasive*). *Early genes* (IEGs- *immediate early genes*) conțin 6 proteine: E1, E2, E4, E5, E6 și E7. Aceste gene sunt activate rapid ca răspuns la o varietate mare de stimuli celulari. IRGs descrie proteinele reglatoare virale care sunt sintetizate după infecția virală a celulei gazdă sau a proteinelor celulare. Cele două *late genes* sunt proteinele L1 și L2. Tipurile HPV cu risc crescut, "high risk" codifică două oncoproteine, E6 și E7 ("early"). Funcția acestor oncoproteine este de a stimula proliferarea celulară prin interferarea cu funcția celulară ce previne multiplicarea celulară excesivă. S-a demonstrat că proteinele E6 și E7 leagă o varietate de alte proteine celulare putând contribui la transformarea celulară.

Fiecare proteină a genelor active are un rol bine determinat în instalarea și evoluția infecției:

Proteinele E1 și E2 reglează replicarea și transcripția ADN-ului virusului HPV. În timpul ciclului de viață E1 și E2 sunt primele proteine virale care se exprimă. ADN-ul viral este menținut în celulele epitelului bazal ca o plasmidă

stabilă, multireplicată sau episom. Proteina E1 nu este necesară odată ce numărul copiilor virale a ajuns la 50-100 de copii.

- E4 asistă eliberarea virală la nivelul citokeratinei epitelului superficial
- E5 este responsabilă pentru inducerea factorului de creștere în celula gazdă
- E6 degradează supresorul tumoral p53 și E7 inhibă supresorul tumoral pRb cu activitate oncogenică mare
- E7 este o proteină cu risc crescut care degradează supresorii tumorali retinoblastoma (pRB) și contribuie la progresia malignizării
- E8-funcția nu este total cunoscută. O fuziune a proteinei E16-E8, E2 limitează numărul copiei virale

Late genes L1 și L2 codează proteinele structurale majore (L1) și minore (L2) care formează capsida virusului HPV.

Virusul HPV se poate multiplica în stare episomală. Genele latente produc proteinele capsidei care încapsulează virionii ce vor fi eliberați în straturile epitelului superficial. Deasemenea ADN-ul HPV poate fi integrat la nivelul genomului celulei infectate și în timpul infecției persistente. Identificarea virusului HPV ca și factor etiologic crează oportunități în controlul apariției procesului tumoral prin imunizare și terapii asociate.

Infecția cu HPV este crescută și are loc foarte ușor datorită tropismului pentru epitelul scuamos. Particulele virale infectează celulele bazale ale epitelului care este expus micro-abraziunii sau leziunilor. Receptorii HPV și modul de penerare virală a celulelor este momentan parțial incert. Ciclul de viață a HPV nu este complet cunoscut dar este asociat cu ritmul de diferențiere a epitelului scuamos a gazdei infectate. Nu s-a reușit reproducerea HPV *in vitro* și din acest considerent ciclul de viață nu este pe deplin elucidat.

În timpul carcinogenezei, genomul HPV se integrează în cromozomii celulei gazdă. Integrarea are loc aleator și fiecare depinde de modul și locul în care se integrează. În timpul acestui proces proteina E2 se pierde adesea. Persistența expresiei proteinelor E6 și E7 este însă necesară pentru menținerea fenotipului transformat al celulelor carcinomatoase. E6 și E7 sunt capabile să inactiveze keratocitele dar celulele infectate nu sunt în acest moment celule tumorale. Pentru inducerea carcinogenezei este necesară prezența și acțiunea directă a cofactorilor. Un studiu pe șoareci asupra HPV- E6 și E7 a testat epiteliul stratificat scuamos uman infectat la nivele scăzute de estrogen timp de 6 luni. Șoarecii au dezvoltat carcinom cervical în timp ce mucoasa orală a prezentat doar proliferare epitelială aberantă.

2. Prevalența Cancerului de Col Uterin

Prevalența cancerului de col uterin este tot mai crescută în rândul populației la nivel mondial. Studiile statistice și cele epidemiologice prezintă date concrete referitoare la prevalența cancerului de col uterin. *Virusul Papilloma Uman (HPV- Human Papilloma Virus)* este cunoscut ca fiind responsabil de apariția acestei manifestări maligne. Infecția se manifestă la nivelul celulelor epiteliale ale tegumentelor, mucoasei genitale, bucale respiratorii, etc.

Virusul Papilloma Uman este cea mai frecventă boală cu transmitere sexuală în Statele Unite ale Americii. Infecția nu este asociată cu simptome. Legătura dintre cancerul de col cervical și comportamentul sexual a fost suspectată de mai bine de o sută de ani, studiile epidemiologice realizate în anii 60 stabilind cu certitudine această corelație. Datorită progreselor științifice, medicale și cele tehnologice, în anii 80 s-a demonstrat că celulele cancerigene conțin AND-HPV. Următorul progres a fost reprezentat de studiile epidemiologice realizate în anii 90 și care aveau ca și scop stabilirea asocierii dintre HPV și cancerul de col uterin. În anul 2006 a fost elaborat și licențiat primul vaccin cu rol în prevenirea infecției cu patru tipuri de *Virus Papilloma Uman*.

Cele mai actuale date au fost publicate în anul 2019 când a fost elaborat un raport complex asupra HPV și a bolilor asociate. La ora actuală este bine cunoscută prezența HPV în apariția cancerului de col uterin, a cancerelor anogenitale, cervicale și faciale. Acestea sunt demonstrate și susținute de cercetările științifice. Tipurile HPV 16 și 18 sunt responsabile de apariția a 70% din cancerele cervicale la nivel mondial, dar disponibilitatea vaccinurilor și a altor indicatori de imunizare au potențialul de a reduce acest procent.

Populația Europei, estimată la 325,3 milioane de femei peste vârsta de 15 ani prezintă riscul de a dezvolta cancerul cervical. Datele cele mai recente arată că în fiecare an sunt diagnosticate 61,072 de femei cu cancer cervical și 25829 decedează anual din cauza acestui tip de maladie. Rata mortalității prin infecția cu HPV este pe locul 9 în Europa.

Datele statistice arată că în România și anul 2018, din 100.000 de femei, 3308, cu vârsta între 15-44 ani au fost diagnosticate cu cancer de col uterin, cifră care situează România pe primele locuri în Europa. (date publicate în 7 oct. 2018). Cancerul anal, predominant carcinomul scuamos celular, adenocarcinom au o incidență de 1 la 100.000 și are o incidență mai mare în țările dezvoltate, în România nu există date statistice până în prezent. Cancerelor regiunii cervicale sunt asociate cu consumul de alcool și tutun dar studiile arată că există și alți factori etiologici cu risc crescut. Factori etiologici secundari implicați în progresia HPV 16 sunt consumul de contraceptive, co-infecțiile cu HIV, Chlamydia, Trichomonas, Herpes Simplex tip 2, imunosupresoarele iar carențele alimentare se asociază cu cancerul bazei limbii și cele oro-faringiene. În România a fost raportat în anul 2018, 1160 de pacienți diagnosticați la o populație de 100.000, cifră care poziționează România pe primele locuri în Europa.

Poziția Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) este una fermă și susține că afecțiunile asociate infecției cu Virusul HPV constituie o problemă de sănătate publică mondială. Totodată insistă asupra includerii vaccinului anti-HPV în programe naționale de imunizare a populației.

Conform datelor statistice realizate de centre de cercetare consacrate, cu experiență în domeniu și a căror rezultate sunt acceptate de societățile internaționale, cancerul de col uterin se clasează pe locul doi în lume în rândul tumorilor maligne din sfera genitală.

O mare majoritate a acestor cazuri se manifestă la nivel mondial în zone mai puțin dezvoltate economic și social unde 12% dintre femei suferă de această maladie. Deși majoritatea infecțiilor cu HPV sunt asimptomatice, persistența infecției genitale cu HPV poate genera cancerul de col cervical. Toate cazurile de cancer de col cervical (99%) au legătură cu infecția genitală cu HPV fiind cea mai comună infecție virală a aparatului reproductiv. Biopsia colului pacientelor diagnosticate cu CCU pe întregul glob a relevat prezența în 99,7% de cazuri, diferite tipuri de HPV, atât în cazul carcinoamelor cu celule scuamoase, cât și în cazul adenocarcinoamelor.

Anual, sunt diagnosticate aproximativ 500 mii de cazuri noi de CCU, cifră ce constituie 14,2% dintre toate formațiunile maligne la femei. Se consideră că pe viitor incidența acestuia va crește, de exemplu către anul 2050, anual vor fi diagnosticate mai mult de un milion de cazuri noi. Cancerul de col uterin (CCU) este cauza principală de deces (80%) la femeile în țările în curs de dezvoltare. În Europa, la fiecare 18 minute, în lume la fiecare 2 minute o femeie decedează de cancer de col uterin. În republica Moldova rata incidenței cancerului de col este de 21,4 la 100.000 iar în România tot în anul 2018 s-a raportat o incidență de 19,5. Acest indice include automat afecțiunea în rândul problemelor majore de sănătate publică. Studiile din ultimii ani arată și o scădere a vârstei pacientelor diagnosticate cu cancer cervical, vârsta medie a pacientelor diagnosticate a scăzut de la 51,2 ani la 50,5 ani. Dinamica este și mai proastă în cazul leziunilor precanceroase: în prezent vârsta medie a ajuns la aproximativ 32 de ani.

HPV poate determina și alte leziuni canceroase localizate la nivelul extremității cefalice și gâtului, papiloame (negi) în zona genitală atât la persoanele de sex feminin cât și la cele de sex masculin. Calea de transmitere a virusului se face prin coontact sexual.

