

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ**

***STUDIUL ETIOPATOGENIEI INFECȚIEI ORO-
GENITALE DETERMINATĂ DE HUMAN
PAPILLOMA VIRUS***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. CRISTIAN RADU POPESCU

PROF. UNIV. DR. CLAUDIA MEHEDINȚU

Student-doctorand:

DR. MĂDĂLINA CRIVEANU

2019

CUPRINS

INTRODUCERE	3
I. PARTEA GENERALĂ - STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	4
1. ASPECTE GENERALE PRIVIND INFECȚIA HPV	5
1.1. Date epidemiologice	5
1.2. Etiopatogenia infecției HPV	5
1.2.1. Clasificarea și structura HPV	5
1.2.2. Ciclul de viață și epurarea infecției HPV	6
1.2.3. Căi de transmitere	6
1.2.4. Factori de risc asociați infecției HPV	7
1.3. Oncogeneza	7
2. DIAGNOSTICUL LEZIUNILOR ORO-GENITALE HPV INDUSE	9
2.1. Diagnostic non-invaziv	9
2.1.1. Diagnosticul clinic	9
2.1.2. Diagnosticul leziunilor orale / orofaringiene HPV induse	9
2.1.3. Examen paraclinice	10
2.2. Diagnostic invaziv	10
3. PRINCIPII DE TRATAMENT	11
3.1. Profilaxia infecției HPV	11
3.2. Tratamentul curativ	12
3.2.1. Tratament medicamentos	13
3.2.2. Tratament chirurgical	13
II. PARTEA SPECIALĂ – CERCETĂRI PERSONALE	15
4. SCOPUL ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI	16
5. MATERIAL ȘI METODA	17
5.1. Protocol de studiu	18
5.2. Colectarea datelor	19
5.2.1. Chestionarul de investigare	19
5.2.2. Examen clinice ORL și ginecologie	19
5.2.3. Examen citologic Babeș Papanicolaou și tipaj viral HPV	19
5.3. Analiza statistică a datelor	20
5.4. Aspecte etice	20

6. REZULTATE	21
6.1. Descrierea caracteristicilor socio-demografice	21
6.2. Identificarea comportamentelor participantelor la studiu	21
6.3. Identificarea profilului tipajului viral la pacientele cu HPV	22
6.4. Analiza profilului histopatologic la femeile cu infecție HPV	25
7. DISCUȚII	27
8. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE	32
8.1. Concluzii generale	32
8.2. Contribuții personale	33
BIBLIOGRAFIE	36

INTRODUCERE

Infecția cu Virusul Papilloma Uman (Human Papillomavirus – HPV) este recunoscută la nivel mondial ca fiind cea mai frecventă boală cu transmitere sexuală și reprezintă una dintre problemele de sănătate publică de actualitate atât datorită tendinței crescătoare alături de alte boli cu transmitere sexuală (BTS), cât și implicării majore în etiopatogenia diverselor tipuri de cancer, portajul asimptomatic al HPV caracterizează aproximativ 70% dintre femei și 50% dintre bărbații infectați [1-6].

La ora actuală, interesul pentru cancerul scuamos de cap și gât (CCG) HPV indus a crescut mult, întrucât demonstrarea implicării HPV în patogenia acestor forme de cancer modifică modul de abordare terapeutică la pacienții vizați, cu șanse mai mari de răspuns favorabil la terapie față de pacienții cu CCG fără implicare HPV [7].

Studii extensive au demonstrat implicarea HPV în oncogeneza cancerului cervical și oral [8], iar strategii de prevenție a infecției HPV au început să prindă contur. Dintre acestea, vaccinarea anti-HPV promite a avea efecte pe termen lung [9].

Conștientizarea cu privire la riscul comportamental și metodele de prevenire a BTS, sunt esențiale, în special, în rândul segmentelor de populație vulnerabile [1,4,10,11].

Aplicarea unor programe internaționale standardizate de control și profilaxie activă (vaccinarea profilactică generalizată), precum și implementarea unor vaccinuri terapeutice (aflate în studiu în trialuri clinice) sunt unele dintre principalele "arme de luptă" împotriva contaminării, persistenței, recurenței, cât și a diseminării rapide a HPV [10,12-18].

PARTEA GENERALĂ
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1. ASPECTE GENERALE PRIVIND INFECȚIA HPV

1.1. Date epidemiologice

La nivel mondial, infecția HPV este răspunzătoare de apariția a circa 5-8% din totalul cancerelor [6,19]. În momentul de față, se consideră că apariția cancerului cervical se datorează aproape exclusiv infecției HPV, în timp ce 90-93% dintre cancerle anale, 64% dintre cancerle vaginale, 60-63% dintre cancerle orale, 51% dintre cancerle vulvare și 36-40% dintre cancerle peniene sunt atribuite infecției HPV [20,21]. Se acceptă că fiecare individ, fie el femeie sau bărbat, are pe parcursul vieții un risc de 50% de a se infecta cel puțin odată cu HPV [6].

Infecția genitală cu HPV nu este încă o BTS care se raportează, astfel că incidența și prevalența concretă nu sunt cunoscute. Cele mai multe studii secvențiale subliniază creșterea ratelor de infecției (peste 6,2 milioane de cazuri noi / an în USA conform recentelor statistici ale CDC) datorită amplificării BTS, cât și al dezvoltării tehnicilor de biologie moleculară care au ajutat la actualizarea datelor epidemiologice [1,4,22].

În populația adultă, infecția HPV cervicală are o prevalență de 40%, față de cea orală care are o prevalență mult mai redusă (7%), iar distribuția în cele două situsuri, cu vârfuri în decada a treia și a șasea de viață sugerează reinfecția sau reactivarea unor infecții latente [8,23]. La nivel oral sunt acceptate două căi de transmitere: sex oral – genital / oral-anal la adulți (heteroinoculare) și transmitere verticală la nou-născut [24,25].

Se consideră concordantă între infecția orală și genitală depistarea a uneia sau a mai multor tulpini HPV dintre cele 37 de tulpini HR și LR simultan în ambele situsuri [26].

1.2. Etiopatogenia infecției HPV

1.2.1. Clasificarea și structura HPV

Odată cu izolarea HPV16 și HPV18 și descoperirea legăturii lor cu cancerul de col uterin a crescut interesul lumii medicale în ceea ce privește cercetarea papillomavirusurilor, ceea ce a dus la descoperirea de noi și noi tulpini HPV [27,28].

Agencia Internațională de Cercetare pentru Cancer (International Agency for Research on Cancer – IARC) consideră douăsprezece genotipuri *alfa* HPV (16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 și 59) drept tulpini cu risc oncogen crescut la om (high-risk HR HPV – IARC Group1), tulpina 16 fiind considerată cea mai agresivă tulpină din punct de vedere oncogenic [19,29]. Din genul *alfa* fac parte și tulpinile cu risc oncogen scăzut (low-risk LR HPV: 6,11,

40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81) [29] care cauzează, în general tumori benigne (condiloame genitale, papilomatoză recurentă respiratorie, negi plantari) [19,29]. Subtipurile HPV6 și HPV11 sunt răspunzătoare pentru 90% dintre condiloamele anogenitale, precum și pentru displaziile low-grade cervicale [6]. Tot din genul alfa HPV fac parte tulpini considerate ca fiind probabil sau posibil oncogene (26, 53, 66, 67, 68, 70, 73, 82 – IARC Group 2a sau 2B) [29], dar care sunt rar întâlnite astfel încât oncogenicitatea lor rămâne a fi clarificată [19].

HPV este membru al mării familii de viruși Papillomaviridae. Virușii din această familie au cca 55 nm în diametru [30], o capsidă neanvelopată icosaedrică, materialul genetic fiind reprezentat de un acid dezoxiribonucleic (ADN) dublu-catenar circular, care variază în lungime de la 5,748 pb pentru *Sparus aurata* papilomavirusul 1 (SaPV1) la 8,607 pb pentru papilomavirusul canin de tip 1 (CPV1) [29].

1.2.2. Ciclul de viață și epurarea infecției HPV

Schematic, ciclul de viață al HPV se desfășoară în 6 etape (studiile s-au axat pe ciclul de viață al tulpinii HPV 16) [6,20,29]: infectarea tegumentului / mucoaselor; faza de stabilire a replicării; faza de menținere a replicării pe parcursul ciclului celular în celula gazdă; faza vegetativă / de producție virală în celula epitelială diferențiată; asamblarea virală; expulzia virionilor, ciclul de viață al HPV fiind dependent de programul de diferențiere a celulelor gazdă [29,31].

Condiționate de genotipul implicat, HPV sunt responsabile de următoarele tipuri de infecții: **latentă** (asimptomatică) în care ADN-HPV (cantonat în straturile bazale) este detectat în prelevatele cervicale și uretrale, în absența semnelor clinice vizibile. În acest caz, expresiile proteinelor E1 și E2 sunt esențiale pentru funcțiile virale [32]; **productivă**, care începe odată cu infectarea celulelor bazale, în care expresia genelor virale va fi inhibată până la un nivel minim de menținere, fiind permisă numai în celulele care au început maturarea scuamoasă și au pierdut capacitatea de a prolifera.

1.2.3. Căi de transmitere

Căile de transmitere ale HPV sunt: contactul sexual (preponderent) [4,11,22,32]; transmiterea verticală de la mamă la făt, la naștere sau hematogen prin placentă [32]; transmiterea orizontală de la alți membri ai familiei și autoinocularea de la un situs anatomic la altul [11]; transmitere iatrogenă prin intermediul biotomului, a instrumentelor de colposcopie nesterilizate [11,22,32].

1.2.4. Factori de risc asociați infecției HPV

Factori de risc care favorizează contaminarea cu HPV sunt:

► factori de risc non-virali - care țin de gazdă: predispoziția genetică; debutul precoce al vieții sexuale (< 15 ani, în prezent), numărul crescut de parteneri sexuali, variația formelor de sex neprotejat (genital, oral, anal), comportamentul sexual al partenerului masculin (bărbați cu parteneri multiple, simultan și consecutiv), multiparitatea, condițiile socioeconomice precare (care favorizează prostituția); agenți mutageni care pot amplifica persistența virusului sau potențază creșterea expresiei oncogenelor virale; fumatul, consumul excesiv de cafea, dietele (deficiențe nutriționale de vitamine C, A, de acid folic, de micronutrienți); co- / supra- infecțiile cu alte virusuri (HSV, CMV, HH6, HH7, HIV), bacterii (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*), paraziți (*Trichomonas vaginalis*); factori hormonal (estrogenii și derivatele lor); utilizarea contraceptivelor orale pe termen lung poate fi un cofactor semnificativ în infectarea cu HPV; imunosupresia (naturală sau iatrogenă); gravide, pacienții cu hemopatii, cu boli de sistem, cu neoplasme, cei care au beneficiat de transplante de organ, cei seropozitivi pentru HIV, cei care sunt sub corticoterapie - sunt mult mai frecvent expuși riscului de a contracta virusul [4,11,22,32].

► factori de risc virali - care țin de virus: genotipurile virale (cu risc scăzut sau cu risc crescut) [2,3,32].

1.3. Oncogeneza

Ciclul de viață al HPV poate urma două căi: cea productivă (descrisă anterior) și calea nonproductivă (abortivă). În infecția nonproductivă, expresia anumitor gene este dereglată și ciclul normal de viață al virusului nu poate fi terminat, această situație fiind considerată un factor de risc crescut datorită asocierii cu progresia către cancer [33]. În infecția persistentă, ADN-ul viral se contopește în regiunea E1 / E2 cu ADN-ul celulei gazdă, ceea ce va conduce la dereglarea sau ștergerea genelor pentru E2, cu pierderea controlului de tip feed-back și supraexpresia oncogenelor E6 și E7, precum și perturbarea sau inactivarea genelor care reglează replicarea virală, și astfel apare progresia către cancer [33,34].

Se consideră persistență virală dacă la testări repetate dincolo de 24 de luni de la diagnosticul inițial se menține pozitivă aceeași tulpină HPV [35].

