

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

"CAROL DAVILA", BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

REZUMAT TEZA DE DOCTORAT

SCREENINGUL PENTRU CANCERUL CERVICAL ÎN

VIZIUNEA EUROPEANĂ.

ROLUL PROFILAXIEI ȘI PREDICȚIEI

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. SUCIU NICOLAE

Student - doctorand:

SAVELIEV GABRIEL MARIAN

CUPRINS

Introducere.....	
I. Partea generală.....	
1. Cancerul de col uterin.....	
1.1. Trenduri epidemiologice globale.....	
1.2. Screeningul in cancerul de col uterin.....	
2. Screeningul cancerului de col uterin în Europa și România: politici, progrese și disparități persistente.....	
II. Contribuții personale.....	
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	
4. Metodologia generală a cercetării.....	
5. SCCUT - Date programatice ale experienței românești în screeningul primar ADN - HPVhr..	
5.1. Introducere.....	
5.2. Material și metodă.....	
5.3. Rezultate.....	
5.4. Discuții.....	
5.5. Concluzii.....	
6. Prioritizarea riscului de cancer de col uterin: identificare și compilare în SCCUT.....	
6.1. Introducere.....	
6.2. Material și metodă.....	
6.3. Rezultate.....	
6.4. Discuții.....	
6.5. Concluzii.....	
7. Concluzii și contribuții personale.....	
Bibliografie.....	
Anexe.....	

INTRODUCERE

"Să îți dorești să fii sănătos este o parte din sănătate"

Seneca

În ultimele decenii, studiul cancerului de col uterin (CCU) a elucidat nu numai mecanismele de oncogeneză, dar și strategia eficientă de prevenție a acestuia. Etiologia CCU, cu determinism plurifactorial în ascendență, descrie o serie de oncovirusuri, cel mai frecvent semnalate fiind virusurile papiloma umane (HPV), unele dintre cei mai comuni agenți infecțioși transmisibili sexual. Alături de multitudinea de articole medicale recente privind programele de prevenție și managementul medical al CCU (chirurgical, radioterapie, tratamente sistemice), ofer în această lucrare date epidemiologice recente și detalii ale prevenției, diagnosticului și orientării terapeutice, date posibile prin programul SCCUT România Regiunea Sud - Muntenia (7 județe) / 10.08.2020 - 30.11.2023, program în care am activat în perioada menționată ca medic OG.

Screeningul cervical este crucial pentru detecția și prevenirea precoce a CCU, încă o problemă semnificativă de sănătate publică. Prin identificarea celulelor anormale (test PAP) sau a infecțiilor cu HPV/ HPVhr, înainte de evoluția spre cancer, screeningul cervical permite un tratament la timp și poate reduce semnificativ riscul de a dezvolta CCU.

Teza de doctorat cu titlul **"SCREENINGUL PENTRU CANCERUL CERVICAL ÎN VIZIUNEA EUROPEANĂ. ROLUL PROFILAXIEI ȘI PREDICȚIEI"**, cuprinde o parte generală și o parte specială - contribuții personale). Partea generală detaliază noutăți privind screeningul cervical, corelat cu date actualizate privind CCU. Partea specială, în 2 studii, descrie activitățile, rezultatele și concluziile SCCUT România, cu accent pe screeningul cervical primar HPVhr și pe managementul medical - profilaxie și predicție, al CCU.

Sper că această actualizare în timp util, dificil de realizat din cauza relativ coexistenței cu pandemia Covid 19, va fi de interes pentru comunitatea medicală din România.

Dedic această lucrare femeilor care au, au avut sau sunt suspecte de CCU, dar și celor capabile să detecteze boala precoce, cu ajutorul managerial cumulat al medicilor ginecologi, oncologi și a medicilor de familie. Sigur, în viitor, vom eradica această boală cu programe de screening și vaccinuri profilactice performante.

I. PARTEA GENERALĂ

1. CANCERUL DE COL UTERIN

Cancerul de col uterin (CCU), reprezintă o problemă de sănătate publică majoră la nivel mondial, cu management medico - social afectat de pandemia COVID 19, prin întârzieri la nivelul mecanismelor de screening, diagnostic și tratament; cu toate că vârful pandemiei a fost în anul 2020, nici până în prezent nu s-a revenit la nivelul pre-pandemic [1].

1.2. SCREENINGUL ÎN CANCERUL DE COL UTERIN

Cancerul de col uterin (cancerul cervical / CCU), încă o problemă importantă de sănătate a femeii la nivel global, este unul dintre cele mai prevenibile malignități printre cancerele umane relevante. Geneza acestei boli depinde, în esență, de o infecție a cervixului uterin cu HPV, mai ales genotipuri oncogene de virus care trebuie să persiste mulți ani și decenii. Acest fapt facilitează prevenția primară cu vaccinarea anti HPV, precum și prevenția secundară prin identificarea și tratarea leziunilor precursore reale [13,16,17].