Incedența maximă a infecției cu HPV la femei se înregistrează la intervalul de vârstă 15-30. Infecția la vârsta adolescenței respectiv adultului tânăr se datorează debutului precoce al vieții sexuale, parteneri multipli, schimbarea frecventă a acestora și absența metodelor de contracepție de tip barieră. Nivelul cel mai scăzut al incidenței se înregistrează la femeile cu vârsta de peste 65 de ani și peste această vârstă.

Studiile realizate în Marea Britanie au avut ca și scop identificarea prevalenței HPV după testul Digene. Subiecții au fost divizați pe grupe de vârstă după cum urmează: 20-29 de ani, 30-39 de ani, 40-49 de ani și 50-59 de ani. Incedența pe grupe de vârstă este invers proporțională: 33% pentru grupul de vârstă 20-29, 15% pentru grupul de vârstă cuprins între 30-39 de ani respectiv 9% și 6% pentru celelalte două grupe de vârstă. Monitorizarea persoanelor identificate ca fiind pozitive în urma testării pe o perioadă de un an de zile a arătat că eliminarea spontană a virusului a fost observată la aproximativ 60% dintre femei. Eliminarea spontană sau vindecarea spontană a HPV a fost observată la femeile care se încadrau între limitele aproximative de vârstă de până la 30 de ani respectiv 58 de ani. Unii autori susțin ca această vindecare spontană poate atinge un procent de până la 90% la femeile care au vârsta cuprinsă între 31 și 51 de ani.

Deși aparent aceste date statistice realizate, confirmate și furnizate la nivel mondial sunt aparent promițătoare pentru un prognostic bun, prevalența cancerului de col uterin este ridicată și ia aspectul unui fenomen epidemic.

3. Factori de Risc

Virusul Papilloma Uman are o rata de transmitere crescută și apare în urma contactului cu mucoasa sau o leziune la nivelul tegumentului fiind transmis prin contact direct. Infecțiile cu HPV genital apar în urma contactului sexual, sex anal și contact direct al tegumentului din zona genitală afectând atât bărbații cât și femeile. Unele infecții cu HPV pot genera leziuni orale sau ale tractului respirator superior dacă virusul a fost contactat prin sex oral. Rareori o mama cu o infecție cu HPV poate transmite virusul copilului ei în timpul nașterii. Cu toate acestea expunerea prezintă riscul și poate provoca infecții cu HPV ale organelor genitale ale copilului sau chiar infecția sistemul respirator superior. Este încă neclar faptul că nașterea prin cezariană ar preveni infecția cu HPV dar această intervenție chirurgicală nu trebuie efectuată doar pentru a preveni infectarea noilor născuți. Intervenția de cezariană poate fi indicată doar femeilor cu veruci genitale care ar obstrucționa calea pelvină sau dacă nașterea pe cale naturală ar genera sângerări excesive.

Factorii de risc pentru infecția cu HPV includ:

– Numărul de parteneri sexuali.

Cu cât este mai mare numărul de parteneri sexuali, cu atât sunt mai mari șansele de infecție cu HPV genital. Actul sexual cu un partener care a avut la rândul său parteneri sexuali multipli, de asemenea, crește riscul.

– Vârsta.

Condiloame comune apar cel mai frecvent la copii și adolescenți. În timp ce negii plantari pot să apară la adulți, sunt mult mai probabil să iasă la suprafață inițial în copilărie. Verucile genitale apar cel mai frecvent la adolescenți și adulții tineri.

– Un sistem imunitar slăbit.

Persoanele care au un sistem imunitar slăbit prezintă un risc crescut de infecție cu HPV. Sistemul imunitar poate fi slăbit în urma unei imunodeficiențe primare sau secundare cum ar fi HIV/SIDA.

– Tegumente deteriorată.

Zonele pielii care au fost înțepate sau lezate sunt mai predispuse dezvoltării verucilor comune. De exemplu, cei care își muscă unghiile sunt mult mai susceptibili de a dezvolta veruci în jurul unghiilor

Manifestarea infecției cu HPV poate determina apariția condiloamelor. Există mai mult de 100 de tulpini ale papilomavirusului uman (HPV). Diferite tipuri de infecție cu HPV pot provoca negi pe diferite părți ale corpului. De exemplu, unele tipuri de infecții HPV determină verucile plantare, în timp ce alte tulpini de HPV sunt responsabile pentru negii care apar cel mai frecvent pe mâini, degete sau chiar la nivelul feței.

În cele mai multe cazuri, sistemul imunitar reușește să înfrângă o infecție cu HPV înainte ca aceasta să se manifeste și să determine apariția condiloamelor la nivelul tegumentelor.

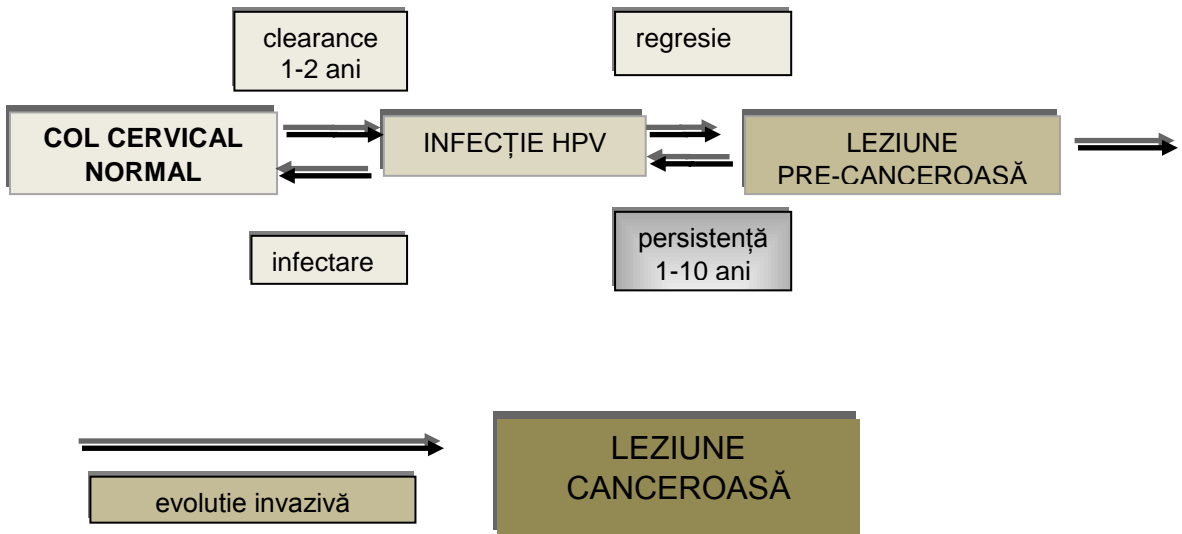
Carcinogeneza cervicală ca urmare a infecției cu HPV este un proces care are loc în mai multe etape de-a lungul câtorva ani sau chiar decade. Studiile recente sugerează că în cazul unor femei acest proces poate fi foarte accelerat. Conform modelului multi-stadial, persistența infecției cu un risc crescut precede dezvoltarea leziunii precanceroase care rămâne netratată și care se poate transforma într-o formă agresivă și invazivă de cancer de col cervical. Progresia pe această cale este oarecum limitată deoarece chiar dacă numărul cazurilor anuale noi de infecției cu HPV este foarte mare, doar un mic procent al femeilor infectate au risc crescut de dezvoltare a leziunilor precanceroase și un procent și mai mic dezvoltă cancerul de col uterin invaziv. Acest tipar al vastei infecții cu HPV -procentul foarte crescut și al neoplaziei generate de HPV se pare că este independent de screeningul cancerului de col uterin. S-a observat chiar și la

populațiile la care screening-ul este o rutină că procentul neoplaziilor identificate nu reprezintă o excepție. Această discrepanță a generat un interes major în înțelegerea importanței factorilor de risc care afectează tranziția către leziunile invazive ale cancerului de col uterin. Când se discută despre factorii de risc ai cancerului de col cervical este folositor a se lua în considerare momentul și tiparul infecției dar și de cât timp persistă infecția. Este deasemenea important ca vaccinarea să se realizeze înainte ca infectarea să aibe loc. Cele mai multe femei sunt diagnosticate cu infecție HPV în urma efectuării examenului citologic cervico-vaginal Babeș-Papanicolau (PaP). Frotiurile Pap reprezintă o metodă primară de screening pentru diagnosticarea precoce a leziunilor precanceroase și a cancerului cervical, majoritatea acestor leziuni dovedindu-se a fi strâns corelate cu prezența virusului HPV. Concordanța dintre imaginile coloscopice, aspectele citologice și cele histopatologice constituie modalitatea diagnostică corectă a leziunilor cervico-vaginale. Screening-ul și vaccinarea oferă femeilor cea mai bună protecție împotriva cancerului de col uterin: vaccinarea protejază împotriva infecției, iar screening-ul depistează precoce leziunile precanceroase generate de infecția cu HPV.

Leziunile cauzate de toate tipurile de HPV low, medium și high-risk pot regresa fără tratament (cu excepția cancerului). Se pare că persistența infecției cu tipuri de HPV cu risc înalt induce leziuni displazice, care pot progresa spre cancerul invaziv iar infecția cu HPV este recunoscută ca fiind o cauză majoră în determinarea cancerului de col uterin și anogenital.

Virusul Papilloma Uman este contactat prin contact sexual iar majoritatea infecțiilor dispar spontan în aproximativ 1-2 ani. Infecțiile persistente netratate care pot dura până la 10 ani cresc riscul de apariție a leziunilor cervicale și eventual la apariția cancerului cervical invaziv. Leziunile minore cervicale pot

regresa și dispărea spontan dar în același timp pot progresa spre leziuni cu risc crescut (precanceroase) și se pot transforma în leziuni canceroase.