HPV este capabil să scape detectării de către sistemul imun deoarece ciclul viral se petrece complet intracelular, nu se produce viremie, nu există citoliză / moarte celulară indusă viral, iar replicarea virală nu produce inflamație locală. Celulele epiteliale infectate

sunt îndepărtate de pe suprafața epiteliului, aflându-se astfel la distanță de celulele imune circulante. Oncoproteinele virale au funcții care contribuie la modul în care virusul eludează sistemul imun celular: proteina E6 este capabilă să interfere cu funcția Tyk2 afectând astfel semnalizarea STAT; E7 interfere cu producerea de interferon response factor 1; E6 și E7 împreună reduc nivelurile de cadherină E de pe suprafața celulară ceea ce va conduce la atragerea de mai puține celule Langerhans în vecinătatea leziunii, proteina E5 interfere cu exprimarea moleculelor complexului major de histocompatibilitate pe suprafața celulară și cu exprimarea pe suprafața celulei de antigene virale [36].

2. DIAGNOSTICUL LEZIUNILOR ORO-GENITALE HPV INDUSE

Diagnosticul leziunilor oro-genitale HPV induse se face prin metode non-invazive și metode invazive.

2.1. Diagnosticul non-invaziv

2.1.1. Diagnosticul clinic

Pentru diagnosticul leziunilor oro-genitale HPV induse este necesară colaborarea dintre medicul ginecolog și medicul ORL-ist.

Leziunile genitale premaligne și maligne HPV induse se manifestă atât la nivel cutanat cât și la nivelul mucoasei vaginale și cervicale. De departe, infecția cervicală cu HPV a fost cea mai intens studiată, iar modelul de infecție cervicală cu tulpina HPV16 stă la baza multor cercetări legate de ciclul de viață și oncogeneza HPV indusă.

Polimorfismul leziunilor macroscopice HPV induse la nivel cervical impune intensificarea metodelor de detecție a leziunilor cervicale HPV, colul uterin fiind organul cu cea mai mare sensibilitate pentru infecția HPV, astăzi considerându-se că apariția cancerului cervical se datorează aproape exclusiv infecției HPV, versus 90-93% dintre cancerurile anale, 64% dintre cancerurile vaginale, 60-63% dintre cancerurile orale, 51% dintre cancerurile vulvare și 36-40% dintre cancerurile peniene sunt atribuite infecției HPV [6,21].

2.1.2. Diagnosticul leziunilor orale / orofaringiene HPV induse

Leziunile benigne HPV induse de la nivel oral sunt reprezentate de papiloame scuamoase, condiloma acuminata, veruca vulgară și hiperplazie epitelială focală [37,38]. Aceste leziuni sunt formațiuni tumorale exofitice cu suprafața netedă sau verucoasă de culoare albicioasă, rozalie sau roșiatică în funcție de gradul de cheratinizare, unice / multiple care pot apărea la orice nivel al mucoasei orale, mai frecvent fiind întâlnite la nivelul palatului moale, bazei limbii și buzelor; din nefericire, cu excepția hiperplaziei focale epiteliale, toate aceste leziuni seamănă între ele, iar diagnosticul se pune pe baza examenului histopatologic [35].

Aceste leziuni sunt induse, similar cu cele de la nivel genital, de tulpinile HPV 6 (cel mai frecvent) și HPV 11 [38] Cu toate acestea, studiile au arătat că la nivel oral și orofaringian sunt prezente coinfecții cu tulpini din mai multe genuri.

Tot infecția HPV este răspunzătoare de apariția leziunilor premaligne (leucoplazie, eritroplazie, lichen plan, etc) de la nivel oral [39-41], cel mai frecvent fiind întâlnite tulpinile

HR HPV 16 și 18 [42]. Transformarea malignă este mai frecvent întâlnită la leziunile de culoare roșie, cu margini și suprafață neregulată [43].

2.1.3. Examene paraclinice

Dacă pentru diagnosticul leziunilor premaligne și maligne HPV induse la nivel cervical avem la îndemână testul Babeș-Papanicolaou, nu același lucru se poate spune despre posibilitatea de testare tip screening a leziunilor premaligne orale / oro-faringiene datorită particularităților de la acest nivel (HPV „se ascunde” în criptele palatine și amigdaline de unde recoltarea unui specimen citologic adecvat este dificil de făcut) [7,44].

În ceea ce privește screeningul pentru CCG și leziuni premaligne, este important de realizat un protocol de investigare. Tipajul viral – o nouă metodă de investigare a infecției HPV – și-a dovedit eficiența în a prezice evoluția leziunilor CIN 2 și CIN 3, astfel încât, la pacientele la care tipajul viral este negativ, acesta „garantează” că în următorii 5 ani nu există nici un risc de a dezvolta leziuni precanceroase la nivel cervical, cu o valoare predictivă negativă de peste 99%.

Testul de clătire orală este un test simplu de screening pentru leziunile maligne și premaligne orale / orofaringiene. Testul se bazează pe ipoteza că leziunile precanceroase sau canceroase ale orofaringelului au celule care se exfoliază similar cu orice alt țesut și sunt expectorate în salivă, prelevarea indirectă a acestor celule poate fi făcută ușor, iar materialul recoltat să fie analizat pentru diagnosticul infecției HPV la acest nivel [45].

2.2. Diagnosticul invaziv

Deși nu face subiectul acestei teze, trebuie amintite câteva elemente care țin de diagnosticul invaziv al leziunilor HPV induse la nivel oro-genital.

La nivel genital, și aici mă refer mai ales la nivel cervical, există deja un protocol de diagnostic și tratament pentru leziuni premaligne care este aplicat de specialiștii în domeniu prin utilizarea ghidului American Society of Colposcopy and Cervical Pathology de diagnostic și tratament al leziunilor cervicale HPV induse [46].

După cum am mai amintit, la nivel orofaringian, leziunile benigne și premaligne HPV induse sunt reprezentate papiloame scuamoase, condiloma acuminata, veruca vulgară și hiperplazie epitelială focală [37,38] leucoplazie, eritroplazie, lichen plan [39-41], dar diagnosticul este confirmat de examenul histologic al piesei de biopsie (de preferință biopsie excizională cu bisturiu rece sau laser) [35].

3. PRINCIPII DE TRATAMENT

3.1. Profilaxia infecției HPV

Ceea ce diferă în infecția HPV – indiferent de situsul anatomic infectat – față de alte infecții virale este faptul că nu există un medicament (imunomodulator sau citotoxic) care să eradicheză infecția sau să inducă regresia leziunilor, atunci când acestea sunt prezente. Utilizarea topică sau sistemică de medicamente pentru leziunile genitale nu se aplică și pentru leziunile subclinice orale, motiv pentru care pacienții trebuie testați la fiecare 8-12 luni pentru a surprinde momentul în care sistemul imun epurează virusul, sau dimpotrivă, pentru a demonstra persistența virusului [35].

Măsurile de prevenție primară includ aspecte care țin de educația sexuală a individului, educație sexuală care ar trebui începută de la debutul în adolescență. Dificultățile în relaționarea cu tinerii și familiile acestora împiedică răspândirea informațiilor despre consecințele infecției HPV la nivelul dorit. Cu toate că la nivel mas-media campaniile de informare și popularizare a metodelor de vaccinare anti-HPV au existat, în România ele nu au avut efectul scontat.

Vaccinarea HPV a apărut ca o necesitate în încercarea de „a limita” răspândirea acestei pandemii. Campaniile de vaccinare (care inițial s-au adresat adolescentelor virgine cu vârste cuprinse între 9-17 ani) au intenționat obținerea imunității individuale și a așa-numitei „flock immunity” – imunitate în masă care se consideră atinsă când cel puțin 80% dintre indivizi sunt vaccinați contra unui anume agent patogen, rezultând automat scăderea numărului de indivizi nevaccinați care s-ar putea îmbolnăvi.

3.2. Tratamentul curativ

Există metode de tratament medicamentos / chirurgical pentru fiecare situs anatomic în parte. Infecția cu virusul papilloma uman este dificil de tratat curativ. Contrar părerii generale, amendarea chirurgicală a leziunilor premaligne HPV induse la nivel cervical / oral etc nu echivalează cu vindecarea definitivă.

Tratamentul chirurgical este un tratament minim invaziv care se adresează strict modificărilor cutaneo-mucoase macroscopice induse de virus.

Vaccinurile terapeutice (curative), o alternativă de tratament împotriva infecțiilor cu HPV, sunt, deocamdată, apanajul cercetării științifice și al ingineriei genetice. Acestea ar

induce imunitate mediată celular, ar preveni dezvoltarea leziunilor precanceroase și ar elimina leziunile existente (benigne, maligne) [32].

Tabelul 3.1. Vaccinuri profilactice anti HPV

Gardasil® (MSD)	Cervarix® (GSK)	Gardasil® 9 (MSD)
1 doză (0,5 ml) conține: L1 HPV 6 – 20 µg L1 HPV 11– 40 µg L1 HPV 16 – 40 µg L1 HPV 18 – 20 µg	1 doză (0,5 ml) conține: L1 HPV 16 – 20 µg L1 HPV 18 – 20 µg	1 doză (0,5 ml) conține: L1 HPV 6 – 30 µg L1 HPV 11– 40 µg L1 HPV 16 – 60 µg L1 HPV 18 – 40 µg L1 HPV31– 20 µg L1 HPV33 – 20 µg L1 HPV45 – 20 µg L1 HPV52 – 20 µg L1 HPV58 – 20 µg
Schema de vaccinare în decursul unui an : • Persoane cu vârsta între 9 și 13 ani → 2 doze la 0, 6 luni / 3 doze la 0, 2, 6 luni • Persoane cu vârsta ≥14 ani → 3 doze la 0, 2, 6 luni (trialuri clinice MSD)	Schema de vaccinare în decursul unui an : • Persoane cu vârsta între 9 și 14 ani → 2 doze la 0, 5 luni • Persoane cu vârsta ≥15 ani → 3 doze la 0, 1, 6 luni) (trialuri clinice GSK)	Schema de vaccinare în decursul unui an : • Persoane cu vârsta între 9 și 14 ani → 2 doze la 0, 6 - 12 luni / 3 doze la 0, 2, 6 luni • Persoane cu vârsta ≥15 an → 3 doze la 0, 2, 6 luni) (trialuri clinice MSD)
<i>(https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-epar-product-information-en.pdf)</i>	<i>(https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-epar-product-information-en.pdf)</i>	<i>(https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-epar-product-information-en.pdf)</i>

3.2.1. Tratament medicamentos

Nu există nici un tratament medicamentos sistemic care să vindece leziunile HPV induse.

Crioterapia cu azot lichid – prima linie de tratament a leziunilor anogenitale HPV induse - este folosită cu succes în tratamentul local al verucilor anogenitale (și a celor orale), însă presupune echipament specializat și personal calificat, aceste facilități fiind disponibile în unități medicale [47-49]. Spre deosebire de crioterapie, autoadminstrarea de **podofilotoxină** (soluție sau cremă) este cel mai frecvent tratament utilizat în tratamentul verucilor anogenitale [47].

5-fluorouracilul este un chimioterapic care inhibă sinteza și funcția ADN-ului, cu efecte bune în terapia leziunilor CIN2 HPV induse [50].

Beta-glucanul este un zahăr parte a peretelui celular bacterian, fungic, din unele alge sau plante (licheni, orz, ovăz) cu efecte biologice de stimulare a sistemului imun al gazdei prin activarea leucocitelor și producția de citokine inflamatorii, cu efecte favorabile [51].

Imiquimod este un imunomodulator cu efect antitumoral și antiviral, a cărui acțiune contra tulpinilor HPV low-risk (prezente în veruci genitale) pare a fi determinată de stimularea imunității celulare și a celei înnăscute, precum și prin stimularea producției de INF-alfa, TNF-alfa și interleukine [52].

Cidofovirul este un nucleozid a cărui activitate antivirală și eficacitate în tratamentul displaziilor cervicale CIN2+ se arată promițătoare, neputând însă să înlocuiască eficiența tratamentului chirurgical [53].

Extractul de Curcuma longa, curcumina, are efecte antivirale prin inhibarea transcripției proteinelor E6 / E7 a HPV 16 / 18 în primele 6 ore de tratament și restabilirea expresiei p53, pRb și PTPN13 (proteine de supresie tumorală) [54].

Un oarecare succes îl are și utilizarea **interferonului** și a **acidului transretinoic** în tratamentul leziunilor cervicale CIN+, cu regresia leziunilor displazice [50].

Utilizarea **acidului tricloracetic** pentru tratamentul leziunilor premaligne orale și genitale (CIN) HPV induse reprezintă o soluție de tratament conservator care poate fi aplicată cu succes [48,55].