Screeningul CCU, definit prin metodele de identificare a modificărilor posibil evolutive spre cancer ale celulelor colului uterin, include citologia cervicală (testul Babeș - Papanicolau / test, frotiu PAP), testarea prezenței HPV sau ambele. Majoritatea femeilor ar trebui să fie supuse unui screening regulat pentru CCU. Istoricul screeningului pentru CCU descrie, mult timp, ca metodă primară, utilizarea testului PAP convențional și a alternativelor sale, urmată de citologia în mediu lichid, precum și inspecția vizuală prin metodele cu acid acetic / iod Lugol. Testarea HPV, inițial ca screening etiologic, apoi, relativ recent ca metodă primară, a devenit în mai multe țări o parte importantă a ghidurilor clinice pentru screeningul, triajul și urmărirea CCU după tratament. Cu avantajele și dezavantajele per metodă, toate aceste metode sunt dependente de resursele economice ale diverselor țări [6,7,8].

Programele de screening existente bazate pe citologie sunt, în multe cazuri, ineficiente și costisitoare din cauza naturii subiective a citologiei, amenințând cu tensionarea bugetului de sănătate publică din multe țări, efect care se așteaptă să fie exacerbat în continuare pe măsură ce acoperirea vaccinării împotriva HPV a populației crește. Punerea în aplicare a unor programe de screening cervical organizate și funcționale bazate pe testarea primară HPV, cu tratament accesibil și eficient al leziunilor precursorii, împreună cu vaccinarea universală HPV, este o provocare economică pentru unele țări. Combinate în mod adecvat, aceste două opțiuni promițătoare de prevenire a CCU au

potențialul de a reduce dramatic incidența și mortalitatea bolii, noile direcții de cercetare susținând ideea unui screening combinat, citologie PAP + testare HPV [9,10,11,12].

Revizuire de față pentru screeningul CCU, în conformitate cu recomandările recente OMS și UE, evidențiază aspecte de bază ale direcțiilor de screening necesare pentru succesul și eficiența acestora [8,12,15].

Testarea primară PAP. Din momentul în care s-a propus testul PAP pentru a detecta precursorii CCU la femei, screeningul citologic a fost unul și, probabil, cel mai de succes dintre mai multe măsuri de sănătate publică introduse pentru prevenirea CCU. Practica a dovedit că screeningul cervical este eficient în scăderea incidenței bolii invazive acolo unde există programe naționale cuprinzătoare. În ciuda acestui fapt, CCU este încă o problemă importantă de sănătate a femeii, mai ales în țările în curs de dezvoltare în care multe femei mor din cauza bolii în fiecare an cu toate eforturile medicale inițiate [2,20,28,29].

Testarea primară HPV / HPVhr. HPV (virusul papilloma uman), virus ADNds, cu tropism preferențial pentru celulele epiteliale și ciclu de replicare intim legat de diferențierea celulară, mai ales genotipuri oncogene (hr: HPV16, HPV18, etc.), este agentul etiologic a peste 99,9% dintre CCU [1,4,8,31].

În prezent există diferite tehnici pentru testarea primară HPV, testare cu sensibilitate crescută și specificitate scăzută comparativ cu citologia PAP, detecția ADN - HPV putând fi făcută cu teste comerciale bazate pe detecția ADN, detecția ARN, anticorpi monoclonali.

De fapt, liniile directoare europene recomandă ca testarea primară HPV să fie efectuată la un interval de 5 ani, cu posibilitatea de a fi extinsă până la 10 ani pe baza istoricului medical și a vârstei femeii.

Testarea combinată: PAP + HPV / HPVhr. O serie de studii au arătat că co-testarea PAP + HPV a fost mai eficientă decât testarea primară bazată pe citologie PAP sau testarea HPV în cadrul programelor de screening pentru CCU. Datorită sensibilității sale mai mari, testul combinat PAP + HPV este strategia de screening preferată pentru femeile cu vârsta cuprinsă între 30 - 65 de ani în comparație cu testarea primară HPV sau PAP, în timp ce testarea PAP este recomandată femeilor cu vârsta între 21 - 30 de ani datorită specificității mai mici a testării primare HPV la această populație (Figura 6) [7,4,40,41].

Professional Organizations	Recommended screening test and frequency	
	Women 21 – 29 years	Women >30 years
ACS/ASCCP/ASCP 2012	Pap every 3 years	Co-testing every 5 years (Pap AND HPV testing) OR Pap every 3 years
ASCCP/SGO 2015	HPV testing every 3 years >25	HPV testing every 3 years
***USPSTF 2018 (revised)	Pap every 3 years	Pap every 3 years OR HPV testing every 5 years OR Co-testing every 5 years (Pap AND HPV testing)
ACOG 2016	Pap every 3 years OR HPV testing every 3 years >25	Co-testing every 5 years (Pap AND HPV testing) OR Pap every 3 years OR HPV testing every 3 years >25
ACP 2015	Pap every 3 years	Pap every 3 years OR Co-testing every 5 years (Pap AND HPV testing)

Figura 8 - Linii directoare în screeningul CCU

(adaptare - <https://labmedicineblog.com/2018/10/01/up-to-date-or-up-for-debate/>)

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

3. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE

Obiectivul general al proiectului SCCUT:

Promovarea incluziunii sociale, combaterea saraciei și a oricărei forme de discriminare, prin creșterea accesului la servicii accesibile, durabile și de înaltă calitate, inclusiv asistența medicală și servicii sociale de interes general, prin organizarea de programe de sănătate și servicii orientate către prevenție, depistare precoce (screening) diagnostic și tratament precoce al cancerului de col uterin pentru 170.001 de femei din regiunea Sud-Muntenia, dintre care minim 50% aparțin grupurilor vulnerabile.