Numeroasele studii epidemiologice efectuate în ultimele două decenii au demonstrat implicarea a diferiți factori etiologici în determinismul neoplaziei cervicale intraepiteliale (CIN) și al cancerului cervical (CC). Acești factori de risc au fost clasificați în funcție de legătura de cauzalitate (directă, indirectă), precum și posibilitatea de a putea fi modificați (modificabili, nemodificabili).

Factorii cu cauzalitate directă:

- comportamentul sexual/ activitatea sexuală
- infecțiile cu transmitere sexuală:
- infecția cu Human Papilloma Virus (HPV), deține rol major, fiind detectată în peste 90% din cancerele cervicale, în special tipurile HPV-16, 18, 31, 33, 45;
- factorii biologici și de mediu
- factorii socio-economici și psiho-sociali

Printre infecțiile transmisibile sexual în etiopatogenia neoplaziei cervicale se numără infecția cu Chlamydia Trachomatis, infecția cu virusul Herpes Simplex tip 1 (HSV-1) și co-infecția HIV/HPV.

Factori de risc sau postuate asociate cu infecția HPV- boli asociate:

Biologic	Comportamental
Factorul gazdă	Istoric sexual- Factori corelați
Imunosupresia	Numărul de parteneri sexuali
Infecție HIV	Partener recent
Coinfecțiune cu alte STDs	Fost Partener
Polimorfismul Genetic	Contraceptive orale
Vârsta la care persoana a fost expusă infecției virale	Utilizarea metodei de contracepție barieră
Menarha (vârsta)	Numărul de parteneri ai partenerului /status marital
Factori Virali	Substanțe utilizate-factor
Tulpina/tipul HPV	Abuzul de alcool
Coinfecția cu multiple tipuri de HPV	Consumul de tutun
Încărcatura Virală	Consumul de substanțe stupefiante

HIV=Virusul Imunodeficienței Umane, HPV=Virusul Papilloma Uman, STD= Boli cu Transmitere Sexuală

În geneză CCU sunt implicați și alți factori de risc: începutul precoce al vieții sexuale, viața sexuală cu mulți parteneri și schimbarea frecventă a acestora, alte infecții transmisibile sexual (ITS) concomitente, fumatul activ și pasiv, stările imunodeficitare, administrarea îndelungată a contraceptivelor orale cu doze înalte. Astfel, datele cercetărilor IARC arată că administrarea contraceptivelor orale combinate mai puțin de 5 ani nu este însoțită de creșterea frecvenței dezvoltării CCU, riscul relativ al aceste boli în caz de administrare a acestor medicamente între 5 și 9 ani constituie 2,72, iar mai mult de 10 ani – 4,4850. Fumatul crește riscul de dezvoltare al cancerului de col uterin de 2 ori.

Toți acești factori trebuie luați în considerare și diminuați pe cât posibil factorii care pot fi controlați. Campaniile de prevenire a cancerului de col uterin ar trebui să promoveze pe lângă vaccinare și factorii de risc care pot fi controlați. Educația sexuală efectuată în instituțiile de învățământ să aibe în vedere acești factori și să insiste asupra importanței lor cu atât mai mult cu cât debutul vieții sexuale are loc la o vârstă din în ce mai precoce iar numărul de parteneri tinde să crească în societatea zilelor noastre. Stilul de viață și nivelul educației și informare a populației au un rol important în conștientizarea și prevenirea infecției, în depistarea precoce a infecției, a tipului de tulpini și a posibilelor leziuni precanceroase.

4. Prevenirea Cancerului de Col Uterin

Prevenția cancerului de col uterin se poate realiza prin diverse strategii de screening care pot fi implemenate la nivel național sau regional. Screeningul oportunist se bazează pe decizia individului. Cea mai frecventă metodă de screening este cea citologică dar există și metode alternative precum testele HPV-ADN, inspecția vizuală cu acid acetic (VIA) care este o alternativă la screeningul citologic. O nouă metodă de testare care încă trebuie perfecționată este detectarea ADN-ului HPV din urină, o practică fezabilă și foarte utilă în viitoarele cercetări. Studiile realizate arată că standardele actuale pentru detectarea ADN-ului HPV în urină necesită îmbunătățiri și standardizare pentru condițiile de depozitare, prepararea probelor, extracția și amplificarea ADN-ului.

Cancerul de col uterin poate fi prevenit cu ajutorul examenului citologic al colului uterin (testul de laborator Babeș Papanicolau) care permite depistarea precoce a leziunilor precanceroase. Riscul apariției cancerului de col scade atunci când femeile sunt examinate periodic, în cadrul programelor de depistare precoce. Cu toate acestea, depistarea precoce nu poate preveni infecția și nici nu poate identifica toate leziunile. Prevenirea cancerului de col uterin se poate face prin vaccinare, aceasta fiind principala metodă și care asigură un grad mare de protecție. La baza programelor orientate spre depistarea precoce a leziunilor precanceroase și canceroase de col uterin în țările dezvoltate stă examenul citologic al frotiurilor luate de pe învelișul epitelial al colului uterin (frotiul Papanicolau – Pap smear / Pap-test). Studiile realizate pe eșantioane largi au demonstrat că examenul frotiurilor la fiecare 3-5 ani scade morbiditatea și mortalitatea de CCU. În țări dezvoltate economic și social ca America de Nord și Europa, cu ajutorul programelor de screening, s-a obținut reducerea mortalității de CCU cu 20-60%.

4.1. Screening

Implementarea screening-ului cervical în țările în curs de dezvoltare nu a dat rezultatul dorit și anume cel de a micșora incidenței CCU. Cauzele pot fi reprezentate de controlul insuficient asupra calității frotiurilor, sistemului ineficient de transport a acestora la laborator, efectuarea necalitativă a microscopiei alături de alți factori. Efectuarea testului impune prelevarea corectă a materialului biologic, cercetare de laborator adecvată din punct de vedere calitativ și cantitativ a elementelor celulare scuamoase din ectocervix, dar și al celulelor din zona de tranziție și canalul cervical (epiteliu cilindric). Prelevatele sunt transportate la laborator unde vor fi verificate și apreciate de un citolog special pregătit. Rezultatul examenului citologic trebuie transmis medicului pentru luarea unei decizii în privința tacticii ulterioare de supraveghere sau tratament.

Frotiul pentru examenul citologic se recoltează de pe suprafața ectocervixului cu ajutorul unei spatule. Recoltarea materialului biologic din endocervix se realizează cu ajutorul unei periuțe speciale (endobrush). Frotiul nu se recoltează mai devreme de 48 de ore de la contactul sexual, deasemenea nu se recoltează în timpul menstruației sau în timpul tratamentului pentru o altă infecție genitală. Alte situații sau factori care condiționează recoltarea sunt reprezentați de utilizarea de lubrifianți, tampoane, spermicide sau după examene respectiv instilații vaginale.

Ghidurile de profilaxie a CCU conțin recomandări practice pentru grupele de screening, intervalele recomandate și strategiile sau protocoalele pentru grupele speciale de pacienți. În Statele Unite se recomandă începerea screening-ului mai devreme dar și testarea mai frecventă față de prevederile OMS și Uniunea Europeană.

Vârsta recomandată pentru începerea screening-ului:

- de la 25 de ani
- de la 21 de ani sau timp de 3 ani după începutul vieții sexuale
- de la 18 ani, datorită unei rate înalte de activitate sexuală la această vârstă 75;
- de la 30 de ani pentru programele noi (bazate pe HPV-testare);
- de la 25 de ani pentru programele existente (examenul citologic clasic).

Din punct de vedere științific nu se poate determina vârsta optimă la care ar trebui începută monitorizarea. Pentru grupa de vârstă 60-65 de ani, grupă la care s-a efectuat anterior un screening corect, infecția și riscurile acesteia nu mai sunt un real pericol, femeia nu mai este încadrată grupelor de risc. O altă categorie care este eliminată din grupele de risc este cea a femeilor care au vârsta de 70 de ani. Condiția ca aceste femei să fie eliminate din grupul de risc este reprezentată de existența a cel puțin trei rezultate citologice succesive negative și absența rezultatelor pozitive în ultimii 10 ani. Este recomandată testarea femeilor ce aparțin grupelor înaintate de vârstă dacă acestea nu au fost examinate anterior. Pacientele pozitive la ADN-ul HPV chiar dacă au trecut de 70 ani ar trebui să continue testarea. În cazul în care ultimele două frotiuri au fost negative de la vârsta de 65 de ani nu mai este necesar screeningul.

O importanță majoră o are și perioada de efectuare a screening-ului și anume la fiecare 3-5 ani dar nu mai rar de o dată în 3 ani. Screening-ul anual se bazează pe frotiurile clasice sau la fiecare 2 ani dacă la baza screening-ului stă citologia lichidă. Intervalul poate fi mărit până la 2-3 ani în cazul pacientelor care depășesc vârsta de 30 ani. La fiecare 5 ani pentru femeile trecute de 50 ani sau la fiecare 3 ani la femeile cu vârsta de 25-49 de ani.

Și în acest caz se ia în calcul rezultatul examenului citologic precedent și factorii de risc. Recomandarea este argumentată de sensibilitatea examenului citologic. Societatea americană a obstetricienilor și ginecologilor atribuie factorilor de risc ce pot determina examenul anual următoarele situații: prezența neoplaziei cervicale în anamneză, infecția cu HPV sau infecțiile care se transmit preponderent pe cale sexuală, comportamentul sexual riscant și alți factori de risc care ar putea optimiza strategia de screening. Ultimii includ: acțiunea dietilstilbestrolului asupra pacientei în timpul dezvoltării intrauterine, status-ul HIV pozitiv, imunodeficitul posttransplant, chimoterapie sau terapie cu corticosteroizi sistemici.