3.2.2. Tratamentul chirurgical

Tratamentul leziunilor HPV induse la nivel genital și oral poate fi împărțit în tratament conservator și tratament radical. Tratamentul conservator chirurgical se adresează leziunilor premaligne / maligne în stadii incipiente, ținta lor constituind-o controlul local al bolii, împiedicarea recidivei / avansării și extinderii bolii.

La femei și la bărbați, leziunile cutanate genitale benigne HPV induse se pot trata folosind vaporizare laser [56,57], metoda având rate de succes (fără recidivă) de până la 84% [57]. La nivel cervical (situl anatomic cu cel mai mare tropism pentru infecția HPV) tratamentul conservator constă în vaporizare laser, electroexcizie cu acul / ansa diatermică sau conizație, cu succes de până la 100% în controlul local al bolii [58,59].

La nivel oral / orofaringian este important de știut că leziunile HPV induse sunt diagnosticate mai târziu față de cele cervicale – lipsa unui program de screening pentru leziuni orale HPV induse (atât ca procedeu cât și ca procedură) similar examenului Papanicolaou. Tratamentul chirurgical conservator al leziunilor orale / orofaringiene se poate face folosind terapia cu laser, electrorezeția și rezeția clasică chirurgicală [60].

În cazul detectării papilomatozei laringiene, examenul preoperator este reprezentat de fibroscopie cu lumină albă și bandă îngustă, aceasta asigurând chirurgilor abilitatea de a detecta și ariile mici de papilomatoză.

Microlaringoscopia reprezintă tratamentul chirurgical sub anestezie generală cu intubare oro-traheală. Ariile de papilomatoză sunt rezecate prin ablație LASER CO2 sub microscopul operator, chirurgul protejând pe cât de mult poate epiteliul pentru un rezultat favorabil postoperator în ceea ce privește vocea [56-58].

În ciuda faptului că ablația LASER CO2 reprezintă gold standardul în tratamentul leziunilor orale determinate de HPV, noi tehnologii au fost utilizate, cum ar fi coablația și LASER KTP pulsant, dar trebuie efectuate studii suplimentare pentru a demonstra eficacitatea acestora [57-60].

PARTEA SPECIALĂ
CERCETĂRI PERSONALE

4. SCOPUL ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI

Studiul de cercetare prezent subliniază implicațiile majore ale infecției HPV privită ca BTS, aceasta devenind o problemă de sănătate publică. Doctrinile învechite duc la lipsa de informare a populației asupra importanței controalelor medicale periodice, iar asocierea cu practicile sexuale fac ca acest subiect să rămână în continuare tabu.

În România există numeroase probleme la nivel de management medical, în special din cauza deficitului permanent de fonduri financiare atribuite sistemului de sănătate și a efectuării studiilor medicale.

Dezinformarea provenită din mass-media și de pe rețelele de socializare poate duce la efecte dramatice, iar cel mai bun exemplu este curentul anti-vaccinist care a luat amploare și condamnă populația naivă la perpetuarea unor boli cu potențial curativ, precum cancerul de col uterin secundar infecției HPV.

Studiul prezent este un studiu epidemiologic menit să evidențieze prevalența și distribuția genotipurilor HPV din infecțiile orale, genitale și anale în grupul populațional de sex feminin observat între martie 2017 – septembrie 2019.

Obiectivele studiului sunt:

- Stabilirea prevalenței și distribuției genotipurilor HPV la femeile asimptomatice și simptomatice;
- Aspecte ale infecției HPV la nivel oral, genital, anal, la femeile active sexual;
- Întărirea adoptării de urgență a programelor de vaccinare profilactică HPV dinaintea începerii vieții sexuale, atât la băieți, cât și la fete;
- Instituirea disciplinei de educație sexuală încă din clasele gimnaziale, cu explicarea importanței contracepției și metodele de prevenție asupra tuturor BTS;
- Implementarea de strategii noi de management pentru screeningul precoce al infecției HPV, atât pentru cele genitale, dar și pentru cele orale, care sunt inexistente la ora actuală (nu există screening pentru carcinomul scuamos oro-faringian HPV+);
- Informarea populației asupra practicilor sexuale periculoase, care predispun la transmiterea cu ușurință a infecției HPV;
- Oferirea suportului psihologic pacienților cu infecții HPV și limitarea stigmei asupra acestora

5. MATERIAL ȘI METODĂ

Lucrarea de față reprezintă un **studiu epidemiologic prospectiv observațional** realizat în perioada martie 2017 – septembrie 2019 în cadrul Spitalului Clinic CF 2 București, în colaborare cu secția de ginecologie de la Spitalul Clinic “Nicolae Malaxa” și secția de otorinolaringologie (ORL) a Spitalului Clinic Colțea București. Acesta a inclus un lot de 208 paciente, investigate atât în serviciul de ORL, cât și în cel de ginecologie, cu scopul identificării pacientelor cu infecție HPV genitală, orală sau oro-genitală.

Cercetarea, includerea, urmărirea, analiza și centralizarea datelor au fost precedate de acordul Comisiilor Locale de Etică din cadrul spitalelor enunțate anterior.

Pacientele au fost informate despre modul de desfășurare, beneficiile și scopurile acestui studiu.

Fiecare pacientă a fost inclusă în acest studiu după acordul și obținerea consimțământului informat în prealabil.

Informațiile din acest studiu vor rămâne confidențiale și nu vor aduce nici un prejudiciu niciunei paciente incluse în el, respectându-se regulile de GDPR.

Criterii de includere validate pentru studiu au presupus: femei active sexual cu vârsta între 18-46 ani care au fost de acord să se supună unui examen ginecologic și ORL în vederea identificării unor leziuni genitale și / sau orale sugestive clinic pentru infecție HPV, urmate apoi de test Papanicolaou, genotipare ADN-HPV pozitivă pentru HPV, tulpini HR / LR sau HR+LR din secreții cervicale / orale.

Criterii de excludere validate pentru studiu au presupus: paciente care nu sunt de acord cu consimțământul informat, necooperante, sarcina, paciente tratate medical / chirurgical pentru leziuni HPV induse genital / oral.

Centralizarea informațiilor s-a efectuat în două etape:

1. În prima etapă fiecare pacientă a completat un chestionar (Anexa 1) care a cuprins întrebări legate de vârstă, etnie, mediu de proveniență, studii, nivel economic, status marital, nașteri / avorturi, vârsta de debut a vieții sexuale, numărul de parteneri sexuali, numărul de contacte sexuale protejate / neprotejate și felul acestora (oral / anal / vaginal).
2. A doua etapă a constat în obținerea de date medicale obiective prin examen clinic ginecologic și ORL, testare Papanicolaou, genotipare ADN-HPV din secreții orale

/ genitale, colposcopie, confirmare infecție HPV prin examen biopsic la pacientele cu leziuni sugestive pentru displazie cervicală / orală.

5.1. Protocol de studiu:

Prezentul studiu a fost realizat cu ajutorul experienței dobândite ca medic specialist și primar ORL în cadrul Spitalului Clinic CF 2 București, în colaborare cu secția de ginecologie de la Spitalul Clinic “Nicolae Malaxa” și secția ORL a Spitalului Clinic Colțea București, alături de studiul literaturii de specialitate atât în domeniul ORL, cât și în cel de ginecologie, infecția oro-genitală determinată de HPV legând aceste două specialități.

Etapele protocolului de studiu au fost următoarele:

- Selectarea pacientelor care s-au prezentat la Spitalul Clinic Nicolae Malaxa și Spitalul CF 2 din București, secția Ginecologie pentru stabilirea unui diagnostic clinic prezumptiv; fiind un studiu epidemiologic, criteriul inițial de selecție a fost reprezentat de sexul feminin;
- Consultarea literaturii de specialitate și conceperea planului de studiu;
- Conceperea și redactarea chestionarului adresat pacientelor incluse în studiu;
- Procurarea testelor de diagnostic;
- Informarea pacientelor asupra modului de desfășurare al studiului, scopului și obiectivelor acestuia, alături de asigurarea cu privire la confidențialitatea datelor colectate;
- Obținerea consimțământului de participare la studiu, urmat de completarea chestionarelor la includerea în studiu și colectarea lor (de către investigator);
- Efectuarea examenului clinic ORL, prelevarea, testarea, prelucrarea probelor biologice (conform protocoalelor de lucru);
- Elaborarea și completarea buletinelor de analize medicale pentru fiecare participantă, cu înmânarea personală a documentelor medicale;
- Acordarea de consultanță, consiliere medicală specializată pentru pacientele care au prezentat rezultate pozitive pentru infecțiile HPV;
- Centralizarea și prelucrarea informațiilor din chestionare și a testelor de laborator cu ajutorul programelor Microsoft Word, Microsoft Excel și IBM SPSS Statistics 20 (programul care a fost folosit pentru analiza statistică a datelor obținute)
- Elaborarea lucrărilor științifice și a tezei de doctorat;

5.2. Colectarea datelor

5.2.1. Chestionarul de investigare utilizat în studiu

După informarea și obținerea consimțământului de participare în studiu, fiecare participantă a completat un chestionar ce a cuprins o serie de întrebări. Acesta a fost realizat astfel încât să aibă o adresabilitate largă, fiind formulat într-un limbaj accesibil, cu întrebări concise, pacientele având fie de bifat câte una dintre variantele de răspuns, fie de completat variabile numerice.

Fiecare pacientă inclusă în studiu a completat chestionarul la vizita de înrolare. Ulterior, fiecare pacientă a primit informații referitoare la infecția determinată de virusul HPV, factorii de risc asociați acesteia, căile de transmitere, perioada de incubație, semnele clinice, evoluția naturală a bolii, complicațiile infecțiilor netratate, testele de laborator utilizate, tratamentul infecțiilor și complicațiilor acestora existente la ora actuală, importanța screeningului infecției HPV, metodelor profilactice împotriva infecției HPV, educația precoce a copiilor cu privire la riscurile acesteia. Chestionarul utilizat în efectuarea studiului se găsește detaliat în **Anexa 1**.

5.2.2. Efectuarea examenelor clinice în cadrul specializărilor ORL și Ginecologie

Toate pacientele care s-au adresat serviciului Ginecologie (Spitalul Clinic “Nicolae Malaxa” și CF 2) au beneficiat de examen clinic ginecologic și ORL.

Menționez că acest studiu a fost realizat cu ajutorul comunicării și colaborării interdisciplinare intense, pacientele fiind consultate, investigate și tratate la cele mai înalte standarde.

Leziunile genitale și orale descoperite la examenul clinic au fost biopsiate sau excizate și trimise la examenul histopatologic și la analiza de detecție ADN – HPV și pentru identificare a genotipului HPV. De asemenea, s-a efectuat raclajul mucoasei bucale, faringiene și laringiene, iar materialul recoltat a fost trimis ulterior analizei de detecție ADN – HPV și identificare a genotipului HPV.

5.2.3. Examen Babeș Papanicolaou, detectarea ADN – HPV și identificarea genotipului HPV

Toate pacientele participante la studiu au beneficiat de examen citologic Babeș Papanicolaou în mediu lichid. De asemenea, s-a efectuat analiza de detectare ADN – HPV și identificarea extinsă a genotipului HPV. Leziunile din regiunea ano-genitală au fost excizate sau biopsiate și trimise la examen histopatologic, cu analiza de detectare consecutivă a ADN-ului HPV și identificare a genomului acestora.

5.3. Analiza statistică a datelor

Datele colectate au inclus variabile calitative (variabilele care exprimă caracteristici, însușiri) și cantitative (variabilele care pot fi exprimate numeric).

Dacă femeile care prezentau tulpini HPV la nivel genital au prezentat și tulpini la nivel oral, ele au constituit lotul femeilor cu infecție oro-genitală. Prezența aceluiași tulpini HPV atât la nivel genital, cât și la nivel oral a fost definită ca **infecție concordantă**. Prezența tulpinilor diferite la nivel genital și la nivel oral a fost definită ca **infecție duală**.

S-a studiat, de asemenea, riscul de apariție al infecției HPV în funcție de caracteristicile personale ale respondentelor, utilizând OR (odds ratio – raportul cotelor).