Impactul pe termen lung:

- Scaderea numărului de cazuri noi de cancer de col uterin (incidenta)
- Scaderea gravității cazurilor de cancer de col uterin, reducerea numărului și severității complicațiilor acestora având drept consecință reducerea nevoilor de îngrijiri spitalicești, a costurilor legate de acestea și a dizabilităților provocate de complicații
- Prolungirea duratei de viață activă, în care persoanele își pot derula activitatea profesională și îndeplini atribuțiile familiale în mod independent
- Reducerea mortalității prin cancerul de col uterin
- Schimbarea comportamentelor populației, prin promovarea celor favorabile sănătății și reducerea celor care cresc riscul de boală
- Creșterea cererii de servicii preventive, dezvoltând în populație așteptarea de a primi asemenea servicii și nu doar servicii curative

Beneficiile grupului tinta – persoane care vor beneficia de programe de sprijin (screening) – obținute prin participarea la activitățile proiectului:

1. Acces crescut la servicii medicale de calitate, în contextul în care persoanele care locuiesc în zonele rurale și grupurile vulnerabile au acces limitat la serviciile de asistență medicală, ceea ce, la rândul său, are un impact negativ asupra stării de sănătate a populației.
2. Mai puține cazuri de cancer de col uterin: deoarece detectează leziunile precanceroase, procedura de screening scade sau chiar elimină riscul de a dezvolta cancer de col uterin.

3. Mai putine cazuri de cancer avansat: screeningul detecteaza cancerul în faza timpurie, înainte de a metastaza.
4. Mai putine decese în urma cancerului: deoarece cancerul în faza precoce beneficiaza de tratamente eficiente, cu sanse crescute de vindecare, depistarea lui în aceasta faza incipienta conduce la diminuarea riscului de deces (anual se pierd din cauza decesului prematur prin CCU în medie 2.6 ani potentiali de viata/100.000 femei.

Obiective specifice:

1. Îmbunatatirea starii de sanatate a populatiei prin derularea unui program complex de preventie, depistare precoce (screening), diagnostic si tratament precoce al cancerului de col uterin pentru 170.001 persoane din regiunea Sud-Muntenia, localizate în toate cele 7 judete (Arges, Calarasi, Dambovita, Giurgiu, Ialomita, Prahova, Teleorman), identificate în cadrul proiectului, provenind în special din grupuri vulnerabile, trimiterea la medicul specialist a 3600 de persoane, precum si oferirea de servicii de sprijinire pentru 3000 de persoane diagnosticate în procesul de screening, prin asigurarea de servicii si mijloace de suport care sa creasca accesul la servicii medicale specializate si tratament, inclusiv peer-to-peer suport, consiliere psihologica, asistenta sociala, prin reevaluarea periodica a pacientilor si elaborarea de rapoarte, studii si propuneri de politici publice pe baza datelor obtinute în urma screeningului.
2. Constientizarea si promovarea necesitatii derularii programului complex de preventie, depistare precoce (screening), diagnostic si tratament precoce al cancerului de col uterin pentru 170.001 persoane din regiunea Sud-Muntenia, localizate în toate cele 7 judete (Arges, Calarasi, Dambovita, Giurgiu, Ialomita, Prahova, Teleorman), prin derularea de activitati de informare, educare si constientizare specific, destinate grupurilor tinta si publicului larg, la nivel de individ, grup si comunitate, avand în vedere ca accesul la servicii depinde de adresabilitatea populatiei si de gradul de constientizare al propriilor nevoi legate de sanatate si drepturile la serviciile de sanatate.
3. Crearea unui sistem concret de asigurare a protectiei datelor cu caracter personal în conformitate cu prevederile legale în vigoare si intreprinderea tuturor masurilor necesare pentru procesarea acestora în conditii optime de securitate, pe parcursul derularii proiectului.
4. Promovarea incluziunii sociale, combaterea saraciei si a oricarei forme de discriminare, avand ca prioritate cresterea accesului la servicii durabile si de înalta

calitate, prin utilizarea de metode si instrumente de inovare sociala, precum si prin realizarea unui program de screening de cancer de col uterin, la nivel regional, nediscriminatoriu si adaptat grupului tinta pentru 170.001 persoane, respectiv facilitarea accesului la servicii de specialitate si tratament pentru 3600 de persoane, în cadrul caruia vor fi utilizate metode si instrumente de inovare sociala si vor fi promovate principiile nediscriminarii, egalitatii de sanse si utilizarea TIC în realizarea interventiilor.

4. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII

Activitatile în care este implicat grupul tinta:

1. Activitati de identificare grup tinta si de acordare de sprijin pentru 170.001 persoane din cele 7 judete ale regiunii Sud-Muntenia (Arges, Calarasi, Dambovita, Giurgiu, Ialomita, Prahova, Teleorman)
2. Derularea screeningului primar prin testare Babes-Papanicolau si testare HPV în regim pilot în vederea depistarii leziunilor precursorii ale cancerului de col uterin A1.4 Realizarea triajului citologic la femeile identificate cu teste HPV pozitive la screening-ul primar si depistarea precoce a infectiei cu HPV la femeile identificate cu teste Babes –Papanicolau pozitive la screening-ul primar;
3. Diagnosticul si tratamentul precoce al leziunilor displazice ale colului uterin si reevaluarea periodica (follow-up) a pacientelor tratate pentru leziuni depistate în programe de preventie, depistare precoce, diagnostic si tratament precoce al cancerului de col uterin;
4. Tratamentul precoce al leziunilor displazice ale colului uterin a pacientelor tratate pentru leziuni depistate în programul de preventie, depistare precoce, diagnostic si tratament precoce al cancerului de col uterin din regiunea Sud-Muntenia (Chiuretaj cu biopsia de col uterin);
5. Sprijinirea a 3000 de persoane din grupul tinta al proiectului, în special a persoanelor diagnosticate în programul de screening în vederea determinarii eficacitatii masurilor întreprinse si ajustarii acestora, dupa nevoi;
6. Sprijin pentru înfiintarea si functionarea centrului de preventie, depistare precoce, diagnostic si tratament precoce al cancerului de col uterin in regiunea Sud-Muntenia (Arges, Calarasi, Dambovita, Ialomita, Giurgiu, Prahova, Teleorman);
7. Activitati de informare, educare, constientizare a grupului tinta al serviciilor de screening al cancerului de col uterin derulat in regiunea Sud-Muntenia pentru 170.001

persoane.

Structura grupului tinta:

170.001 femei cu domiciliul/resedinta in regiunea Sud Muntenia cu varsta cuprinsa intre 24-64 de ani:

a. 30-64 ani pentru testarea HPV

b. 24-29 ani pentru testarea Babes-Papanicolau

c. 96.901 femei din cele 170.001 se vor incadra in una din urmatoarele situatii vulnerabile:

- Persoane sarace
- Lucratori pe cont propriu in agricultura
- Persoane din mediul rural
- Persoane din centre de plasament sau anterior institutionalizate
- Persoane care au parasit sistemul de protectie a copilului
- Persoane fara adapost
- Cetateni romani apartinand minoritatii rome
- Persoane cu dizabilitati, inclusiv persoane invalide si
- Femei care au copii cu dizabilitati
- Persoane care sufera de dependenta de alcool si alte substante toxice
- Victime ale traficului de fiinte umane.

Criterii generale de identificare, recrutare si selectie:

Procedura de identificare, recrutare si selectie a GT este in concordanta cu principiul egalitatii de sanse si non-discriminarii si include toate conditiile de eligibilitate din Criteriile de eligibilitate care permit participarea la screeningul de cancer de col uterin sunt urmatoarele:

A. femei cu varsta cuprinsa între:

a. 30-64 ani pentru femeile care beneficiaza de testarea HPV

b. 24-29 ani pentru femeile care beneficiaza de testarea Babes-Papanicolau

B. au domiciliul/resedinta în regiunea vizata prin proiect

Exceptie:

- Persoanele care nu au acte de identitate, dar locuiesc în acest teritoriu si dau o declaratie pe proprie raspundere în acest sens (ca domiciliaza într-una din regiunile vizate de proiect) vor reprezenta grup tinta eligibil;
- Persoanele private de liberate vor fi asociate locului unde își desfasoara detentia si nu din perspectiva adresei de domiciliu

C. din punct de vedere medical, intra într-una din urmatoarele situatii:

- nu au un diagnostic confirmat de cancer de col uterin;
- sunt asimptomatice;
- nu au antecedente sugestive pentru patologia de cancer de col uterin.

Dosarul de grup tinta:

Dosarul de grup tinta va cuprinde urmatoarele documente:

- Formularul inregistrarea individuala a participantilor la operatiunile finantate prin POCU 2014-2021

-Carte de identitate/ buletin (copie xerox);

- Consimtamant privind acordul de prelucrare a datelor cu caracter personal

Documente justificative incadrare grup vulnerabil

- Declaratie pe proprie raspundere

- Formular de exprimare a acordului pacientului informat

FS1/Dovada ca au beneficiat de servicii medicale de preventie/ diagnosticare precoce

- Documente justificative activitatea de sprijin si asistenta

Programele de screening, având ca scop diagnosticarea bolii în stadii în care aceasta poate fi curabilă, trebuie să furnizeze informații ușor de înțeles, în așa fel încât decizia de a participa sau nu să poată fi luată în cunoștință de cauză. De asemenea, este necesar ca informațiile să fie accesibile întregii populații screenate, iar materialele informative să fie accesibile în format corespunzător.

Rolul Centrului regional de prevenție este de efectua:

1. Consultație de specialitate: obstetrică-ginecologie
2. Testare infecție HPV/recoltare frotiu citovaginal pentru test Babeș Papanicolaou
3. Realizarea triajului citologic la femeile identificate cu infecție HPV high risk
4. Testare HPV la pacientele cu test Babeș Papanicolaou modificat
5. Diagnostic si tratament precoce al leziunilor displazice ale colului uterin (colposcopie, tratament excizional al leziunilor precanceroase)
6. Chiuretaj cu biopsie de col uteri

3. Protocol activități și modalități de referire

4. Abodarea populației vulnerabile din punctul de vedere al factorilor de risc CCU reprezintă cheia reducerii morbidității și mortalității premature în rândul acesteia, iar dezvoltarea rețelei regionale de screening reprezintă suportul primar pentru acordarea serviciilor necesare pentru reducerea inegalităților și asigurarea accesului la metode de prevenție.
5. În plus, serviciile medicale din cadrul centrelor regionale reprezintă prima linie de asistență medicală pe termen lung, sunt durabile, proactive, centrate pe pacient și în același timp bazate pe comunitate.