Din cadrul grupei speciale fac parte femeile care au suferit intervenții chirurgicale de histerectomie. Astfel examenul citologic de rutină nu se recomandă femeilor cu histerectomie totală efectuată la indicația de afecțiuni uterine benigne. În cazul femeilor cu histerectomie subtotală – procedura de screening trebuie să continue și după histerectomie în cazul în care, intervenția s-a efectuat la indicația de cancer cervical invaziv cu toate că datele științifice legate de acest screening sunt limitate. Pacientele din această categorie vor fi monitorizate în instituții oncologice. Tot din această categorie fac parte femeile care au în anamneză cancer de col uterin, femeile cu deficit imun, inclusiv cele HIV pozitive, femeile care prezintă hemoragii după menopauză, hemoragii în perioada reproductivă și hemoragii postcoitale. Depistarea oricărei modificări la nivelul colului uterin este o indicație pentru efectuarea examenului citologic.

Virusul infectează celulele bazale ale tegumentului și mucoasei, mai frecvent mucoasa de la nivelul colului uterin. Infecția persistentă generează diferite leziuni, de tipul verucilor, condiloamelor, leziunilor precanceroase respectiv cancer, virusul împărțindu-se în tulpini “high risk” și “low risk”.

Pentru cancerul de col uterin sunt răspunzătoare două tulpini, 16 și 18 care sunt responsabile de mai mult de 70% dintre leziunile canceroase. Vaccinarea împotriva acestor tulpini a fost aprobată în anul 2006. Dacă este administrat la fete sau la femei înainte de a fi expuse virusului (de preferat înaintea debutului vieții sexuale), vaccinul conferă imunitate pentru infecțiile cu HPV tipurile 16 și 18. Unele tipuri de vaccin conferă protecție și pentru tulpinile 6 și 11, răspunzătoare pentru marea majoritate de condiloame genitale.

Vaccinul protejează împotriva a 4 tulpini de HPV – 6, 11, 16 și 18 – care sunt cel mai des implicate în apariția cancerului de col uterin. Există 40 de tipuri de tipuri diferite de virus Papilloma care pot infecta tractul genital. Unele dintre acestea pot determina apariția de celule anormale ale colului uterin care pot duce la cancer de col uterin. Tipurile de HPV 16 și 18 sunt cele mai frecvente tipuri asociate cancerului de col uterin, determinând aproximativ 2/3 din rezultatele anormale obținute prin test Papanicolau. Alte tipuri de HPV sunt factori etiologici ai negilor genital, tipurile 6 și 11 dar care nu sunt responsabile de apariția cancerului.

Vaccinarea se adresează fetițelor cu vârste cuprinse între 9 - 15 ani, interval de vârstă unde eficacitatea este de 99%. Vaccinarea se adresează populației feminine între 16-26 de ani, pentru că s-a demonstrat imunogenitate crescută la administrarea vaccinului și pentru că este intervalul cel mai expus contactării HPV dar și femeilor tinere de peste 26 de ani care nu s-au infectat cu HPV. Vaccinarea nu este recomandată pentru băieți sau bărbați deoarece nu se știe dacă va preveni infectarea cu HPV, acest aspect fiind în curs de cercetare.

Programul de vaccinare recomandat de Organizația Mondială a Sănătății a fost reglementat după cum urmează:

- *Femei <15 ani la prima doză: a 2-doză (0, 6 luni)*
- Dacă intervalul dintre prima și a doua doză este mai mic de 5 luni, atunci a treia doză trebuie administrată la cel puțin 6 luni de la administrarea primei doze.
- *Femei ≥ 15 ani la prima doză: a 3-doză se programează la 0, 1-2, 6 luni*

Peste 40 de tulpini infectează suprafața mucoasei inclusiv epiteliul anogenital (ex. Cervix, vagin, vulva, rect, uretră, penis și anus).

4.2. Infecția cu HPV la bărbați.

Infecțiile cu tulpini HPV cu risc scăzut sunt asociate în cazul bărbaților cu veruci sau mai exact cu leziuni scuamoase preinvazive la nivelul penisului sau a anusului (neoplazie intraepitelială anală) sau chiar cancer anal. Cancerul penian apare foarte rar și exceptional la bărbații circumciși. Incidența cancerului penian este de 0.8 la 100.000 de bărbați. Incidența cancerului anal este de aproximativ 1.2 la 100.000 de bărbați. Datele arată că riscul de cancer anal la bărbați este semnificativ mai crescut în mod special la cei infectați cu HIV. Există specialiști care recomandă screeningul și citologia acestor pacienți.

4.3. Simptomatologie

Virusul se localizează și trăiește în mucoasele membranoase, la nivelul zonei genitale sau pe tegument. HPV acționează prin modificarea structurii tisulare manifestată prin apariția de condiloame și displazii. Apariția negilor poate

reprezenta un semnal de alarmă asupra eventualei infectări cu HPV. Afecțiunile cutanate pot lua diferite forme, de la mici umflături, la pete colorate intens ori nepigmentate. Po fi dispersate asemeni unei înflorescențe. Forma papiloamelor în zona genitală este similară florilor de conopidă, iar dimensiunile variază de la câțiva milimetri, la câțiva centimetre și se localizează pe mucoase, pe coapse, anus, vulvă, vagin, clitoris, la femeie, iar la bărbați, pe anus, scrot, gland și coapse.

HPV poate fi incubat și pe o perioadă de 10 ani, timp în care își păstrează capacitatea de transmitere. Semnele infecției apar și la distanță de câteva săptămâni sau luni de la data actului sexual neprotejat. Din acest motiv, persoana în cauză nu știe că este purtătoare de HPV și nici că trebuie să-și protejeze partenerii. Deoarece unele tipuri de HPV sunt asociate cu anumite forme de cancer, printre care cel de col uterin, de vulva, anus sau penis, este bine de știut că ele nu sunt însoțite întotdeauna de semne vizibile ale afecțiunii. Celulele din acele zone sunt afectate, iar până la apariția cancerului, apar schimbări morfologice specifice care sunt aproape întotdeauna asimptomatice.

Formele cele mai frecvente de manifestare ale HPV-ului sunt negii genitali, denumiți și veruci. Aceștia sunt de mai multe tipuri: herpesul genital vulgar (are predilecție pentru zona mâinilor – veruci palmare și pentru zona tălpilor -veruci plantare) cu forme excrescente, herpesul genital plan cu aspect lucios (apare tot în zona palmelor și tălpilor), veruce filiforme sau liniare (au predilecție pentru zona gâtului și a umerilor), veruci ano-genitale cu consistență carnoasă și aspect albicios.

5. Clasificarea patologiilor cervicale în funcție de examenul citologic

Aprecierea rezultatelor examenului citologic a depins de clasificarea Papanicolau, care este formată din cinci clase:

- **Clasa I-a** citograma cu celule normale;
- **Clasa a II-a** prezența celulelor epiteliale cu modificări morfologice minime, caracterizate de mărirea ne semnificativă a nucleului și apariția celulelor epiteliale metaplazice;
- **Clasa a III-a** celulele cu modificări mai pronunțate ale nucleului, „discarioză”;
- **Clasa a IV-a** celule cu caractere atipice, suspecte pentru un proces malign;
- **Clasa a V-a** -pozitive pentru cancer.

Noile date referitoare la rolul HPV în patogeneza cancerului de col uterin, au scopul de a spori eficacitatea screening-ului în interpretarea frotiurilor cervicale în majoritatea țărilor. A fost introdus Sistemul de Terminologie Bethesda (Terminology Bethesda System, TBS), mai potrivit pentru biologia carcinogenezei cervicale și este recomandată de către Organizația Mondială a Sănătății. Sistemul de Terminologie Bethesda are rolul de a facilita transferul informației din laborator către clinicieni. Astfel se asigură standardizarea tratamentului, diagnosticul, prognosticul și monitorizarea pacienților. Ultima revizuire a TBS a fost realizată în 2001.

Caracteristicile terminologice de bază ale TBS se prezintă după cum urmează.

Calitatea prelevatului:

-satisfăcătoare (prezența sau absența componentelor endocervixului / zonei de tranziție)

-nesatisfăcătoare (cauza)

Interpretarea/rezultatul examenului:

-**negativ** în ce privește afectarea intraepitelială sau malignitatea - microorganisme: Trichomonas Vaginalis; Candida spp.; modificări ale florei, caracteristice pentru vaginoză bacterială; bacterii corespunzătoare morfologic Actinomyces sp.; modificări specifice pentru infecția herpetică ale celulelor - alte semne de benignitate: modificări celulare reactive, cauzate de inflamație, radiație; celule glandulare în statusul posthisterectomic; atrofie. *

-**celule scuamoase atipice** - epitelioците scuamoase atipice cu semnificație neclară (ASC-US) sau celule scuamoase atipice, care permit a exclude HSIL (ASC-H) - gradul mic de afectare intracelulară a celulelor scuamoase (LSIL): efectul HPV, displazie ușoară/CIN I - grad înalt de afectare intraepitelială a celulelor scuamoase (HSIL): displazie moderată, displazie avansată, CIS/CIN II, CIN III - carcinom scuamos *

-atipia celulelor glandulare - celule glandulare atipice (AGC): endocervicale, endometriale sau nedeterminate (NOS) - celule glandulare atipice, asemănătoare cu cele neoplazice: endocervicale, endometriale sau nedeterminate (NOS) - carcinom endocervical in situ (CIS) - adenocarcinom

-altele - celule endometriale la femeile cu vârsta ≥ 40 de ani

6. Sindroame Clinice, Diagnostic, Tratament

6.1. Sindroame clinice

Din punct de vedere clinic leziunile îmbracă forme clinice necaracteristice (balanite cronice maculo-eritematoase sau eritemato-papuloase) și forme clinice complicate de suprainfecții microbiene, micotice respectiv degenerare malignă - condiloamele plane ale colului uterin neoplazia cervical intraepidemică CIN, condiloamele gigante ale penisului carcinom spinocelular.