Datele au fost colectate cu ajutorul programului Microsoft Office Excel, iar, mai apoi, aceste date au fost recodificate în format SPSS. Analiza statistică a datelor s-a realizat cu ajutorul programului SPSS 23.0.

5.4. Aspecte etice

Abordarea subiectului infecției HPV ca BTS și consecințele acesteia impune medicului diplomatie și discreție atunci când relaționează cu o pacientă. Astfel, din partea investigatorului a fost necesară o tactică în consecință, în special pentru abordarea detaliilor din viața intimă a acestora, pentru a putea realiza respectivul studiu.

Studiul prezent a respectat principiile de etică medicală prin următoarele atribute:

- Toate pacientele au fost informate cu privire la obiectul și scopul acestui studiu;
- Toate pacientele au fost asigurate de confidențialitatea actului medical, a datelor din chestionar și a rezultatelor de laborator;
- Toate pacientele au consimțit asupra prelucrării datelor și utilizarea acestora statistic;
- Toate pacientele au beneficiat de consult interdisciplinar ORL și ginecologic, au fost investigate și tratate pentru afecțiunile din consecință;

6. REZULTATE

6.1. Descrierea caracteristicilor socio-demografice

Vârsta medie a femeilor care prezintă infecție cu HPV ($30,15 \pm 6,42$) este semnificativ mai mare ($p=0,037$) față de cea a femeilor fără infecție HPV ($28,26 \pm 6,45$). Riscul de apariție a infecției cu HPV la femeile cu vârste cuprinse între 25-34 ani este de 3,45 ori mai mare față de al celor cu vârste 18-24 ani (grupă de vârstă de referință) ($p=0,001$), iar al femeilor de 35-44 ani este de 2,95 ori mai mare comparativ cu aceeași categorie de vârstă ($p=0,008$). Riscul de apariție a infecției cu HPV este semnificativ statistic mai mic la femeile cu studii postliceale ($p=0,016$) și la cele cu studii superioare și postuniversitare ($p=0,027$) comparativ cu cele care au studii sub medie (populație de referință). În comparație cu femeile care nu au nici un avort în antecedente, cele care declară că au avut un avort au avut un risc de 3,89 ori mai mare ($p=0,002$) de a face infecție HPV, iar cele cu două avorturi de 5,35 ori mai mare ($p=0,032$).

În comparație cu acestea, femeile care declară că au avut un avort au avut un risc de 3,89 ori mai mare ($p=0,002$) de a face infecție HPV, iar cele cu două avorturi de 5,35 ori mai mare ($p=0,032$). Femeile care fumează între 11 și 20 țigări zilnic au un risc de infecție HPV de 3,14 ori mai mare comparativ cu cele care nu au fumat niciodată ($p=0,006$).

6.2. Identificarea comportamentelor participantelor la studiu

Riscul de apariție a infecției HPV este de 25 ori mai mare la femeile care s-au vaccinat incomplet anti-HPV ($OR=25,00$; $95\%CI = (1,05 - 596,04)$; $p=0,046$) față de riscul de apariție la femeile care au fost vaccinate conform schemei complete de vaccinare anti-HPV. Riscul de apariție a infecției HPV la femeile care nu s-au vaccinat anti-HPV este de 112,39 ori mai mare ($OR=112,39$; $95\%CI = (6,73 - 1875,56)$; $p=0,001$) față de riscul de apariție la femeile care au fost vaccinate conform schemei complete de vaccinare anti-HPV.

Mediana numărului total de parteneri de sex vaginal este semnificativ mai mare la femeile cu infecție HPV (4; min 1 – max 28) față de a celor fără infecție HPV (3; min 1 – max 10) ($p<0,001$). Numărul de parteneri de sex vaginal peste 5 determină un risc de 9,25 ori mai mare de a avea infecție HPV ($95\%CI=3,4-24,8$; $p<0,001$).

79,8% dintre femeile incluse în studiu care au infecție cu HPV declară că practică sexul oral, iar dintre cele fără infecție HPV, 67,8% afirmă acest lucru. Infecția HPV se asociază semnificativ statistic cu practicarea sexului oral ($p=0,049$).

Mediana numărului total de parteneri de sex oral este semnificativ mai mare la femeile cu infecție HPV (2,5; min 1 – max 12) față de a celor fără infecție HPV (2; min 1 – max 5) ($p < 0,001$). Numărul de parteneri de sex vaginal peste 5 determină un risc de 53 ori mai mare de a avea infecție HPV (95%CI=3,0-923,8; $p=0,006$).

21,8% dintre femeile incluse în studiu care au infecție cu HPV declară că practică sexul anal, iar dintre cele fără infecție HPV, 11,4% afirmă acest lucru. Infecția HPV se asociază semnificativ statistic cu practicarea sexului anal ($p=0,049$).

Numărul total de parteneri de sex anal este semnificativ mai mare la femeile cu infecție HPV față de a celor fără infecție HPV ($p=0,042$).

6.3. Identificarea profilului tipajului viral la pacientele cu HPV

42,79% dintre femeile incluse în cercetare nu prezentau infecție HPV. Astfel, dintre cele 208 femei incluse în cercetare, 56,2% au infecție genitală HPV, iar 22,6% au infecție orală HPV. 17,3% dintre participantele la studiu au infecție duală HPV, iar 4,3% au infecție concordantă HPV.

Tulpinile HPV high-risk cel mai frecvent implicate în infecția genitală sunt HPV53 (25,6%), HPV16 (18,8%) și HPV52 (12,8%). Dintre tulpinile HPV low-risk, în infecția genitală sunt implicate mai ales HPV83 (21,4%), HPV61 (18,8%) și HPV62 (14,5%).

În cazul infecției orale, cel mai frecvent implicate tulpini HPV high-risk sunt HPV16 (19,1%), HPV18 (6,4%) și HPV59 (6,4%). Dintre tulpinile HPV low-risk, în infecția orală sunt implicate mai ales HPV83 (34,0%), HPV62 (27,7%) și HPV55 (23,4%).

Covariata semnificativă statistic pentru infecția genitală cu tulpini HPV - HIGH RISK este vârsta, grupele de vârstă 25-34 ani și 35-44 ani se asociază cu infecția genitală HPV, comparativ cu grupa de vârstă 18-24 ani, luată ca referință (OR=2,58; 95%CI=1,3-5,1; $p=0,007$; respectiv OR=3,01; 95%CI=1,3 -6,7; $p=0,007$). De asemenea, prezența acesteia se asociază negativ cu nivelul superior de studii (OR=0,11; 95%CI=0,1-0,5; $p=0,006$).

Femeile care au avut de-a lungul vieții peste 5 parteneri sexuali au un risc de 3,81 ori mai mare de a avea infecție genitală HPV cu tulpini HIGH RISK (OR=3,81; 95%CI = 1,7 – 8,4; $p < 0,001$).

Femeile care au început să practice sexul vaginal după 18 ani au un risc de 0,50 ori mai mic să dezvolte infecție genitală HPV cu tulpini HIGH RISK (OR=0,50; 95%CI=0,3-0,9; $p=0,026$). Femeile care au avut mai mult de 5 parteneri de sex vaginal de-a lungul vieții

au un risc de 3,42 ori mai mare de a dezvolta infecție genitală HPV cu tulpini HIGH RISK (OR=3,42; 95%CI = 1,6-7,5; p=0,002).

Femeile care au avut de-a lungul vieții peste 5 parteneri sexuali au un risc de 23,01 ori mai mare de a avea infecție genitală HPV cu tulpini LOW RISK (OR=23,01; 95%CI = 8,4 – 62,6; p<0,001). Femeile care au avut mai mult de 5 parteneri de sex vaginal de-a lungul vieții au un risc de 16,54 ori mai mare de a dezvolta infecție genitală HPV cu tulpini LOW RISK (OR=16,54; 95%CI = 6,2-43,8; p<0,001).

Riscul de apariție a infecției genitale HPV cu tulpini LOW RISK este de 2,5 ori mai mare la femeile care declară că practică sexul oral față de cele care nu practică această formă de sex (OR=2,5; 95%CI=1,2-5,1; p=0,011).

Riscul de apariție a infecției genitale HPV cu tulpini LOW RISK este de 2,83 ori mai mare la femeile care declară că practică sexul anal față de cele care nu practică această formă de sex (OR=2,83; 95%CI=1,4-5,9; p=0,006).

Femeile care au avut de-a lungul vieții peste 5 parteneri sexuali au un risc de 8,37 ori mai mare de a avea infecție orală HPV cu tulpini HIGH RISK (OR=8,37; 95%CI = 1,1 – 68,8; p=0,049). Femeile care au avut mai mult de 5 parteneri de sex vaginal de-a lungul vieții au un risc de 10,9 ori mai mare de a dezvolta infecție orală HPV cu tulpini HIGH RISK (OR=10,9; 95%CI = 1,3 -92,1; p=0,028).

Respondentele care declară că practică sexul oral cu o frecvență bisăptămânală au un risc de apariție a infecției orale HPV cu tulpini HIGH RISK de 3,57 ori mai mare comparativ cu cele care practică sexul oral cu o frecvență mai mică (OR=3,57; 95%CI=1,1 – 11,8; p=0,037). Riscul de apariție a infecției orale HPV cu tulpini HIGH RISK este de 7,81 ori mai mare la femeile care declară că practică sexul anal față de cele care nu practică această formă de sex (OR=7,81; 95%CI=2,7-22,7; p<0,001).

Femeile care au avut mai mult de 5 parteneri de sex vaginal de-a lungul vieții au un risc de 5,43 ori mai mare de a dezvolta infecție orală HPV cu tulpini LOW RISK (OR=5,43; 95%CI = 2,1 -14,4; p=0,001), iar cele care au avut peste 5 parteneri de sex oral au un risc de 33,22 ori mai mare (OR=33,22;95%CI=6,4-173,2; p<0,001). Riscul de apariție a infecției orale HPV cu tulpini LOW RISK este de 9,07 ori mai mare la femeile care declară că practică sexul oral față de cele care nu practică această formă de sex (OR=9,07; 95%CI=2,1-38,9; p=0,003). Riscul de apariție a infecției orale HPV cu tulpini LOW RISK este de 4,27 ori mai mare la femeile care declară că practică sexul anal față de cele care nu practică această formă de sex (OR=4,27; 95%CI=1,9-9,3; p<0,001) (Tabel 6.1).

Tabel 6.1. Analiza bivariată a prevalenței infecției HPV orale cu tulpini HIGH RISK și LOW RISK în funcție de comportamentul sexual al respondentelor