La nivelul Centrului de screening

1. Tipuri de servicii furnizate

Testare HPV

Testare Babeș Papanicolaou

Colposcopie

- Formular consimțământ informat
- Formular FS1

Strategia post-screening

În această etapă vor fi utilizate următoarele formulare:

- Scrisoare medicală
- Formular FS1

6. Dotarea Centrului de screening

Centrul de screening va fi dotat cu echipamente, mobilier și aparatura de ultimă generație, care să permită o funcționare optimă și servicii complete de ginecologie, atât persoanelor referite în urma screening-ului efectuat de medicii din Centrele regionale, cât și persoanelor care ajung individual.

5. SCCUT - DATE PROGRAMATICE ALE EXPERIENȚEI ROMÂNEȘTI ÎN SCREENINGUL PRIMAR ADN - HPVHR

5.2. MATERIAL ȘI METODĂ

Am dezvoltat un studiu clinic prospectiv pentru a evalua eficacitatea screening-ului primar pentru ADN HPV/hrHPV pentru grupa de vârstă 30-64 de ani, conform metodologiei ghidurilor medicale actuale privind screening-ul pentru CC.

Designul studiului și caracteristicile participanților. Am efectuat acest studiu în șapte județe (Prahova, Argeș, Dâmbovița, Teleorman, Călărași, Giurgiu și Ialomița) din Regiunea Muntenia, afiliată SCCET, în perioada septembrie 2022 - martie 2023 (7 luni). Dintre cele 14.385 de femei participante testate în principal pentru hrHPV, 11.996 (83,05%) au fost incluse în analiza finală, restul fiind excluse din cauza lipsei de informații suplimentare sau a sarcinii (Figura 1).

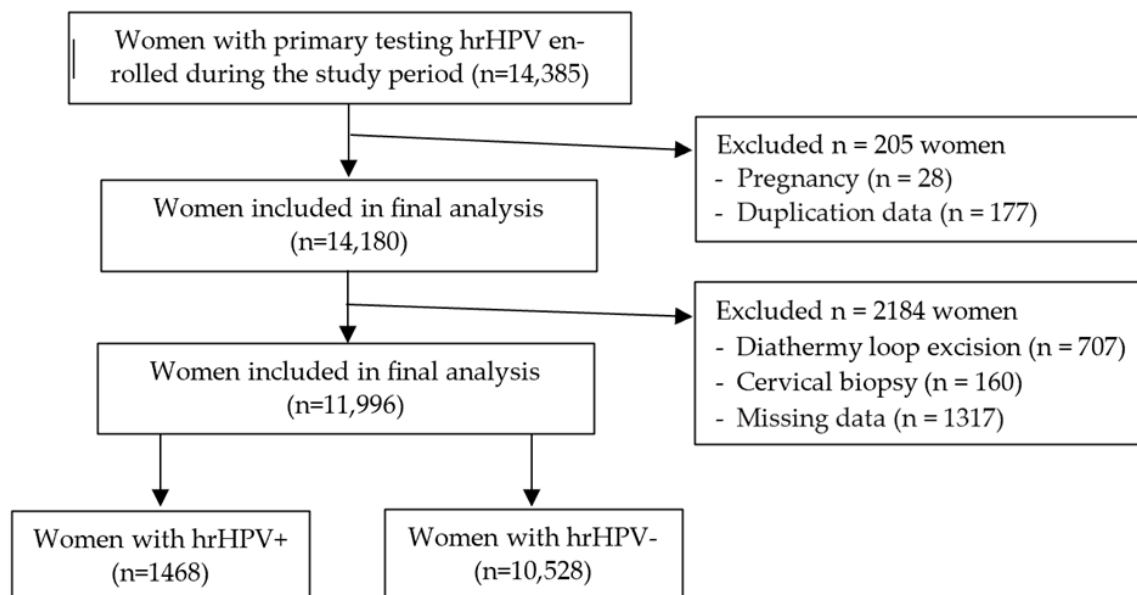


Figura 1. Diagrama de flux a distribuției a pacienților

Fiecare femeie implicată în proiectul SCCET a primit informații prealabile privind infecțiile cervicale cu HPV-hr și rolul acestora în inițierea și progresia CC. Criteriile de excludere au fost tratamentul anterior cu metode de excizie/ablație pentru leziunile precanceroase cervicale, vârsta sub 30 de ani sau peste 65 de ani și antecedentele de histerectomie sau imunosupresie. Metoda de eșantionare a fost consecutivă.

Aprobare etică. Comitetul de Etică Medicală în Cercetare al Institutului Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu” a aprobat protocolul studiului (nr. 7315/31.03.2023). Au fost respectate standardele etice ale Declarației de la Helsinki. Toate pacientele au semnat formularul de consimțământ informat înainte de testarea ADN-ului HPV.

Evaluare clinică și colectarea datelor:

(1) Participantele la programul de screening au completat chestionare structurate SCCET, care au inclus informații personale și medicale însoțite de clauze de confidențialitate și consimțământ informat pentru participarea voluntară. Chestionarul a acoperit diverse detalii personale, cum ar fi vârsta, reședința urbană sau rurală, statusul hormonal (ciclic sau menopauză), prezența dispozitivelor intrauterine (DIU) și antecedentele de infecții cu transmitere sexuală (ITS).