Nodulii cutanați apar prin infectarea suprafețelor keratinizate la nivel palmar și plantar.

Tumorile benigne ale capului și gâtului sunt reprezentate de papiloamele bucale sau tumori epiteliale unice și papiloamele laringiene (cele mai frecvente tumori benigne cu această localizare).

Nodulii genitali sau condilomatoza genitală sunt produși prin infectarea epiteliului scuamos de la nivelul organelor genitale externe și a regiunii perianale.

Leziuni genitale displazice, neoplazice produse prin infecția tractului genital feminin cu tipurile virale 16 și 18.

6.2. Diagnostic

Diagnosticul clinic împarte leziunile în condiloame acuminate ce au aspect de leziuni tumorale de mici dimensiuni cu aspect conopidiform, albicioase, moi, multifocale, cu tendință de grupare în placarde. Condiloamele plane apar la femei la nivelul cervixului sau a mucoasei intravaginale și mult mai rar la bărbați la nivelul tecii peniene. Aceste leziuni sunt evidențiabile colposcopic sub formă de leziuni exofitice plate de forma unor puncte albicioase sau endofitice erozive.

Condiloame acuminat gigante sunt caracterizate de forme extinse, exofitice localizate la bărbați la nivelul glandului sau perianal dar mai rar la femei. Etiologia acestor formațiuni este reprezentată de tipurile HPV 6 și 11.

Diagnosticarea se face prin metode obligatorii și opționale. Metodele obligatorii implică testarea pentru identificarea concomitentă a altor boli cu transmitere sexuală de tipul sifilisului și infecției HIV. Explorările diagnostice optionale includ:

- 1. Testul de badijonaj cu sol.acid acetic 5%.** În cazul reacțiilor pozitive evidențiază o rețea albicioasă. Testul are indicație pentru depistarea formelor subclinice, a formelor necaracteristice eritematoase și pentru evidențierea zonei de extindere a infecției în jurul unei leziuni clinic evidente.
- 2. Examenul histopatologic** care evidențiază celulele cu aspect koilocitar. Acest test se indică doar în cazurile care nu răspund la tratament sau se agravează sub terapie (posibilă displazie), în cazul leziunilor infiltrate, pigmentate, sau în cazul unui diagnostic incert.
- 3. O altă metodă de indentificare este reprezentată de identificarea virală și tipizarea virale cu tehnica PCR**

6.3. Tratament

Atitudinea terapeutică urmărește două obiective: cele minimale au ca și scop vindecarea leziunilor clinice iar obiectivele maximale urmăresc eradicarea infecției cu HPV. Alegerea metodei de tratament depinde de factori ce țin de localizarea condiloamelor, timpul scurs de la momentul apariției, infecția partenerului, statusul imun, alte infecții concomitente din sfera genitală precum și subtipul de HPV.

Tratamentul ambulator constă în aplicarea respectiv asocierea următoarelor metode și administrarea asociată a medicației dedicate.

Acidul tricloracetic (TCA) administrat sub formă de badijonale cu soluție 80-90% o dată la 1-2 săptămâni

Podofilina administrată sub formă de badijonaje locale cu soluții alcoolice/creme 20-33% (se spală la 3-4 ore de la aplicare) 1-2 ori/săptămână, maximum 5 săptămâni). Indicația o reprezintă condiloamele acuminat genitale la bărbați, condiloamele perianale. La femei, în condiloamele mucoasei genitale riscul de absorbție sistemică e mai mare. În sarcină se contraindică fără excepție. Aspectul histopatologic al leziunilor se schimbă pe perioade de luni de zile făcând dificilă depistarea evoluției spre displazie.

Podofilotoxina administrat sub formă de badijonaje locale cu sol.0,5% sau cremă 0,15%, cu efecte locale iritative mai reduse decât ale Podofilinei se pot aplica la domiciliu de către pacient. Se practică 2 aplicații pe zi (dimineața și seara), timp de 3 zile, urmate de 4 zile de pauză, se continuă aplicațiile 2 săptămâni după vindecarea clinică.

Crioterapia cu azot lichid o dată la 1-2 săptămâni. Acest tratament se poate aplica și la gravide și pe leziunile de CIN cu grad redus.

Printre metodele invazive sau chirurgicale se numără: *electrocauterizarea*, *excizia chirurgicală* și *excizia cu laser CO2*.

Fluorouracilul sub formă de aplicații locale periodice (1-2 ori/săptămână), indicat în leziunile vaginale și vulvare extinse.

Imiquimod: imunomodulator topic, cremă 5%, aplicații de 3 ori/săptămână, maximum 16 săptămâni. Acest tratament se poate aplica la domiciliu de către pacient.

Cidofovir: antiviral cu aplicație topică sau în injecții intralezionale

Terapii locale de utilitate redusă: sol.acid salicilic 4-5%, glutaraldehidă 10-20%, injecții intralezionale cu Bleomicină, Interferon α .

Terapii generale se indică pentru leziuni extinse, recidivante, pe teren de imunodepresie severă, pentru tratamentul infecției latente cu HPV.

Isoprinosine, retinoizi, Interferon α , imunostimulare nespecifică cu Levamisol, BCG.

Ca măsură profilactică se indică protecția tip barieră în timpul actului sexual timp de 3-6 luni de la vindecarea clinică. Prezervativele nu asigură o protecție 100%, infecția putându-se produce prin contactul cutanat cu zona perigenitală. Totuși asigură protecția împotriva infecției cervixului uterin cu tipurile HPV oncogene și vaccinoterapia cu scop profilactic și terapeutic.

Tratamentele actuale pentru această patologie sunt tratamente invazive și anume: tratamentul chirurgical, radioterapia, chimioterapia și agenții anti-angiogenici.

Tratamentul chirurgical al tumorilor cervicale implică histerectomia totală și chimioterapia, fiind proceduri de elecție și de preferat în prezent. Studiile de specialitate au demonstrat că radioterapia afectează ADN-ul celular și pierderea capacității de recuperare și vindecare la nivel celular. Chimioterapia este considerată ca fiind tratamentul primar pentru cancerul metastatic și este o alternativă de tratament pentru cancerul cervical recidivant care nu poate fi tratat chirurgical și prin radioterapie. Chimioterapia include ca agenți terapeutici pentru tratamentul cancerului cervical agenți alkylați compuși anti-neoplazici și medicație platinum. Gynecology Oncology Group (GOG) a adăugat bevacizumab care este un anticorp monoclonal împotriva factorului A de creștere a endoteliului. Studiile clinice care adoptă această terapie cu bevacizumab arată că rata de supraviețuire a pacienților cu cancer cervical în stadiu avansat crește semnificativ. În cazul cancerului cervical metastatic recurent, chimioterapia și radioterapia prezintă eficiență redusă și creșterea toxicității în urma tratamentelor repetate.

Introducerea unor noi tipuri de tratament poate fi foarte valoroasă prin reducerea incidenței maladii și creșterea ratei de vindecare și a speranței de viață.

Infecția cu HPV este identificată ca fiind esențială în etiologia negilor, papiloamelor, a neoplaziei intra-epiteliale cervicale și a cancerului cervical. HPV este recunoscut pentru carcinogenitatea sa și este responsabil pentru apariția a altor cinci tipuri de cancere: vaginal, vulvar, anal, cancerul la nivelul penisului și cancerului orofaringian inclusiv cel al bazei limbii și tonsilelor. În Statele Unite, HPV este implicat într-un procent ridicat al cancerelor oro-faringiene.

Până la ora actuală, mai mult de 200 de tipuri de virusuri HPV au fost identificate și clasificate în două grupe în funcție de capacitatea oncogenică. Grupul HPV cu risc crescut respectiv potențial carcinogen cuprinde următoarele tipuri 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 72, și 82. Grupul HPV cu risc scăzut de carcinogenitate cuprinde următoarele tipuri: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, și 81. Tipurile de HPV cu risc carcinogen pentru progresia și evoluția maladii cervicale sunt tipul 16 și 18. Aceste două tulpini induc într-un procent de peste 70% apariția cancerului cervical. Cu toate acestea, în ciuda programelor de prevenție și variatelor tratamente dedicate cancerului cervical, boala rămâne o problemă care persistă la nivel global. Persistența infecției cu HPV este identificată ca fiind esențială în patogenia cancerului cervical și a altor tipuri de cancere, motiv pentru care screening-ul și programele de prevenție prin vaccinare adoptate la nivel național au fost extinse la nivel global. Vaccinurile profilactice disponibile la ora actuală Gardasil (Merck) și Cervarix (GlaxoSmithKline) sunt eficiente în blocarea intrării virusului HPV în epiteliul cervical prin neutralizarea anticorpilor specifici HPV dar vaccinurile nu pot elimina o infecție preexistentă cu HPV. Din acest motiv au fost asociate alte opțiuni imunoterapeutice inclusiv vaccinurile a căror administrarea a crescut exponențial și continuă să crească la

nivel global. Vaccinurile terapeutice HPV conțin celule mediate imunologic care au ca țintă HPV E6 și HPV E7 și care modelează celulele dendritice și limfocitele T citotoxice.