Covariata	Infecție orală HPV cu tulpini HIGH RISK (N=16)			Infecție orală HPV cu tulpini LOW RISK (N=43)		
	N (%)	OR (95% CI)	p value	N (%)	OR (95% CI)	p value
Orientare sexuală						
Heterosexual	16 (8,0)	1 (referință)	-	41 (20,4)	1 (referință)	-
Homosexual	0 (0,0)	0,00	0,999	0 (0,0)	0,00	0,999
Bisexual	0 (0,0)	0,00	0,999	2 (66,7)	7,81 (0,7 – 88,2)	0,097
Parteneri sexuali (total)						
0	0 (0,0)	0,0	0,999	0 (0,0)	0,0	0,0
1	1 (1,8)	1 (referință)	-	5 (8,9)	1 (referință)	-
2 – 5	8 (8,7)	5,24 (0,6 – 43,1)	0,123	15 (16,3)	1,99 (0,7 – 5,8)	0,209
>5	7 (13,2)	8,37 (1,1 – 68,8)	0,049	22 (41,5)	7,24 (2,5 – 21,1)	<0,001
Parteneri sexuali (ultimul an)						
0	0 (0,0)	0,0	0,999	0 (0,0)	0,0	0,0
1	11 (6,4)	1 (referință)	-	29 (16,9)	1 (referință)	-
2 – 5	3 (12,5)	2,09 (0,5 – 8,1)	0,286	11 (45,8)	4,17 (1,7 – 10,2)	0,002
>5	0 (0,0)	0,00	0,999	0 (0,0)	0,00	0,999
Sex vaginal						
Nu	0 (0,0)	1 (referință)	-	0 (0,0)	1 (referință)	-
Da	16 (7,8)	0,00	0,999	43 (20,9)	0,00	0,999
Debut sex vaginal						
<18 ani	3 (4,8)	1 (referință)	-	17 (27,4)	1 (referință)	-
>18 ani	13 (9,4)	2,03 (0,6 – 7,4)	0,283	26 (18,7)	0,61 (0,3 – 1,2)	0,166
Parteneri sex vaginal (total)						
0	0 (0,0)	0,00	0,999	0 (0,0)	0,00	0,999
1	1 (1,5)	1 (referință)	-	7 (10,8)	1 (referință)	-
2 – 5	7 (8,6)	6,05 (0,7 – 50,5)	0,096	15 (18,5)	1,88 (0,7 – 4,9)	0,198
>5	7 (14,6)	10,9 (1,3 – 92,1)	0,028	19 (39,6)	5,43 (2,1 – 14,4)	0,001
Parteneri sex vaginal (ultimul an)						
0	1 (20,0)	1 (referință)	-	1 (20,0)	1 (referință)	-
1	12 (7,2)	0,31 (0,1 – 3,1)	0,314	31 (18,7)	0,92 (0,1 – 8,5)	0,940
2 – 5	3 (12,0)	0,55 (0,1 – 6,6)	0,635	11 (44,0)	3,14 (0,3 – 32,3)	0,335
>5	0 (0,0)	0,00	0,999	0 (0,0)	0,00	0,999
Frecvență sex vaginal						
<2 ori/săptămână	5 (7,1)	1 (referință)	-	11 (15,7)	1 (referință)	-
2 ori/săptămână	3 (5,5)	0,75 (0,2 – 3,3)	0,703	11 (20,0)	1,34 (0,5 – 3,4)	0,533
>2 ori/săptămână	6 (8,3)	1,18 (0,3 – 4,1)	0,791	19 (26,4)	1,92 (0,8 – 4,4)	0,123
Sex oral						
Nu	0 (0,0)	1 (referință)	-	2 (3,8)	1 (referință)	-
Da	16(10,4)	0,0	0,997	41 (26,6)	9,07 (2,1 – 38,9)	0,003
Debut sex oral						
<18 ani	0 (0,0)	1 (referință)	-	6 (24,0)	1 (referință)	-
>18 ani	16(13,2)	0,0	0,998	33 (27,3)	1,19 (0,4 – 3,2)	0,737
Parteneri sex oral (total)						
0	0 (0,0)	1 (referință)	-	2 (4,2)	1 (referință)	-
1	2 (3,9)	0,0	0,998	8 (15,7)	4,28 (0,9 – 21,3)	0,076
2 – 5	8 (10,8)	0,0	0,997	17 (23,0)	6,86 (1,5 – 31,2)	0,013
>5	4 (18,2)	0,0	0,997	13 (59,1)	33,22 (6,4 – 173,2)	<0,001

Parteneri sex oral (ultimul an)						
0	2 (8,3)	1 (referință)	-	2 (8,3)	1 (referință)	-
1	12 (9,7)	1,18 (0,2 – 5,6)	0,837	27 (21,8)	3,06 (0,7 – 13,8)	0,146
2 – 5	1 (5,0)	0,58 (0,1 – 6,9)	0,665	11 (55,0)	13,44 (2,5 – 73,2)	0,003
>5	0 (0,0)	-	-	0 (0,0)	-	-
Frecvență sex oral						
<2 ori/săptămână	9 (6,9)	1 (referință)	-	32 (24,4)	1 (referință)	-
2 ori/săptămână	5 (20,8)	3,57 (1,1 – 11,8)	0,037	7 (29,2)	1,27 (0,5 – 3,3)	0,623
>2 ori/săptămână	0 (0,0)	-	-	0 (0,0)	-	-
Sex anal						
Nu	7 (4,1)	1 (referință)	-	27 (15,8)	1 (referință)	-
Da	9 (25,0)	7,81 (2,7 – 22,7)	<0,001	16 (44,4)	4,27 (1,9 – 9,3)	<0,001

Infecția oro-genitală duală HPV se asociază semnificativ cu numărul total al partenerilor sexuali. Femeile care au avut mai mult de 5 parteneri sexuali de-a lungul vieții au un risc de 1,15 ori mai mare de a dezvolta infecție orogenitală duală cu HPV (OR=1,15; 95%CI = 1,1-1,4; p<0,001).

Femeile care au început să practice sexul vaginal după 18 ani au un risc de 3,39 ori mai mare să dezvolte infecție oro genitală duală HPV (OR=3,39; 95%CI=1,2-4,9; p=0,021). Femeile care au avut mai mult de 5 parteneri de sex vaginal de-a lungul vieții au un risc de 1,55 ori mai mare de a dezvolta infecție orogenitală duală HPV (OR=1,55; 95%CI = 1,1-4,3; p<0,001).

Riscul de apariție a infecției orogenitale duale HPV este de 1,14 ori mai mare la femeile care declară că practică sexul oral față de cele care nu practică această formă de sex (OR=1,14; 95%CI=1,1-1,6; p=0,009). Infecția orogenitală duală HPV se asociază semnificativ cu numărul partenerilor de sex oral de-a lungul vieții. Femeile care au avut între 2 și 5 parteneri de sex oral au un risc de 2,32 ori mai mare de a dezvolta infecție orogenitală duală HPV (OR=2,32; 95%CI = 1,4-9,5; p=0,043), iar cele care au avut peste 5 parteneri de sex oral au un risc de 3,6 ori mai mare comparativ cu cele care nu au avut nici un partener de sex oral (OR=3,60;95%CI=1,7-5,4; p<0,001).

Infecția oro-genitală concordantă HPV se asociază semnificativ cu practicarea sexului anal. Femeile care declară că practică sexul anal au un risc de 2,10 ori mai mare de a dezvolta infecție orogenitală concordantă HPV (OR=2,10; 95%CI = 1,7-3,7; p=0,001).

6.4. Analiza profilului histopatologic la femeile cu infecție HPV

Dintre cele 208 participante la studiu, 86,06% aveau frotiu negativ (NILM), iar 13,94% prezentau diverse anomalii citologice.

Dintre femeile cu frotiu negativ, 6,02% prezentau genital tulpina HPV16. Tulpina

HPV16 era prezentă la 7,14% dintre femeile cu grad ASCUS, la 62,5% dintre cele cu ASCH și la toate femeile care prezentau grade de anomalii celulare LSIL și HSIL.

Dintre femeile cu frotiu negativ, 5,02% prezentau genital tulpina HPV18. Tulpina HPV18 era prezentă la 14,29% dintre femeile cu grad ASCUS de anomalii ale celulelor epiteliale și la 25,0% dintre cele cu ASCH. La niciuna dintre femeile care prezentau grade de anomalii celulare LSIL și HSIL nu a fost decelată genital tulpina HPV18 .

7. DISCUȚII

Virusul Papilloma Uman (HPV) este cel mai frecvent agent etiologic implicat în infecțiile cu transmitere sexuală, cu o estimare de probabilitate a infecției din timpul vieții, de peste 80% la femei și 90% la bărbați [61]. Cele mai multe femei active sexual vor fi infectate cu HPV la un anumit moment din viața lor, dar pentru majoritatea dintre acestea infecția va rămâne asimptomatică, iar sistemul lor imunitar va avea capacitatea de a epura infecția din corp.

Programele de vaccinare în masă a populației încep să arate rezultate bune, scăzând incidența cancerelor la femeile tinere, dar la începutul campaniilor, acestea au întâmpinat multiple provocări precum specificitatea vaccinului de a fi aplicat înaintea expunerii, problematica subiectului delicat prin abordarea grupului țintă de fete în perioada pubertară, programul de administrare în 3 doze și asigurarea mesajului de prevenție suplimentară împotriva celorlalte boli cu transmitere sexuală [62]. Deși beneficiile vaccinării împotriva HPV sunt certe, în România nu există un program curent, iar populația țintă nu primește vaccin. Acest fapt se datorează eșuării unui program ce a avut loc între anii 2008-2010, când doar 2,5% din familiile din grupul țintă au fost de acord cu imunizarea.

Studiul desfășurat a inclus doar femei care au fost investigate atât în serviciul de ginecologie, cât și în cel de otorinolaringologie. Așa cum am expus, rezultatele studiului pe cele 208 paciente au arătat că vârsta medie a femeilor care prezintă infecție HPV este semnificativ mai mare față de cea a femeilor care nu prezintă infecție ($30,15 \pm 6,42$ ani, față de $28,26 \pm 6,45$ ani, $p=0.037$). Studiul mai arată de asemenea că grupa de vârstă între 25-34 ani prezintă un risc de infecție HPV de 3,45 ($p=0,001$) de ori mai mare decât grupa de vârstă între 18-24 ani (grupa de referință), iar riscul pentru grupa de vârstă între 35-44 ani prezintă un risc de 2,95 ($p=0,008$) de ori mai mare decât grupa de referință. Similar, Gravitt P. și colaboratorii au arătat că prevalența infecției HPV prezintă o distribuție bimodală ce variază cu vârstele femeilor, astfel încât prevalența este crescută la femeile tinere în jurul vârstei de debut sexual, urmând să scadă în perioada 35-40 ani, apoi să crească din nou între 40-54 ani, și în final să scadă la femeile cu vârste cuprinse între 55-60 ani.

În ceea ce privește vârsta mediană pentru debutul activității sexuale pe cale vaginală, aceasta a fost de 18 ani, atât pentru femeile cu infecție HPV, cât și pentru cele fără infecție HPV, cu vârsta minimă de 14 ani pentru cele HPV+ și de 16 ani pentru cele HPV-. Potrivit D'Souza G. și colaboratorilor, vârsta mediană de debut a activității sexuale este tot de 18 ani,

dar pentru grupul de vârstă de 60-69 de ani cu >5 parteneri sexuali (39,4%) și care practică sexul oral (72,7%), spre deosebire de grupul de vârstă de 45-59 ani și 30-44 ani care au rate semnificativ mai mari pentru practicarea acestui comportament (84.8% vs. 90.3%), cu >5 parteneri de viață sexuală (25.5% vs. 28.5%) [63].

Rezultatele studiului arată că incidența infecției HPV la femeile fumătoare în prezent (42%), este de 2,23 de ori mai mare față de cele care nu au fumat niciodată ($p=0,014$), iar riscul dintre femeile care fumează între 11-20 țigări pe zi față de cele care nu fumat niciodată, este de 3,14 ori mai mare ($p=0,006$).

În ceea ce privește metodele contraceptive, rezultatele arată că incidența infecției HPV este mai mare la utilizatoarele de COC și DIU comparativ cu femeile care utilizează prezervativul, cu un risc de 1,57, respectiv 1,83. De asemenea, incidența infecției HPV este de 0,73 de ori mai scăzută la femeile care utilizează metode contraceptive de mai puțin de un an. Louvanto K. a arătat că dintre femeile care au inițiat utilizarea de COC înainte de vârsta de 20 de ani prezentau un risc mai mare pentru infecția HPV tip 7 și 9 față de cele care au inițiat utilizarea acestora după vârsta de 20 ani, respectiv de 1,13 [64].

Rezultatele studiului arată că incidența infecției HPV este de 25 de ori mai mare la femeile care s-au vaccinat HPV incomplet ($p=0,046$) și de 112,39 de ori mai mare la femeile care nu s-au vaccinat ($p=0,001$), față de cele vaccinate. Din păcate, nu s-a putut determina în parte tipul de vaccin administrat, bivalent sau tetravalent.

În rândul populației generale, infecția HPV 16 orală are o incidență de 0.6-0.8%. Printre factorii de risc pentru infecția recentă menționăm fumatul activ, infecția HIV, sexul oral recent, contactul oro-anal și sărutul cu gura deschisă. Autoinocularea genito-anală a fost notată ca fiind factor de risc incidental în infecția adulților tineri. Incidența naturală arată că există o incidență anuală de infecție orală cu HPV de 4.4-6.8% la indivizii sănătoși, atunci când colectarea se face prin lavaj oral și de 12,3% când detectarea se realizează atât prin lavaj, cât și prin exudat oro-faringian [65]. Majoritatea studiilor arată că factori de risc puternici pentru infecție prevalentă cu HPV sunt reprezentați de comportamentele sexuale, precum: numărul mare de parteneri sexuali orali din toată viața dar și recent, contactul oro-anal, numărul de parteneri pentru sex vaginal, precum și numărul total al tuturor partenerilor sexuali. Infecția orală HPV a fost asociată cu expunerea sexuală mare, incluzând și istoricul de condiloame ano-genitale și seropozitivitatea HSV-2 (virusul varicelo-zosterian). Deși prevalența infecției orale cu HPV este aparent mai mare la bărbați decât la femei, 10,1% comparativ cu 3,6%, nu trebuie minimizată importanța screeningului nici la femei, întrucât acest fapt duce doar la ratarea unui diagnostic precoce pentru un posibil cancer orofaringian.