(2) Probele biologice, conținând tampoane/lavaje cervicale, au fost colectate cu consimțământ informat, respectând protocoalele SCCET. Astfel, recipientele cu probele colectate permit depozitarea la temperatura camerei timp de 30 de zile. Aceste probe au fost transportate în condiții optime (cu cutii frigorifice izolate la +4 °C), respectând regulile de transport al probelor biologice și protocoalele SCCET, la Institutul Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu” din

București, partenerul principal în SCCET. Probele colectate din unități mobile sau spitale publice au fost procesate și analizate în laboratoarele de genetică ale institutului.

(3) Probele decongelate au fost procesate prin centrifugare timp de 30 de minute pentru a îndepărta supernatantul; Conținutul a fost transferat într-un tub și ulterior incubat folosind sistemul de reacție în lanț a polimerazei (PCR) în timp real PowerGene 9600 Plus [23]. În final, genotiparea a fost efectuată folosind testul comercial Atila BioSystems AmpFire® HPV Screening 16/18/HR, versiunea 4.1 (un test de amplificare multiplex izotermă) prin detecție fluorescentă, care permite detectarea a 15 genotipuri de HPV cu risc ridicat [24].

(4) Testul Babes-Papanicolaou a fost efectuat pe participanții detectați pozitiv după testarea primară hrHPV.

Statistica:

Analiza datelor a fost efectuată folosind software-ul SPSS® 27.0 (IBM Corp., New York, NY, SUA). Am descris variabilele continue folosind mediana (intervalul), media și deviația standard cu un interval de încredere de 95% sau număr (procent), atunci când a fost cazul. Testul chi-pătrat a fost efectuat pentru a investiga tendința liniară a prevalenței hrHPV și a grupelor de vârstă, precum și pozitivitatea hrHPV. Am evaluat subgrupurile folosind testul t-Student pentru variabilele care nu au o distribuție normală și testul exact Fisher. Geneticienii medicali au interpretat și validat rezultatele, care au fost considerate semnificative statistic cu $p < 0,05$.

5.3. REZULTATE

3.1. Distribuția demografică a grupului de studiu

Tabelul 1. Caracteristicile clinice ale grupului de studiu.

Parameter	Total hrHPV Testing Cases
Number of cases (n)	11,996
Age (mean $\pm$ SD) years	42.39 $\pm$ 3.21
Residence (n, %)	
- urban	5474 (45.64%)
- rural	6522 (54.36%)
Hormonal status (n, %)	
- active menstrual cycle	10,831 (90.28%)
- menopause	1007 (8.39%)

IUDs (n, %)	390 (3.25%)
STIs (n, %)	592 (4.93%)

Tabelul 2. Modelele de infecție cu hrHPV corelate cu diverși factori de risc

Parameter	hrHPV Test		hrHPV Infection Types			p-Value
	hrHPV–	hrHPV+	HPV 16	HPV 18	Other hrHPV	
Number of cases (n, %)	10,528 (87.76%)	1468 (12.24%)	276 (2.3%)	86 (0.71%)	1181 (9.84%)	-
Age (mean ± SD)	42.41 ± 3.2	42.18 ± 3.27	41.77 ± 3.3	42.74 ± 3.38	42.17 ± 3.25	0.007 *
Residence (n, %)						
- urban	4773 (50.11%)	681 (46.38%)	127 (46.01%)	44 (51.16%)	550 (46.57%)	0.534 **
- rural	5755 (49.89%)	787 (53.62%)	149 (53.99%)	42 (48.84%)	631 (53.43%)	
Hormonal status (n, %)						
- active menstrual cycle	9487 (90.11%)	1344 (91.55%)	260 (94.2%)	77 (89.53%)	1076 (91.1%)	<0.508 **
- menopause	901 (8.55%)	87 (5.92%)	11 (3.98%)	8 (9.3%)	89 (7.53%)	
- other	140 (1.32%)	37 (2.52%)	5 (1.81%)	1 (1.16%)	16 (1.35%)	
IUDs (n, %)	345 (2.87%)	45 (3.06%)	8 (2.89%)	3 (3.48%)	34 (2.87%)	N.S.
STIs (n, %)	506 (4.21%)	86 (5.85%)	19 (6.88%)	4 (4.65%)	63 (5.33%)	N.S.