7. Vaccinurile și Imunizarea HPV

Vaccinurile disponibile pe piață sunt de două tipuri Gardasil pentru HPV 6, 11, 16 și 18 (qHPVv) (Merck, Kenilworth, NJ, USA) licențiat în anul 2006 și Cervarix -pentru HPV 16 și 18 (bHPVv) (GlaxoSmithKline, Rixensart, Belgium) licențiat în anul 2007. Scopul principal al vaccinurilor este de a bloca penetrarea virusului HPV în epiteliul cervixului prin generarea anticorpilor specifici împotriva proteinelor capsidului (L1). Ambele vaccinuri conțin subunități non-infectioase inactivate cu protecție împotriva HPV cu risc crescut tip 16 și 18. qHPVv. Oferă protecție împotriva HPV 6 și 11 cu implicație directă în apariția verucilor genitale. Studiile arată că vaccinurile oferă protecție pentru mai mult de 90% din leziunile precanceroase asociate tipurilor 16 și 18 HPV.

Vaccinurile nu au capacitatea de a elimina o infecție pre-existentă cu HPV. După integrarea HPV în genomul celulelor infectate, genele HPV L1 și L2 se pierd iar proteinele L1 și L2 nu se mai exprimă în celulele. Ca și consecință anticorpii neutralizanți induși de vaccinurile HPV nu mai pot fi eficienți și nu își pot îndeplini rolul asupra celulelor afectate.

În cele ce urmează vor fi prezentate variatele tipuri de vaccinuri destinate și testate pentru potențialul lor în prevenția infecției cu HPV și acțiunii asupra celulelor T implicate în răspunsul imun. European Science Medicines a publicat în 2016 un document oficial în care descrie cele 4 vaccinuri dezvoltate până în prezent.

7.1. Cervarix HPV [tipurile 16, 18]

Cervarix este un vaccin care se prezintă sub formă de suspensie dedicată injectării și care conține proteine purificate pentru două tipuri de HPV (tipul 16 și 18). Vaccinul se administrează la vârsta de 9 ani atât persoanelor de sex feminin cât și celor de sex masculin și oferă protecție împotriva cancerului de col uterin sau anal și leziunilor precanceroase (creștere anormală a celulelor) în zona genital (cervix, vulvă, vagin sau anus).

Vaccinul poate fi obținut în urma unei prescripții medicale și se administrează în două sau trei doze în funcție de vârstă. În anumite cazuri a doua doză poate fi administrată între 5 și 13 luni după administrarea primei doze. Persoanelor care au împlinit vârsta de 15 ani sau celor care au depășit această vârstă li se administrează trei doze și se recomandă un interval de o lună între prima și a doua administrare, și cinci luni între a doua și a treia doză. Cu toate acestea a doua și a treia administrare poate fi realizată și după pauze mai lungi dacă este necesar. Se recomandă ca indivizii care au primit prima doză să continue și să încheie ciclul vaccinării conform protocolului aprobat de către comisiile autorizate. Vaccinul se administrează intra-muscular.

Mod de acțiune al vaccinului Cervarix

Toate Papillomavirusurile dețin o capsidă ce conține proteine distincte denumite proteine L1. Cervarix conține proteine L1 purificate pentru tipurile 16 și 18 HPV și care sunt produse printr-o metodă cunoscută ca tehnologie de recombinare ADN și care presupune obținerea de celule în care gena (ADN-ul) a fost introdusă în vederea dezvoltării capacității de a produce proteine L1. Proteinele sunt asamblate în *particule virus-like* (structură asemanătoare HPV pentru a putea fi ușor recunoscute de către organismul gazdă). În momentul administrării vaccinului, sistemul imun al pacientului crează anticorpi împotriva

proteinei L1. După vaccinare sistemul imun este capabil să producă anticorpi mult mai repede când organismul este expus virusului real și să ofere protecție împotriva bolilor produse de virus.

Cele mai comune efecte secundare observate la mai mult de 1 din 10 pacienți au fost cefalee, mialgia, reacții adverse și durere la locul puncției, eritem, edem și oboseală.

7.2. Gardasil (tipurile 6, 11, 16, 18)

Vaccinul Gardasil se prezintă sub formă de suspensie injectabilă care conține proteine purificate pentru 4 tipuri de HPV (6, 11, 16 și 18). Vaccinul se administrează persoanelor de sex masculin și feminin începând cu vârsta de 9 ani și are ca scop imunizarea împotriva leziunilor precanceroase la nivelul cervixului, vulvei sau vaginului și anus. Pentru persoanele cu vârste cuprinse într 9 și 13 ani Gardasil se administrează în două doze la un interval de 6 luni iar în cazul persoanelor cu vârsta de 14 ani sau peste, se administrează trei doze. Principiul de acțiune al virusului se bazează pe tehnologia de recombinare a ADN-ului și conține celule a căror ADN este capabil să inițieze producerea de proteine L1 care sunt asamblate sub formă de *virus-like particles*, cu structură asemănătoare HPV astfel încât organismul să le poate recunoaște cu ușurință. Vaccinul conține și un adjuvant, un compus ce conține aluminiu care are scopul de a stimula un răspuns mai bun din partea organismului.

Printre efectele adverse cele mai frecvent se enumeră cefalee, reacții adverse și durere la locul puncției, eritem, edem și oboseală dar și reacție alergică. Vaccinarea este interzisă în cazul în care pacientul prezintă febră.

7.3. Gardasil 9 vaccin valent

Gardasil 9 prezintă aceleași indicații de administrare în ceea ce privește sexul și vârsta doar că se adresează unui număr mai mare de tipuri de HPV și anume: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 și 58.

Vaccinul Gardasil 9 se bazează pe tehnologia de recombinare a AND-ului și conține proteine purificate pentru 9 tipuri de HPV iar calendarul și dozele administrate depind de vârstă și respectă aceleași principii ca și celelalte vaccinuri menționate.

7.4. Silgard

Un alt vaccine disponibil este vaccinul Silgard care se adresează tipurilor 6, 11, 16 și 18 HPV. Silgard este un vaccin care poate fi utilizat începând de la vârsta de 9 ani pentru prevenirea: - leziunilor genitale precanceroase cervicale, vulvare și vaginale, ale leziunilor anale precanceroase, cancerelor cervicale și cancerelor anale, verucilor genitale determinate de tipurile specifice de HPV.

Pentru persoanele cu vârsta cuprinsă între 9 și 13 ani inclusiv Silgard poate fi administrat conform unei scheme cu 2 doze (0,5 ml la 0, 6 luni). Dacă a doua doză de vaccin se administrează mai devreme de 6 luni după prima doză, trebuie administrată întotdeauna o a treia doză. 3 Alternativ, Silgard poate fi administrat conform unei scheme cu 3 doze (0,5 ml la 0, 2, 6 luni). A doua doză trebuie administrată la cel puțin o lună după prima doză, iar cea de-a treia doză trebuie administrată la cel puțin 3 luni după cea de-a doua doză. Toate cele 3 doze trebuie administrate în decursul unei perioade de 1 an.

Pentru persoanele cu vârsta de 14 ani și peste Silgard trebuie administrat conform unei scheme cu 3 doze. A doua doză trebuie administrată la cel puțin o lună după prima doză, iar cea de-a treia doză trebuie administrată la cel puțin 3 luni după cea de-a doua doză. Toate cele 3 doze trebuie administrate în decursul unei perioade de 1 an. Locul de injectare preferat este în regiunea deltoidă a brațului sau în regiunea antero-laterală superioară a coapsei. Modul de elaborare și de acțiune al acestui vaccine este identitic cu cel al vaccinurilor descries anterior.

Ca și în cazul tuturor vaccinurilor injectabile, trebuie să fie întotdeauna disponibil tratament medical adecvat pentru eventualitatea apariției de reacții anafilactice rare care apar după administrarea vaccinului. Sincopa (leșinul), uneori însoțită de cădere, poate să apară după sau chiar înaintea oricărei vaccinări, în special la adolescenți ca un răspuns psihogen. Aceasta poate fi însoțită de mai multe semne neurologice ca de exemplu tulburarea temporară a vederii, parestezie și mișcări tonico-clonice ale membrelor în timpul recuperării. Prin urmare, persoanele vaccinate trebuie monitorizate pe o perioadă de aproximativ 15 minute după administrarea vaccinului. Este important să fie funcționale proceduri pentru a preveni rănirea ca urmare a leșinului. Ca și în cazul oricărui vaccin, vaccinarea nu poate asigura protecția tuturor persoanelor vaccinate motiv pentru care trebuie continuate măsurile de precauție adecvate împotriva bolilor cu transmitere sexual și educația sexuală în școli. Vaccinarea nu este un substitut pentru examenul medical periodic cervical de rutină. Niciun vaccin nu este 100 % eficace și nu asigură protecție împotriva fiecărui tip de HPV sau împotriva infecțiilor cu HPV existente. Examenul medical periodic cervical de rutină este important.