Infecția HPV orală este precursorul unui cancer orofaringian, iar experiența de peste 30 ani cu legătura dintre infecția genitală HPV și cancerul de col uterin servește ca o paradigmă pentru studierea și înțelegerea cancerului orofaringian. La momentul actual, cancerul orofaringial scuamos HPV pozitiv (COFS-HPV+) reprezintă o entitate patologică distinctă față de cancerul orofaringian scuamos HPV negativ. Acest lucru se remarcă și din factorii de risc diferiți, COFS-HPV16+ fiind asociat cu un număr crescut de parteneri sexuali ($p < 0,001$ pentru sex vaginal și $p = 0,004$ pentru sex oral), spre deosebire de COFS-HPV16-, în care factorii de risc reprezintă fumatul și consumul de alcool. Raportat, HPV16 a fost determinat prin metode gold-standard, în 72% din tumorile COFS, iar analiza restrânsă pe cazurile COFS-HPV16 a fost susținută de asocierea cu comportamentele sexuale [66].

Studiul actual arată că 79,8% dintre femeile cu infecție HPV practică sexul oral, infecția HPV asociindu-se semnificativ statistic cu practicarea sexului oral ($p = 0,049$). Mai mult decât atât, mediana numărului total de parteneri de sex oral este semnificativ mai mare la femeile cu infecție HPV (2,5) față de cele fără infecție HPV (2), cu un p semnificativ statistic $p < 0,001$. În studiul nostru infecția orală HPV nu s-a asociat semnificativ statistic cu orientarea sexuală declarată, cu practicarea sexului vaginal, cu vârsta de debut a sexului vaginal, cu vârsta de debut a sexului oral, cu frecvența sexului oral, dar s-a asociat semnificativ cu numărul total al partenerilor sexuali: femeile care au avut mai mult de 5 parteneri de sex oral de-a lungul vieții au un risc de 6,88 mai mare de a dezvolta infecție orală cu HPV $p < 0,001$, dar și cu mai mult de 5 parteneri de sex vaginal de-a lungul vieții, cu risc pentru infecție orală HPV de 5,54 de ori $p < 0,001$. O altă asociere semnificativă este numărul partenerilor sexuali din ultimul an, cele care au avut între 2 și 5 parteneri având un risc de 4,38 de ori mai mare pentru infecția orală cu HPV $p = 0,001$.

Rezultatele studiului arată că 21,63% dintre femei prezintă infecție oro-genitală, 34,62% prezintă infecție genitală, fără infecție orală, iar 0,96% prezintă infecție orală fără infecție genitală detectată la momentul respectiv. Mai mult decât atât, 56,2% prezintă infecție genitală HPV, 22,6% au infecție orală HPV, 17,3% având infecție duală HPV, iar 4,3% infecție concordantă HPV.

Concordanța variază mult în funcție de grupurile de vârstă, astfel că aceasta prezintă un vârf de incidență între 18-24 de ani, unde concordanța orală peste infecția vaginală este de 87% și 45% concordanță în grupul de vârstă 45-49 de ani. În contrast, majoritatea infecțiilor cervicale nu sunt însoțite de infecții orale cu același serotip, astfel că, doar 3%

dintre infecțiile cervicale sunt însoțite de o infecție orală concordantă, rezultatul fiind similar cu cel descris în studiul nostru [67].

În ceea ce privește dualitatea infecției rezultatele studiului nostru arată că se asociază semnificativ cu numărul total al partenerilor sexuali, femeile care au avut mai mult de 5 parteneri sexuali de-a lungul vieții având un risc de 1,15 ori mai mare pentru infecție și un risc de 1,18 ori mai mare pentru cele care au avut în ultimul an între 2 și 5 parteneri sexuali. Riscul pentru infecție duală oro-genitală este de 1,14 ori dacă acestea practică sexul oral, iar pentru cele care au avut peste 5 parteneri de sex dual, de 3,6 ori. Studiul lui Kedarisetty și colab. a arătat că prevalența infecției duale la femeile din SUA este de 3%, iar cele care aveau infecție orală HPV aveau o prevalență pentru infecție duală de 75,8%, fiind în contrast cu prevalența pentru infecția genitală duală, de 6,8% [8].

Raportăm rezultate importante cu privire la infecțiile genitale HPV cu tulpini HR asociate comportamentelor sexuale ale femeilor. Astfel, numărul partenerilor sexuali de-a lungul vieții crește riscul de infecție HPV HR de 3,81 ori, debutul activității sexuale sub 18 ani crește riscul de 0,5 ori, iar numărul de parteneri de sex vaginal mai mare de 5 crește riscul de 3,42 ori. Similar, pentru infecțiile orale cu HPV HR, riscul este 11,55 de ori mai mare pentru femeile cu mai mult de 5 parteneri de sex oral, iar cele care au avut între 2 și 5 parteneri de sex oral în ultimul an au un risc de 3,89 de ori mai mare pentru infecție orală HPV HR.

Cea mai frecvent întâlnită tulpină HPV din infecțiile genitale a fost HPV 53 (25,6%), urmată de HPV 16 (18,8%), HPV52 (12,8%). Acest lucru este destul de neobișnuit având în vedere că majoritatea studiilor citează HPV 16 ca fiind cea mai frecventă tulpină. Totuși, există studii cu rezultate concordante cu ale noastre, precum cel al lui Meloni A. și colab., care au descoperit în cohorta de 650 de paciente că HPV 53 a fost al doilea cel mai frecvent întâlnit serotip (15,7%), primul fiind HPV 52 (23,4%) [68]. Una dintre explicațiile subestimării acestui serotip ar putea fi atribuită lipsei de sensibilitate ale metodelor de testare, în special cele în care primerii GP05+@ / GP06+ au fost folosiți pentru detectarea probelor pozitive HPV, pe când combinația amplificării cu hibridizarea probelor par a spori detecția acestui [69]. Studiul nostru este în concordanță cu cel al lui Kedarisetty, raportând că cele mai frecvente infecții HPV cu tulpini de risc înalt au fost HPV 53 (12,5%) și HPV 16 (9%) [8].

În cazul infecției orale, cele mai frecvent implicate tulpini HPV-HR sunt HPV 16 (19,1%), HPV 18 (6,4%), HPV 52 (12,8%). Studiile afirmă că populația adultă sănătoasă prezintă o prevalență pentru HPV de orice tip în cavitatea orală, de 2-8%, HPV 16 fiind cea

mai frecvent întâlnită tulpină de la acest nivel [70]. Syrjanen și colab. au afirmat că studiul lor a găsit ca fiind cele mai prevalente tulpini, HPV 16 și HPV 18, iar HPV 6 și HPV 11 au fost de asemenea evidențiate în câteva cazuri, dar mult mai puține decât precedentele [71], iar Zhao. D. și colab. au raportat o supraviețuire și un prognostic mult mai bun la persoanele diagnosticate cu COFS HPV+, acesta fiind factor de prognostic independent, chiar după ajustarea factorului de risc precum fumatul [72].

8. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

8.1. Concluzii generale

Datele obținute experimental în studiul prezentat în această teză de doctorat duc la următoarele concluzii cu privire la prevalența infecției HPV din rândul populației generale feminine și a comportamentelor sexuale asociate acesteia:

1. *Unul dintre punctele forte ale acestui studiu a fost reprezentat de colaborarea interdisciplinară intensă, care a contribuit la obiectivarea penetranței infecției HPV în populația generală feminină și conștientizarea impactului real asupra acesteia;*
2. *În momentele de consultare cu literatura de specialitate privind asocierea infecțiilor HPV cu comportamentele sexuale am constatat că există un număr limitat de studii epidemiologice, posibil din cauza subiectului sensibil de abordat. Realizarea acestui studiu atrage în consecință reale contribuții științifice pe această temă, dar nu numai.*
3. *Este nevoie urgentă pentru crearea și implementarea programelor de vaccinare în masă, atât a fetițelor, cât și a băieților. Vaccinarea trebuie să înceapă înainte de începerea activității sexuale, ideal în perioada prepubertară și pubertară.*
4. *Educația populației trebuie să fie pusă la loc de seamă, aceasta începând cu medicii de familie și specialiști care au capacitatea de a oferi informații valoroase și reale despre vaccinare, putând influența pozitiv atitudinea părinților, determinându-i pe aceștia să conștientizeze importanța prevenției începând cu vârstele fragede. Datele obținute prin acest studiu subliniază importanța dezvoltării unei strategii elaborate de ministerul sănătății care să vizeze lupta pe mai multe fronturi, precum: abordarea profesorilor pentru educația sexuală încă din clasele gimnaziale, cu informarea despre posibilitățile de vaccinare HPV, dar și despre prevenția împotriva BTS, implicarea mass-mediei în colaborare cu medicii.*
5. *În urma chestionarului oferit spre completare am descoperit că în ciuda subiectului delicat abordat, femeile au fost dispuse să furnizeze informații despre viața lor intimă.*
6. *Problematika infecției HPV implică o serie de efecte cu impact psihologic. Ea nu trebuie să beneficieze doar de o abordare brută cu viza tratamentului acesteia, ci și de o abordare psihologică. Încă din momentul anamnezei, medicul trebuie să prevadă felul în care pune problema, pentru a afla cât mai multe detalii chiar din viața intimă a pacienților. Lotul de studiu a fost reprezentat de un număr destul de mare de paciente,*

iar pe parcursul cooptării acestora am învățat cum să consider mai multe aspecte din viața cotidiană dar și intimă a femeilor.

7. Așa cum reiese din studiul nostru, dar și din cele regăsite în literatură, atitudinea față de anumite practici sexuale este din ce în ce mai deschisă în rândul femeilor și chiar de la vârste din ce în ce mai mici. Acest lucru trebuie să devină un subiect de interes populației deoarece acestea pot fi periculoase, predispunând femeile la riscuri mai mari de a contacta diverse BTS, de a concepe o sarcină nedorită, dar și de a practica contacte sexuale sub influența anumitor substanțe nocive. Cu ocazia acestui studiu am întâlnit în practică multe femei minore care și-au început viața sexuală încă de la vârsta de 13-14 ani, fără să dețină informații despre protejarea împotriva BTS sau despre existența vaccinului împotriva HPV.
8. Screeningurile periodice prin examen Babeș Papanicolaou nu are trebui neglijate. Existența multor localități fără medic și distanța mare față de un centru ce poate efectua acest test sunt o piedică importantă pentru a putea realiza un screening corect. În acest sens, managementul poate fi realizat prin efectuarea unor caravane medicale cu scopul de a efectua examen Babeș Papanicolaou tuturor femeilor aproape de locul în care se află ele.
9. Pe lângă screeningul împotriva cancerului de col uterin, consider că ar trebui implementate programe de screening și împotriva cancerului oro-faringian, acesta fiind în mare parte determinat de infecția HPV. Pentru început, ar trebui luată în considerare populația la risc, atât femeile, cât și bărbații.
10. În ceea ce privește raportul cost-eficiență ale programelor de vaccinare, dar și de screening împotriva infecției HPV sau a cancerului de col uterin / oro-faringian, este evident că ele aduc beneficii atât din punct de vedere epidemiologic, în special prin vaccinarea în masă, al sănătății, dar și economic.