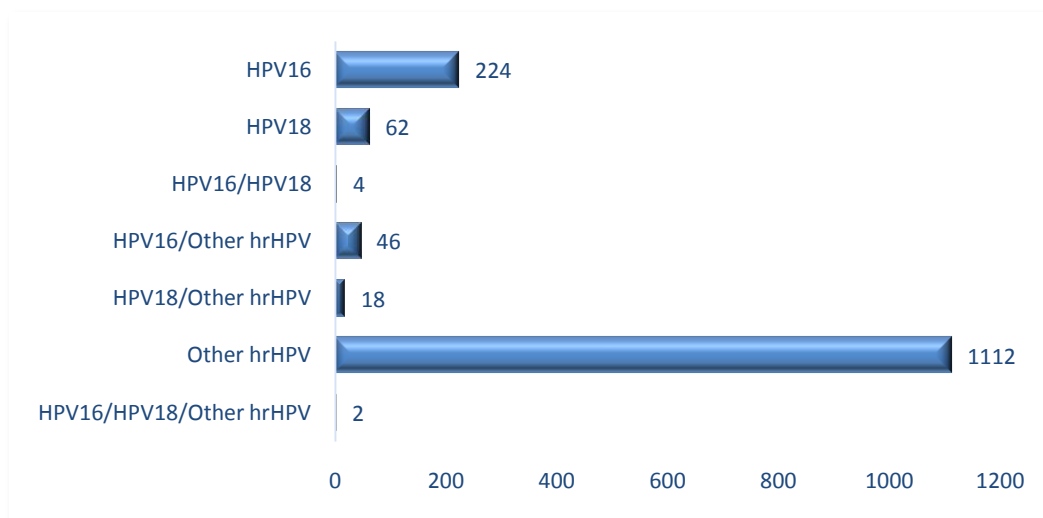
Notă: DIU - dispozitiv intrauterin; ITS - infecții cu transmitere sexuală; DS - deviație standard; N.S. - nesemnificativ; * Test T Student, ** Test exact Fisher.

Factori de risc corelați cu infecția cu hrHPV

Examinând cazurile de hrHPV+ în ceea ce privește factorii de risc, s-a constatat că populația rurală a avut o rată de prevalență ușor mai mare, de 53,62%, comparativ cu 46,38% în zonele urbane. În ceea ce privește statusul hormonal, 91,55% dintre femei aveau un status hormonal ciclic, 5,92% erau la menopauză, iar diferențele raportate în rata de prezență a hrHPV sunt nesemnificative ($p = 0,508$). Prezența DIU a fost observată în 45 (3,06%) cazuri, iar un istoric de ITS a fost documentat în 86

(5,85%) cazuri. În plus, prezența DIU și antecedentele de ITS au fost observate la 1,84% din cazurile de hrHPV+.

Testarea și genotiparea HPV (Graficul 1).



Graficul 1. Distribuția genotipării HPV în grupul de studiu

3.4. Prevalența infecției cu hrHPV (Figura 2).

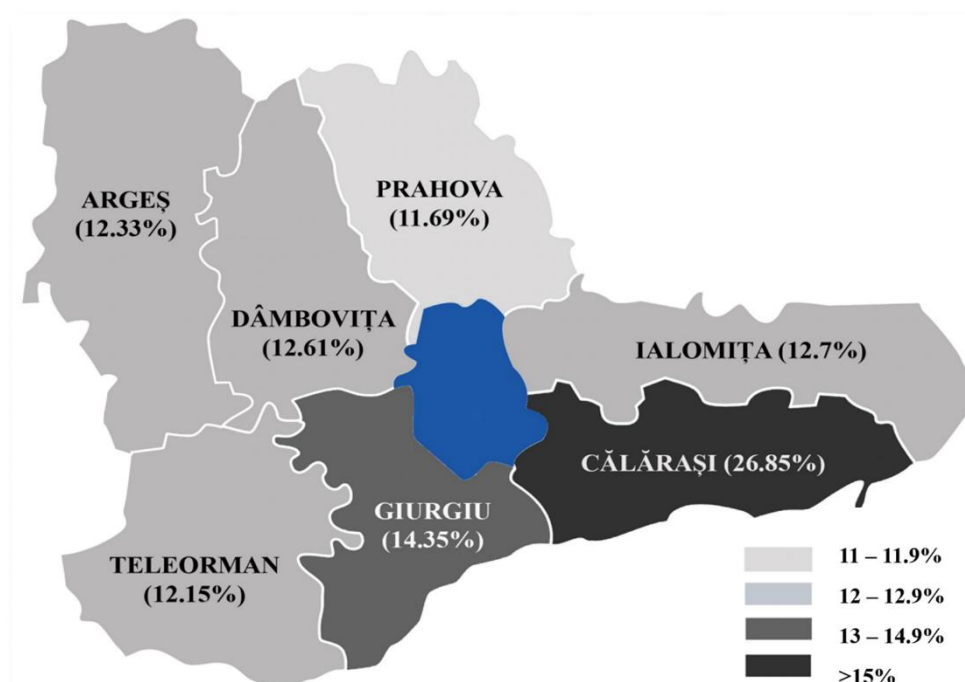
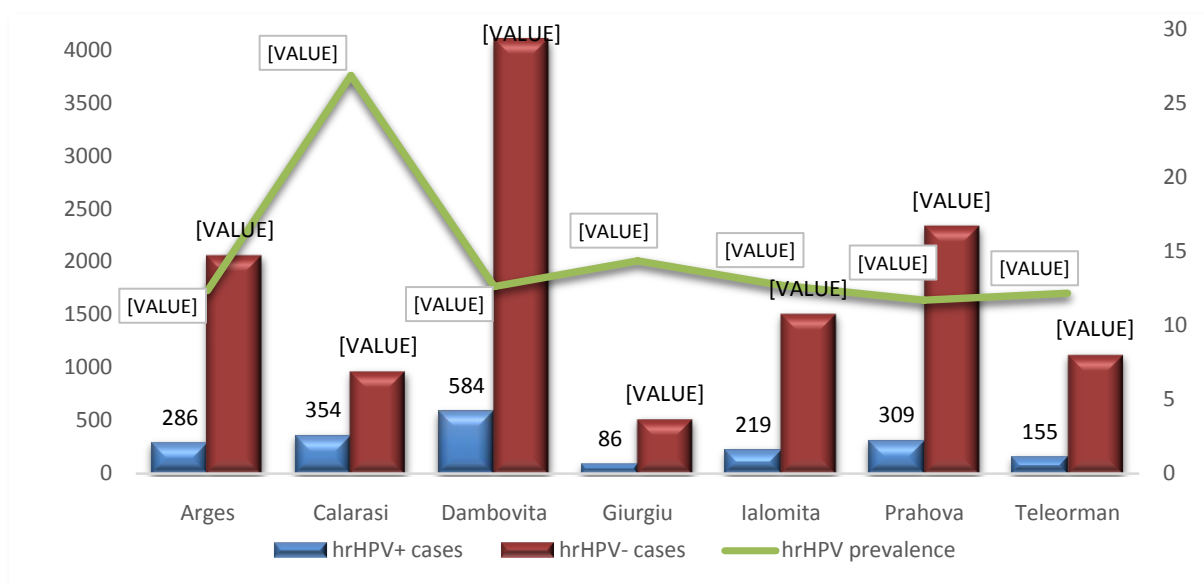
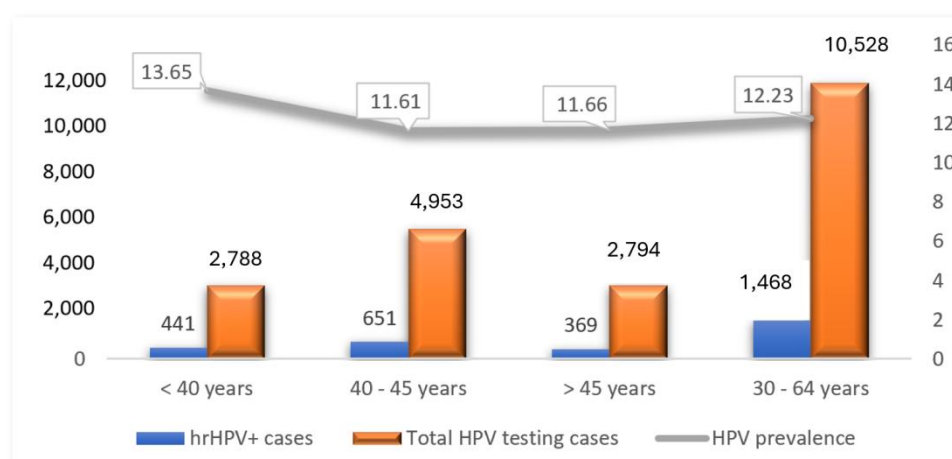