Vaccinurile au fost licențiate și aprobate dar ca toate produsele farmaceutice, nici acestea nu sunt lipsite de efecte edverse (AE) sau riscuri. Ocazional pot apărea efecte adverse care deși sunt minore în general, pot exista

cazuri severe. Vaccinurile sunt administrate persoanelor sănătoase și se așteaptă ca standardul de siguranță să fie mare dar se monitorizează incidența efectelor adverse după imunizare (AEFI). Datele prezentate în literatură de specialitate includ efecte adverse (AE), efecte adverse după imunizare (AEFI) și efecte adverse severe (SAE) care cuprind boli cornice/autoimune și deces. Vaccinurile ca și toate produsele farmaceutice sunt supuse unor testări riguroase în trei faze pe subiecți umani înainte de fi aprobate. Agorasts et al raportează testări pe 60000 pe femei. Reacțiile locale la locul puncției- durere, eritem, edem au fost mai semnificativ mai crescute decât în cazul administrării vaccinului placebo. Printre efectele adverse după imunizare (AEFI) s-au numărat febră, vertij într-un procent mult mai mare decât în cazul administrării vaccinului placebo. Cele mai frecvente efecte adverse au fost tranzitorii pe o perioadă de 30 de zile: febră, dureri de cap, durere faringeană, mialgii, oboseală cu toate că nu au fost diferențe semnificative între grupul testat și cel de control. Efectele adverse severe au fost mai mici de 0,1%. Alte studii iau în considerare pe lângă SAE și decesul pentru cele două grupuri iar meta-analiza arată rezultate de 0,998 SAE. Rata mortalității nu a fost diferită între grupul de test și cel de control și nu au fost raportate decese datorate vaccinării.

Prevenția cancerului de col și a altor afecțiuni asociate infecției HPV sunt o prioritate în sănătatea publică. Impactul pozitiv asupra sănătății publice depinde de cât de sigur este vaccinul. Vaccinarea trebuie să pună accent pe efectele adverse pentru a câștiga încrederea populației iar campaniile de prevenire a infecției să fie susținute de structurile guvernamentale și autoritățile de sănătate publică.

A doua generație de vaccinuri HPV poate fi disponibilă având și costuri mai reduse. Fazele II și III ale studiilor sunt coordonate de către producător și se

concentrază pe reactivitatea organismului. În unele țări s-a adoptat un protocol de vaccinare cu două doze care pare a fi mai ușor de acceptat de către populație.

Ambele vaccinuri HPV sunt în general sigure și bine tolerate dar trebuie depuse eforturi pentru a scădea prevalența bolii.

8. Manifestările Orale ale Infecției cu HPV

Infecția cu HPV are loc în marea majoritate a cazurilor, prin contactul direct al tegumentului sau mucoasei. În copilărie infecția HPV nu este întotdeauna evidentă clinic, dar se manifestă prin apariția verucilor, formațiunilor epiteliale benigne care dispar după câteva luni, dar infecția virală persistă și se manifestă la persoanele imunosuprimate. Persistența sau infecția cronică cu HPV are risc de malignizare a leziunilor benigne. Cele mai cunoscute manifestări clinice sunt papiloamele/condiloamele și hiperplazia epitelială. Deși au potențial malign aceste leziuni au nevoie de acțiunea unor cofactori.

HPV									
HPV1	HPV2	HPV6	HPV11	HPV13	HPV32	HPV16	HPV18	HPV31	HPV45
Veruci-membre		Veruci genitale							
						Cancer cervical			
Veruci orale, papiloame, condiloane				Maladia Hecks		Cancer oro-faringean			

Din peste cele 100 de tipuri de HPV, tipul 1,2,3 sunt responsabile pentru verucile tegumentare. Infecția cu tipul 1 se manifestă prin apariția verucilor la nivelul palmelor, picioarelor și mâinilor. Tipul 2 se manifestă prin veruci cu aspect comun, filiform și cele plantare cu aspect de mozaic. Tipului 3, îi sunt specifice verucile plane, iar tipul 6 și 11 se manifestă în zona anogenitală. Tipurile HPV 16 și 18 sunt cele cu risc crescut și implicate în etiologia a 70% din cancerul de col

cervical. Papiloamele orale sunt mai frecvente decât verucile și condiloamele, dar aspectul variază pe care îl pot lua verucile le face a fi dificil de diferențiat clinic. Papiloamele sunt definite ca leziuni neoplazice epiteliale, a căror etiopatogenie este cauzată de infecția cu HPV 6 sau 1 și care afectează atât persoanele de sex feminin cât și masculin în mod egal. Leziunile au aspectul conopidiform, alb sau roz, pediculate sau sesile, cu dimensiuni mai mici de 1 cm. La nivelul cavității orale sunt localizate la joncțiunea palatului dur cu palatul moale, la nivelul buzei, gingiei și ocazional al limbii. În general rămân benigne spre deosebire de papiloamele laringiene care au potențial de malignizare. Diagnosticul diferențial se face cu alte leziuni, polipi fibroepiteliali. Histopatologic ia aspectul unui țesut fibrovascular acoperit cu epiteliu stratificat scuamos fără displazie, dar cu nucleu dispus periferic (caracteristic infecțiilor virale). Stabilirea diagnosticului se face prin excizie și examinare histopatologică. Excizia trebuie să fie totală în limite de siguranță, dincolo de zona pediculată. Alte metode de tratament sunt crioliza sau tratamentul cu laser (CO₂), acid salicilic, aplicații topice cu soluție de rășină de podophyllum.

Verucile sunt predominant localizate pe tegumente, iar condiloamele anogenital și afectează în aceeași măsură ambele sexe. La copii, verucile sunt localizate la nivelul degetelor, iar la adulți la nivelul limbii sau în zona cervicală. Etiopatogenia verucilor este generată de obicei de HPV 2, 4, 40 sau 57, iar condiloamele de HPV 6, 11, 16 sau 18 cu contanciozitate ridicată și transmitere sexuală sau contact tegumentar. La persoanele diagnosticate cu HIV este prezent HPV 7,72 sau 73. Verucile sunt localizate preponderent la nivelul buzelor, iar condiloamele la nivelul limbii și al palatului și pot avea aspect neted sau de papulă. Histopatologic se evidențiază un epiteliu hiperkeratozic. Tratamentul este chirurgical prin excizie, criogenare, tratament laser (CO₂), aplicații cu acid salicilic sau rășină podophyllum, alpha interferon intralezional. Prognosticul este bun, dar pot apărea recurențe.

O altă afecțiune este hiperplazia epitelială multifocală, afecțiune rară, benignă ce poate fi întâlnită la nativii din America și Greenland, iar la caucazieni apare în a patra decadă de viață, pe limbă sau buze. Etiopatogenia este responsabilă de infecția cu HPV 13 și 32. Aceste leziuni sunt benigne asimptomatice și necesită monitorizare. Excizia chirurgicală este indicată pentru leziunile traumatizate sau a celor care alterează funcțiile sau estetica.

HPV și cancerul oral. HPV16 sunt asociate frecvent cu carcinomul orofaringean. Vaccinarea pentru HPV este administrată populației tinere pentru prevenirea infecțiilor ano-genitale, dar până la ora actuală nu există date concludente dacă vaccinul oferă protecție împotriva cancerelor orale cu implicarea infecției HPV.

Carcinomul scuamos celular este un neoplasm malign cu epiteliu stratificat scuamos ce afectează vârsta a doua și tinerii. Factorii de risc sunt: consumul de tutun și alcool, radiațiile, infecțiile, dieta săracă în legume și fructe. Infecțiile precum cele cu *Candida albicans*, Sifilis, HPV în special HPV 16 sunt implicate în carcinomul oro-faringean.

Hiperplazia candidozică sau eritroplazia sunt asociate cu candidoza. În etiopatogenia acestei afecțiuni este implicată infecția cu *Candida albicans* ce are potențialul de a induce proliferarea epitelială și displazia. Candidoza muco-cutaneo-cronică este un grup heterogen de sindroame caracterizate de persistența leziunilor cutanate orale și mucoase cu diseminare sistemică. Acest tip este rar întâlnit. Istoricul simptomelor orale și extra-orale pot fi prurit sau simptome absente. Manifestările clinice orale sunt placa albă aderentă. Extra-oral se poate localiza la nivelul unghiilor, scalpului, trunchiului și membrelor. Infecția cu HPV este prevalentă.

Leucoplazia este o leziune albă localizată pe mucoasa orală, dificil de caracterizat și cu potențial malign. Afectează mai puțin de 3% din populația

adultă, predominant bărbații. Factorii etiopatologici sunt consumul de alcool, tutun precum și infecțiile candidozice, sifilis și HPV.

Implementarea programelor de vaccinare a adolescenților a avut loc în multe țări și cu mare succes, dar nu și la tinerii de sex masculin, implementarea la acest nivel fiind la început doar în anumite țări. Impactul acestor programe depinde de populație și rata de vaccinare. Marea întrebare a cercetătorilor este aceea referitoare la implicarea vaccinului în evoluția, dezvoltarea sau inhibarea cancerului în zona cervicală (cap și gât). Se cunoaște doar faptul că vaccinarea induce anticorpi specifici HPV în salivă și anticorpi neutralizanți. Vaccinarea terapeutică a subiecților umani nu a avut succes momentan deși studiile experimentale au avut rezultate pozitive și promițătoare. Prezența anticorpilor în salivă probabil au un impact pozitiv în prevenirea maladiilor induse de HPV în sfera cavității orale și a regiunii cervicale. Vaccinarea profilactică trebuie să aibe loc înaintea infectării deoarece multe dintre acestea au loc la o vârstă foarte mică.

Patologia cavității orale este foarte variată, în același timp fiind o poartă de intrare și o barieră a organismul și sistemului imun. Prezența leziunilor carioase, a resturilor radiculare, a restaurărilor protetice incorect realizate, a oburațiilor debordante sau vechi pot genera leziuni cornice ale mucoasei cavității orale care devine vulnerabilă infecției datorită microleziunilor întreținute. Prezența leziunilor chiar și pentru scurt timp poate fi primul pas în progresia infecției cu HPV. Persistența leziunilor crește riscul dezvoltării patologiilor orale reprezentând un cofactor în apariția leziunilor maligne, iar asocierea unui fond imun scăzut al organismului crește și mai mult riscul. Controalele stomatologice periodice, refacerea restaurărilor și tratamentele correct realizate sunt vitale pentru menținerea sănătății cavității orale și a întregului organism.