8.2. Contribuții personale:

Având în vedere că infecțiile HPV reprezintă o povară atât pentru pacient, medic cât și pentru sistemul de sănătate și cel economic, voi prezenta următoarele rezultate ale studiului realizat în cadrul tezei de doctorat:

1. Riscul apariției infecției HPV LR sau HR are o distribuție bimodală cu o evoluție naturală evidențiată în grupul de vârstă tânăr 25-34 de ani și 40-54 de ani;

2. *Riscul pentru infecția HPV este semnificativ mai mare pentru femeile fumătoare în prezent și pentru cele care fumează mai mult de 11 țigări / zi;*
3. *Rezultatele noastre arată că femeile utilizatoare de COC și DIU prezintă un risc de 1,57 respectiv de 1,83 de ori mai mare pentru a dezvolta infecție HPV;*
4. *Raportăm rezultate alarmante în ceea ce privește incidența infecției HPV la femeile nevaccinate și incomplet vaccinate, acestea prezentând un risc de 112,39 respectiv de 25 de ori mai mare de a dezvolta infecția HPV, comparativ cu cele vaccinate;*
5. *Femeile care au mai mult de 5 parteneri sexuali de-a lungul vieții, au un risc de 12 ori mai mare de a dezvolta infecție genitală HPV;*
6. *79,8% dintre femeile cu infecție HPV practică sex oral, iar infecția HPV se asociază statistic cu practicarea sexului oral;*
7. *Mediana numărului total de parteneri de sex oral este semnificativ mai mare la femeile cu infecție HPV (2,5) față de cele fără infecție HPV (2);*
8. *Infecția orală HPV s-a asociat semnificativ cu numărul total al partenerilor sexuali: femeile cu mai mult de 5 parteneri de sex oral au risc de 6,88 ori mai mare de a dezvolta infecție orală HPV, iar cele cu mai mult de 5 parteneri de sex vaginal au un risc de 5,54 de ori mai mare pentru dezvoltarea infecției orale HPV;*
9. *Femeile care au avut între 2 și 5 parteneri sexuali în ultimul an au un risc de 4,38 de ori mai mare pentru infecție HPV; femeile care au avut 1 partener de sex oral în ultimul an au risc de 5,61 de ori pentru infecție orală HPV, cele între 2 și 5 parteneri de 7,39 ori, iar cele cu mai mult de 5 parteneri de sex oral în ultimul an, de 40,25 ori;*
10. *Dintre femeile care practică sex anal, 21,8% prezintă infecție HPV, iar acestea sunt asociate semnificativ statistic;*
11. *Vârsta mediană pentru debutul sexului anal este mai ridicată decât cea pentru sexul vaginal și oral, fiind de 22 de ani pentru cele cu infecție HPV;*
12. *Studiul a raportat că 21,63% dintre femei prezintă infecție oro-genitală, 34,62% prezintă infecție genitală, iar 0,96% prezintă infecție orală; 56,2% prezintă infecție genitală HPV, 22,6% au infecție orală HPV, 17,3% având infecție duală HPV, iar 4,3% infecție concordantă HPV;*
13. *Femeile care au avut mai mult de 5 parteneri sexuali de-a lungul vieții au avut un risc de 1,15 ori mai mare pentru infecție și un risc de 1,18 ori mai mare pentru cele care au avut în ultimul an între 2 și 5 parteneri sexuali. Riscul pentru infecție duală oro-genitală este de 1,14 ori dacă acestea practică sexul oral, iar pentru cele care au avut peste 5 parteneri sexuali, de 3,6 ori;*

14. Pentru infecțiile orale cu HPV HR, riscul este 11,55 de ori mai mare pentru femeile cu mai mult de 5 parteneri de sex oral, iar pentru cele care au avut între 2 și 5 parteneri de sex oral în ultimul an, de 3,89 de ori mai mare pentru infecție orală HPV HR;
15. Pentru infecțiile orale cu HPV HR, riscul este 11,55 de ori mai mare pentru femeile cu mai mult de 5 parteneri de sex oral, iar pentru cele care au avut între 2 și 5 parteneri de sex oral în ultimul an, riscul este de 3,89 de ori mai mare pentru infecție orală HPV HR;
16. HPV 53 (25,6%) a fost tulpina cea mai frecvent întâlnită din infecțiile genitale,, urmată de HPV 16 (18,8%) și HPV52 (12,8%);
17. În cazul infecției orale, cele mai frecvent implicate tulpini HPV-HR sunt HPV 16 (19,1%), HPV 18 (6,4%), HPV 52 (12,8%);
18. Dintre tulpinile HPV LR implicate în infecția genitală, cele mai frecvente au fost HPV 83 (21,4%), HPV 61 (18,8%), HPV 62 (14,5%);
19. 13,94% dintre paciente au prezentat anomalii citologice. Studiul a raportat că tulpina HPV 16 a fost incriminată cel mai frecvent, în determinarea leziunilor precum: 6,02% din NILM, 7,14% din ASCUS, 62,5% din ASCH și la toate femeile cu L-SIL și H-SIL, $p < 0,001$;
20. Doar 25,5% dintre pacientele cu infecție orală HPV au prezentat leziuni asociate virusului, cu o semnificație statistică de $p = 0,002$.
21. Leziunile orale asociate HPV au fost localizate cel mai frecvent la nivelul mucoasei jugale și la nivelul limbii, iar tipul histopatologic cel mai frecvent a fost papilomul 63%, urmat de condilom 21%;
22. Riscul de apariție a infecției orale HPV cu tulpini LR este de 9 ori mai mare pentru femeile care practică sex oral și de 33,2 ori mai mare pentru cele care au avut mai mult de 5 parteneri de sex oral de-a lungul vieții.

Bibliografie

- [1] Centers for Disease Control and Prevention, Workowski K.A., Berman S.M. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep. 2006; 55(RR-11):1–94, available on-line at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16888612>.
- [2] Cogliano V., Baan R., Straif K. et al., 2005 - Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol.*, 6:204
- [3] Paavonen J., 2011 - Human papillomavirus infection and the development of cervical cancer and related genital neoplasias. *Int J Infect Dis.*, 11 Suppl 2:S3-9, available on-line at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18162244>.
- [4] Workowski K.A., Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)., 2010 -2011 - Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR Recomm Rep. 2010;59(RR-12):1-110. Erratum in: MMWR Recomm Rep. 2011; 60(1):18, available on-line at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21160459>.
- [5] Ciccarese G, Herzum A, Rebora A, Drago F. Prevalence of genital, oral, and anal HPV infection among STI patients in Italy. *J Med Virol.* 2017 Jun;89(6):1121-1124. doi: 10.1002/jmv.24746. 23.
- [6] Brianti P, De Flaminio E, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiol.* 2017 Apr;40(2):80-85.
- [7] Whang SN, Filippova M, Duerksen-Hughes P. Recent progress in therapeutic treatments and screening strategies for the prevention and treatment of HPV-associated head and neck cancer. *Viruses.* 2015 Sep 17;7(9):5040-65. doi: 10.3390/v7092860.
- [8] Kedarisetty S, Orosco RK, Hecht AS, Chang DC, Weissbrod PA, Coffey CS. Concordant oral and vaginal human papillomavirus infection in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016 May 1;142(5):457-65. doi: 10.1001/jamaoto.2016.0064.
- [9] Sonawane K, Suk R, Chiao EY, Chhatwal J, Qiu P, Wilkin T, Nyitray AG, Sikora AG, Deshmukh AA. Oral Human Papillomavirus Infection: differences in prevalence between sexes and concordance with genital human papillomavirus infection, NHANES 2011 to 2014. *Ann Intern Med.* 2017 Nov 21;167(10):714-724. doi: 10.7326/M17-1363.
- [10] Kim J.J., Andres-Beck B., Goldie S.J., 2007 - The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. *Br J Cancer*, 97(9):1322-8, available on-line at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17923869>.
- [11] Spinu, D.A., Mischianu, D., Marcu, D.R., Diaconu, C., Stanescu, A.M.A., Mehedinu, C., Socea, B., Bratu, O.G., **Criveanu, M.**, HPV and Buschke-Lowenstein Disease, *Research and science today*, supplement 2 / 2019, pg: 172-181.
- [12] Maier, C., Bratila, E., Bratu, O.G., Mehedinu, C., **Criveanu, M.**, HPV vaccination programmes: how efficient and safe?, *Research and science today*, supplement 2 / 2019, pg: 72-81.
- [13] Barr E., Tamms G., 2007 - Quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Clin Infect Dis.*, 45(5):609 - 17, available on-line at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17682997>.
- [14] Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2011. Progress toward implementation of human papillomavirus vaccination - the Americas, 2006-2010., *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*2011; 60(40):1382-4, available on-line at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21993342>.
- [15] Donovan B., Franklin N., Guy R., Grulich A.E., Regan D.G., Ali H., Wand H., Fairley C.K., 2011 - Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis.*, 11(1):39-44.
- [16] Kane M.A. 2010 - Global implementation of human papillomavirus (HPV) vaccine: lessons from hepatitis B vaccine. *Gynecol Oncol.*, 117(2 Suppl):S32-5, available on-line at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20129654>.
- [17] Stanley M., 2007 - Prophylactic HPV vaccines: prospects for eliminating ano-genital cancer. *Br. J. Cancer*, 96:1320-1323, available on-line at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17375045>.
- [18] Vetter K.M., Geller S.E., 2007 - Moving forward: human papillomavirus vaccination and the prevention of cervical cancer. *J Womens Health (Larchmt)*, 16(9):1258-68, available on-line at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18001182>.

- [19] de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Feb;47:2-13. doi: 10.1016 / j.bpobgyn.2017.08.015.
- [20] Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol.* 2005 Mar;32 Suppl 1:S7-15. Review.
- [21] Brouwer AF, Eisenberg MC, Carey TE, Meza R. Multisite HPV infections in the United States (NHANES 2003-2014): An overview and synthesis. *Prev Med.* 2019 Jun;123:288-298. doi: 10.1016 / j.ypped.2019.03.040.
- [22] D'Souza G., Agrawal Y., Halpern J., Bodison S., Gillison M.L., 2009 - Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. *J Infect Dis.*, 199(9):1263-9, available on-line at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19320589>.
- [23] Chaturvedi AK. Epidemiology and clinical aspects of HPV in head and neck cancers. *Head Neck Pathol.* 2012 Jul;6 Suppl 1:S16-24. doi: 10.1007 / s12105-012-0377-0.
- [24] Kumar R, Rai AK, Das D, Das R, Kumar RS, Sarma A, Sharma S, Katak AC, Ramteke A. Alcohol and tobacco increases risk of high risk hpv infection in head and neck cancer patients: study from north-east region of India. *PLoS One.* 2015 Oct 16;10(10):e0140700. doi: 10.1371 / journal.pone.0140700.
- [25] Fuster-Rossello L, Ribotta E, Cuffini C, Fuster-Juan M. Human papilloma virus in oral mucosa and its association with periodontal status of gynecologically infected women. *Acta Odontol Latinoam.* 2014;27(2):82-8. doi: 10.1590 / S1852-48342014000200007.
- [26] Gravitt PE. Unraveling the epidemiology of oral human papillomavirus infection. *Ann Intern Med.* 2017 Nov 21;167(10):748-749. doi: 10.7326 / M17-2628.
- [27] Bzhalava D, Eklund C, Dillner J. International standardization and classification of human papillomavirus types. *Virology.* 2015 Feb;476:341-344. doi: 10.1016 / j.virol.2014.12.028.
- [28] de Villiers EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology.* 2013 Oct;445(1-2):2-10. doi: 10.1016 / j.virol.2013.04.023.
- [29] Gheit T. Mucosal and cutaneous human papillomavirus infections and cancer biology. *Front Oncol.* 2019 May 8;9:355. doi: 10.3389 / fonc.2019.00355. Review.
- [30] Graham SV. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clin Sci (Lond).* 2017 Aug 10;131(17):2201-2221. doi: 10.1042 / CS20160786.
- [31] Kajitani N, Satsuka A, Kawate A, Sakai H. Productive lifecycle of human papillomaviruses that depends upon squamous epithelial differentiation. *Front Microbiol.* 2012 Apr 24;3:152. doi: 10.3389 / fmicb.2012.00152.
- [32] Anton G., Anton A.C., Bleotu C., Botezatu A., Huic. I., Iancu I., Melinte A., Goia - Ru.anu C., Ple.a A., Socolov D., Socolov R., Telaman S., Ungureanu C., Infecția colului uterin cu virusul papilloma uman, Ghid teroretic și practic de diagnostic și conduită terapeutică, Editura Unversitară "Carol Davila", București, 2010.
- [33] Burd EM, Dean CL. Human Papillomavirus. *Microbiol Spectr.* 2016 Aug;4(4). doi: 10.1128 / microbiolspec.DMIH2-0001-2015.
- [34] Gupta SM, Mania-Pramanik J. Molecular mechanisms in progression of HPV-associated cervical carcinogenesis. *J Biomed Sci.* 2019 Apr 23;26(1):28. doi: 10.1186 / s12929-019-0520-2.
- [35] Candotto V, Lauritano D, Nardone M, Baggi L, Arcuri C, Gatto R, Gaudio RM, Spadari F, Carinci F. HPV infection in the oral cavity: epidemiology, clinical manifestations and relationship with oral cancer. *Oral Implantol (Rome).* 2017 Nov 30;10(3):209-220. doi: 10.11138 / orl / 2017.10.3.209.
- [36] Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, Stanley MA. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine.* 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F55-70. doi: 10.1016 / j.vaccine.2012.06.083.
- [37] Betz SJ. HPV-Related papillary lesions of the oral mucosa: a review. *Head Neck Pathol.* 2019 Mar;13(1):80-90. doi: 10.1007 / s12105-019-01003-7.
- [38] Kerge S, Vuorinen J, Hurme S, Soukka T, Gheit T, Tommasino M, Syrjänen S, Rautava J. Benign proliferative epithelial lesions of oral mucosa are infrequently associated with α -, β -, or γ human papillomaviruses. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2018 Dec 3;4(1):43-48. doi: 10.1002 / lio2.222.
- [39] Dalla Torre D, Burtscher D, Edlinger M, Sölder E, Widschwendter A, Rasse M, Puelacher W. Comparison of the prevalence of human papilloma virus infection in histopathologically confirmed premalignant oral

- lesions and healthy oral mucosa by brush smear detection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015 Mar;119(3):333-9. doi: 10.1016/j.oooo.2014.11.013.
- [40] Gorsky M, Epstein JB. Oral lichen planus: malignant transformation and human papilloma virus: a review of potential clinical implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011 Apr;111(4):461-4. doi: 10.1016/j.tripleo.2010.11.007.
- [41] Mattila R, Rautava J, Syrjänen S. Human papillomavirus in oral atrophic lichen planus lesions. *Oral Oncol.* 2012 Oct;48(10):980-984. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.04.009.
- [42] Chen X, Zhao Y. Human papillomavirus infection in oral potentially malignant disorders and cancer. *Arch Oral Biol.* 2017 Nov;83:334-339. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.08.011.
- [43] Epstein JB, Gorsky M, Cabay RJ, Day T, Gonsalves W. Screening for and diagnosis of oral premalignant lesions and oropharyngeal squamous cell carcinoma: role of primary care physicians. *Can Fam Physician.* 2008 Jun;54(6):870-5. Review.
- [44] Fakhry C, Rosenthal BT, Clark DP, Gillison ML. Associations between oral HPV16 infection and cytopathology: evaluation of an oropharyngeal "pap-test equivalent" in high-risk populations. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011 Sep;4(9):1378-84. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0284.
- [45] Rosenthal M, Huang B, Katabi N, Migliacci J, Bryant R, Kaplan S, Blackwell T, Patel S, Yang L, Pei Z, Tang YW, Ganly I. Detection of HPV related oropharyngeal cancer in oral rinse specimens. *Oncotarget.* 2017 Nov 25;8(65):109393-109401. doi: 10.18632/oncotarget.22682.
- [46] Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, Garcia FA, Moriarty AT, Waxman AG, Wilbur DC, Wentzensen N, Downs LS Jr, Spitzer M, Moscicki AB, Franco EL, Stoler MH, Schiffman M, Castle PE, Myers ER; American Cancer Society; American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; American Society for Clinical Pathology. ACS-ASCCP-ASCP Screening Guidelines. *Am J Clin Pathol.* 2012 Apr;137(4):516-42. doi: 10.1309/AJCPD94EVRSJCG.
- [47] Murray ML, Meadows J, Doré CJ, Copas AJ, Haddow LJ, Lacey C, Jit M, Soldan K, Bennett K, Tetlow M, Nathan M, Gilson R. Human papillomavirus infection: protocol for a randomised controlled trial of imiquimod cream (5%) versus podophylloxy cream (0.15%), in combination with quadrivalent human papillomavirus or control vaccination in the treatment and prevention of recurrence of anogenital warts (HIPvac trial). *BMC Med Res Methodol.* 2018 Nov 6;18(1):125. doi: 10.1186/s12874-018-0581-z.
- [48] Carmona Lorduy M, Harris Ricardo J, Hernández Arenas Y, Medina Carmona W. Use of trichloroacetic acid for management of oral lesions caused by human papillomavirus. *Gen Dent.* 2018 Mar-Apr;66(2):47-49.
- [49] Bertolotti A, Dupin N, Bouscarat F, Milpied B, Derancourt C. Cryotherapy to treat anogenital warts in nonimmunocompromised adults: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Sep;77(3):518-526. doi: 10.1016/j.jaad.2017.04.012.
- [50] Rahangdale L, Lippmann QK, Garcia K, Budwit D, Smith JS, van Le L. Topical 5-fluorouracil for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Apr;210(4):314.e1-314.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2013.12.042
- [51] Scardamaglia P, Carraro C, Mancino P, Stentella P. Effectiveness of the treatment with beta-glucan in the HPV-CIN 1 lesions. *Minerva Ginecol.* 2010 Oct;62(5):389-93.
- [52] Carcopino X., Henry M., Olive D., Boubli L., Tamalet C., 2011 - Detection and quantification of human papillomavirus genital infections: virological, epidemiological, and clinical applications. *Med Mal Infect.*, 41(2):68-79, available on-line at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20828954>.
- [53] Van Pachterbeke C, Bucella D, Rozenberg S, Manigart Y, Gilles C, Larsimont D, Vanden Houte K, Reynders M, Snoeck R, Bossens M. Topical treatment of CIN 2+ by cidofovir: results of a phase II, double-blind, prospective, placebo-controlled study. *Gynecol Oncol.* 2009 Oct;115(1):69-74. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.06.042.
- [54] Teymouri M, Pirro M, Johnston TP, Sahebkar A. Curcumin as a multifaceted compound against human papilloma virus infection and cervical cancers: A review of chemistry, cellular, molecular, and preclinical features. *Biofactors.* 2017 May 6;43(3):331-346. doi: 10.1002/biof.1344.
- [55] Geisler S, Speiser S, Speiser L, Heinze G, Rosenthal A, Speiser P. Short-term efficacy of trichloroacetic acid in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2016 Feb;127(2):353-9. doi: 10.1097/AOG.0000000000001244.

- [56] de Lima MM Jr, de Lima MM, Granja F. Treatment of genital lesions with diode laser vaporization. *BMC Urol.* 2015 May 8;15:39. doi: 10.1186 / s12894-015-0033-6.
- [57] Alharbi R, Clanner-Engelshofen B, Hildebrand JA, Schinabeck-Kühne N, Niculescu L, French LE, Kaudewitz P, Reinholz M. Diode lasers for the treatment of genital warts. *Eur J Dermatol.* 2019 Aug 1;29(4):409-416. doi: 10.1684 / ejd.2019.3600.
- [58] Jancar N, Rakar S, Poljak M, Fujs K, Kocjan BJ, Vrtacnik-Bokal E. Efficiency of three surgical procedures in eliminating high-risk human papillomavirus infection in women with precancerous cervical lesions. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2006;27(3):239-42.
- [59] Libing Xiang, Jiajia Li, Wentao Yang, Xiaoli Xu, Xiaohua Wu, Huaying Wang, Ziting Li, Huijuan Yang. Conization using an electrosurgical knife for cervical intraepithelial neoplasia and microinvasive carcinoma. *PLoS One.* 2015; 10(7): e0131790. Published online 2015 Jul 8. doi: 10.1371 / journal.pone.0131790.
- [60] Syrjänen S. Oral manifestations of human papillomavirus infections. *Eur J Oral Sci.* 2018 Oct; 126(Suppl Suppl 1): 49–66. Published online 2018 Sep 3. doi: 10.1111 / eos.12538.
- [61] Hirth J., Disparities in HPV vaccination rates and HPV prevalence in the United States: a review of the literature. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(1):146-155. Doi:10.1080 / 21645515.2018.1512453. Epub 2018 Sep 6.
- [62] Brotherton, Julia M L. “Impact of HPV vaccination: Achievements and future challenges.” *Papillomavirus research (Amsterdam, Netherlands)* vol. 7 (2019): 138-140. doi:10.1016 / j.pvr.2019.04.004
- [63] D'Souza G, Cullen K, Bowie J, Thorpe R, Fakhry C. Differences in oral sexual behaviors by gender, age, and race explain observed differences in prevalence of oral human papillomavirus infection. *PLoS One.* 2014;9(1):e86023. Published 2014 Jan 24. doi:10.1371 / journal.pone.0086023
- [64] Louvanto K, Rintala MA, Syrjänen KJ, Grénman SE, Syrjänen SM. Incident cervical infections with high- and low-risk human papillomavirus (HPV) infections among mothers in the prospective Finnish Family HPV Study. *BMC Infect Dis.* 2011;11:179. Published 2011 Jun 22. doi:10.1186 / 1471-2334-11-179
- [65] Rettig E, Kiess AP, Fakhry C. The role of sexual behavior in head and neck cancer: implications for prevention and therapy. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015;15(1):35–49. doi:10.1586 / 14737140.2015.957189
- [66] D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. Associated oropharyngeal squamous cell carcinoma with oral and any sexual behaviors, and with markers of HPV oncogenesis. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1944–56. DOI: 10.1056 / NEJMoa065497
- [67] Brouwer AF, Eisenberg MC, Carey TE, Meza R. Trends in HPV cervical and seroprevalence and associations between oral and genital infection and serum antibodies in NHANES 2003-2012. *BMC Infect Dis.* 2015;15:575. Published 2015 Dec 21. doi:10.1186 / s12879-015-1314-0
- [68] Meloni A, Pilia R, Campagna M, et al. Prevalence and molecular epidemiology of human papillomavirus infection in Italian women with cervical cytological abnormalities. *J Public Health Res.* 2014;3(1):157. Published 2014 Mar 26. doi:10.4081 / jphr.2014.157
- [69] Poljak M, Marin IJ, Seme K, Vince A. Hybrid capture IIHPV test detects at least 15 human papillomavirus: comparison between MY09 / MY11 and GP5+ / GP6+ primer systems. *J Clin Virol*1997;35:1304-10
- [70] Hübbers CU, Akgül B. HPV and cancer of the oral cavity. *Virulence.* 2015;6(3):244–248. doi:10.1080 / 21505594.2014.999570
- [71] Syrjänen S (2005). Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. *J Clin Virol*, 32(Suppl 1): S59–66.
- [72] Zhao D, Xu QG, Chen XM, Fan MW. Human papillomavirus as an independent predictor in oral squamous cell cancer. *Int J Oral Sci.* 2009;1(3):119–125. doi:10.4248 / IJOS.09015

LISTA CU LUCĂRILE ȘTIINȚIFICE DIN TEMATICA TEZEI:

1. *A Fixed Herbal Combination - a new approach in HPV Cervical Infection Treatment*
Autori: Mehedințu Claudia, Brătilă Elvira, Cîrstoiu Monica, Vlădăreanu Radu, Antonovici Marina Rodica, Brîndușe Lăcrămioara Aurelia, Berceanu Costin, Gherghiceanu Florentina, Navolan Dan, Ionescu Oana Maria, **Criveanu Mădălina**
Revista: **FARMACIA**, Vol: 66, Nr: 3, Pag: 502-506, DOI:10.31925 / farmacia.2018.3.16, Published: MAY-JUN 2018, (**Impact Factor = 1,527**)
<http://www.revistafarmacia.ro/issue32018.html>
2. *HPV vaccination programmes: how efficient and safe?*
Autori: Maier Călina, Brătilă Elvira, Bratu Ovidiu Gabriel, Mehedințu Claudia, **Criveanu Mădălina**
Revista: **Reasearch and science today**, supplement 2 / 2019, Pag: 72-81, indexată BDI.
<https://www.rstjournal.com/supplement-2-2019/>
3. *HPV and Buschke-Lowenstein Disease*
Autori: Spînu Dan Arsenie, Mischianu Dan, Marcu Dragoș Radu, Diaconu C. Camelia, Stănescu Ana Maria Alexandra, Mehedințu Claudia, Socea Bogdan, Bratu Ovidiu Gabriel, **Criveanu Mădălina**
Revista: **Reasearch and science today**, supplement 2 / 2019, Pag: 172-181, indexată BDI.
<https://www.rstjournal.com/supplement-2-2019/>