Prevenirea maladiilor generate de infecția cu HPV trebuie abordată interdisciplinar. Medicul de familie este cel care are o evidență a individului și cel

care trebuie să îl îndrume către diferite specialități medicale. Colaborarea și interdisciplinaritatea pot aduce un mare beneficiu în controlul infecției cu HPV.

Progresele tehnologice și științifice alături de campanii susținute pe termen lung, accesul la informații, implicarea medicilor de familie, a instituțiilor de învățământ, campanii de informare și educare și nu numai, aduce beneficii pe termen lung pentru populație și pentru sistemul medical de sănătate prin scăderea incidenței și a costurilor.

Bibliografie

1. Syrjanen S. Oral manifestations of human papillomavirus infections. *€ Eur J Oral Sci* 2018; 126(Suppl. 1): 49–66. © 2018 Eur J Oral Sci
2. Weinstock H, Berman S, Cates W, Jr. Sexually transmitted diseases among American youth: incidence and prevalence estimates, 2000. *Perspect Sex Reprod Health*. Jan-Feb 2004;36(1):6-10.
3. Health and Sexuality. Association of Reproductive Health Professionals. Jan 2005;10(1).
4. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*. 2003;157(3):218-226.
5. U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999–2002 Incidence and Mortality Web-based Report. Available from: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute, Atlanta, Ga. Available at: www.cdc.gov/cancer/npcr/uscs. Accessed December 6, 2005.
6. Palefsky JM, Holly EA. Chapter 6: Immunosuppression and co-infection with HIV. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;(31):41-46
7. Silins I, Ryd W, Strand A, et al. Chlamydia trochomatis infection and persistence of human papillomavirus. *Int J Cancer*. 2005;116(1):110-115
8. Castellsague X, Munoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis—role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;(31):20-28.
9. IARC. The risk of cervical cancer in relation to hormonal contraceptives in women that are HPV-DNA carriers. Pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study [abstract 61]. Barcelona: 2000.
10. Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, Svare EI, Sherman ME, Thomsen BL, et al. Type specific persistence of high-risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high-grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow-up study. *BMJ*. 2002; 325(7364):572.
11. Plummer M, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJ, Snijders P, Bosch FX, et al. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes Control* 2003; 14(9):805-814.
12. Hildesheim A, Herrero R, Castle P, et al. HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica. *Br J Cancer*. 2001;84:1219-1226
13. Amanda F Dempsey, Human Papillomavirus: The Usefulness of Risk Factors in Determining Who Should Get Vaccinated, *Journal List Rev Obstet Gynecol* v.1(3); Summer 2008, PMC2582644
14. Dubin G. HPV vaccine Adolescent Study Investigators Network. Enhanced Immunogenicity of a Candidate Human Papillomavirus (HPV) 16/18 L1 Virus Like Particle (VLP) Vaccine with Novel AS04 adjuvant in Preteens/Adolescents. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). – Washington. – December 16-19, 2005
15. US Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer. Recommendations and rationale. *AHRG Pub. №03-515A*, January 2003
16. World Health Organization (WHO). *Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice*. Geneva: WHO 2006
17. Saslow D., Runowicz C., Solomon B. et al. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer, *CA Cancer J Clin*. 2002; 52: 324-362.
18. Aull K., Friese K., Gissmann L. et al. Recommendations for the Diagnosis and Treatment of HPV Infections of Female Tract. Recommendations of European Society of Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology, 2002 (ESIDOG). – P. 111.http://www.esidog.com/pdf_zip/revisionrecommendations_%20HPV_20051114.pdf. last acces 25.01.2007
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2006. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2006;55(RR-11). Available at: www.cdc.gov/STD/treatment
20. Codreanu N. P. , Friptu V. G. Strătilă M., Cernat V. GHIDUL NAȚIONAL DE PROFILAXIE A CANCERULUI DE COL UTERIN, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „ N.Testemițeanu „ , Chișinău 2009

21. GUIDANCE FOR THE INTRODUCTION OF HPV VACCINES IN EU COUNTRIES
Stockholm, January 2008
22. Human Papillomavirus: HPV Information for Clinicians, Centers for Disease Control and Prevention April 2007
23. GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL CANCERULUI DE COL UTERIN, Prof. Dr. Rodica Anghel, Președinte Comisia de Oncologie a Ministerului Sănătății
24. Lehtinen M, Herrero R, Mayad P, Barnabas R, Dillner J, Paavonen J, et al. Chapter 28: Studies to assess the long-term efficacy and effectiveness of HPV vaccination in developed and developing countries. *Vaccine* 2006; 24, 233-241
25. Franceschi S, Herrero R, Clifford G, Snijders PJF, and the IARC HPV prevalence Surveys Study Group. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer* 2007; 119: 2677-2684.
26. Clayes P. Preparing for HPV vaccine introduction in the WHO European region. Final draft update 30 August 2007.
27. Arbyn M, Dillner J. Appendix 2. HPV vaccination – An overview. *Journal of Clinical Virology* 2007; 28: 189-197
28. Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, de Sanjosé S. Chapter 20: Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine* 2006; 24(S3):S171-S177.
29. International Agency for Research on Cancer. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol 10. Cervix Cancer Screening. Lyon: IARC Press; 2005.
30. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, 18. *Vaccine* 2006; 24: 5571-83
31. Liaw KL, Glass AG, Manos MM, Greer CE, Scott DR, Sherman M, et al. Detection of human papillomavirus DNA in cytologically normal women and subsequent cervical squamous intraepithelial lesions. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(11):954-960.
32. Schiffman MH, Brinton LA. The epidemiology of cervical carcinogenesis. *Cancer* 1995; 76(10 Suppl):1888-901
33. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) Gardasil. EMEA, 2006, Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/070306en1.pdf>
34. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) Cervarix. EMEA 2007. Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cervarix/H-721-en1.pdf>.
35. Lowndes CM. Vaccines for cervical cancer. *Epidemiol. Infect* 2006; 134: 1-12
36. Atlas Chapter - NCI Bethesda System Web Atlas nih.techriver.net/atlas.php
37. *Obstet Gynecol.* 1995 May;85(5 Pt 1):716-20.
38. Lonky NM¹, Navarre GL, Saunders S, Sadeghi M, Wolde-Tsadik G, Low-grade Papanicolaou smears and the Bethesda system: a prospective cytohistopathologic analysis, *Obstet Gynecol.* 1995 May;85(5 Pt 1):716-20.
39. ORDINUL NR. 1218/2010 privind aprobarea Ghidurilor de practică medicală pentru specialitatea dermatovenerologie, 1218 Anexa 27
40. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014;370:734-43
41. Cibula D, Abu-Rustum NR, Benedetti-Panici P, Köhler C, Raspagliesi F, Querleu D, et al. New classification system of radical hysterectomy: emphasis on a three-dimensional anatomic template for parametrial resection. *Gynecol Oncol* 2011;122:264-8. PUBMED |
42. Rose PG. Concurrent chemoradiation for locally advanced carcinoma of the cervix: where are we in 2006, *Ann Oncol* 2006;17 Suppl 10:x224-9, Formenti SC, Demaria S. Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:256-65.
43. Bizzarri N, Ghirardi V, Alessandri F, Venturini PL, Valenzano Menada M, Rundle S, et al. Bevacizumab for the treatment of cervical cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2016;16:407-19. PUBMED
44. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27:4649-

45. . Wakeham K, Kavanagh K. The burden of HPV-associated anogenital cancers. *Curr Oncol Rep* 2014;16:402. PUBMED
46. 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 Suppl 5:F12-23. PUBMED
47. Maxwell JH, Grandis JR, Ferris RL. HPV-associated head and neck cancer: unique features of epidemiology and clinical management. *Annu Rev Med* 2016;67:91-101. PUBMED
48. Mehanna H, Beech T, Nicholson T, El-Hariry I, McConkey C, Paleri V, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer--systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck* 2013;35:747-55. PUBMED |
49. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27. PUBMED
50. Choi YJ, Park JS. Clinical significance of human papillomavirus genotyping. *J Gynecol Oncol* 2016;27:e21. PUBMED
51. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
52. PAPILOMAVIRUSURILE UMANE ȘI CANCERUL DE COL UTERIN, Centrul De Cercetări Privind Informarea Asupra Medicamentului, Universitatea de Medicină și Farmacie Iuliu Hetieganu Cluj-Napoca
53. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324:17-27.
54. Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002;2:342-50, Doorbar J. Model systems of human papillomavirus-associated disease. *J Pathol* 2016;238:166-79.
55. Shi L, Sings HL, Bryan JT, Wang B, Wang Y, Mach H, et al. GARDASIL: prophylactic human papillomavirus vaccine development--from bench top to bed-side. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:259-64.
56. Schiller JT, Castellsagué X, Villa LL, Hildesheim A. An update of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine clinical trial results. *Vaccine* 2008;26 Suppl 10:K53-61. PUBMED
57. www.ems.europa.eu
58. Human Papillomavirus and Related Diseases Report EUROPE, www.hpvcentre.net on 17 June 2019
59. Vorsters A, Micalessi I, Bilcke J, Ieven M, Bogers J, Van Damme P. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 May;31(5):627-40. Epub 2011 Aug 5.
60. Safety of human papillomavirus vaccines: a review Michela Stillo, Paloma Carrillo Santistevé & Pier Luigi Lopalco, *Expert Opinion on Drug Safty*, vol 14, 2015
61. Pedro Diaz et al, *Oral Medicine and Pathology at Glance*, second Edition, 2016 © 2016, Blackwell Publishing Ltd, John Wiley & Sons, Ltd.