Figura 2. Distribuția geografică a prevalenței cazurilor hrHPV-pozitive în fiecare județ studiat.



Graficul 2. Distribuția cazurilor hrHPV-/hrHPV+ și prevalența hrHPV în fiecare județ studiat



Graficul 3. Distribuția cazurilor de hrHPV-/hrHPV+ și prevalența HPV în funcție de stratificarea pe vârste.

5.5. CONCLUZII

Programele de screening pentru CC care integrează servicii de diagnostic și tratament de înaltă calitate au redus semnificativ ratele mortalității, așa cum s-a demonstrat în studiile clinice randomizate controlate efectuate în diferite țări. Până în prezent, SCCET a atins o rată ridicată de participare în rândul femeilor cu vârsta cuprinsă între 30 și 64 de ani, cu o prevalență medie a hrHPV+ de 12,24% în întreaga regiune geografică studiată, susținând recomandarea testării HPV/hrHPV ca metodă principală de screening pentru CC. Aceste constatări evidențiază necesitatea unor strategii de

comunicare direcționate către pacient pentru a crește implementarea de rutină a testării primare HPV/hrHPV pentru screening-ul CC, asigurând conștientizarea eficacității acestora și a beneficiilor bazate pe dovezi. În plus, integrarea preferințelor informate de screening în discuțiile pacient-medice poate promova îngrijirea centrată pe pacient și practicile medicale bazate pe dovezi. Astfel, evidențierea diferențelor în prevalența hrHPV între județele studiate în cadrul proiectului și identificarea celor cu prevalență crescută și a grupurilor de populație cu cel mai mare risc în funcție de vârstă permite o mai bună coordonare a resurselor, cu impact asupra sănătății publice.

6. PRIORITIZAREA RISCULUI DE CANCER DE COL UTERIN: IDENTIFICARE ȘI COMPILARE ÎN SCCUT

6.2. MATERIAL ȘI METODĂ

În cadrul SCCUT (august 2022 - noiembrie 2023) au fost selectate 36813 femei, cu informare și acorduri (de participare voluntară, de confidențialitate, pentru testări PAP și HPVhr) semnate în prealabil. Informarea a inclus date medicale privind HPV / HPVhr - CCU și importanța screeningului cervical, alături de completarea unui chestionar cu date personale și medicale, cu clauză de confidențialitate inclusă. Au fost observate date personale ca vârsta, statusul hormonal al femeii (ciclică / menopauză), prezența de dispozitive intrauterine (DIU), prezența leucoreei, antecedente genitale (biopsii de col uterin, cauterizări ale colului uterin). Conform strategiei SCCUT (și metodologiei ghidurilor medicale în vigoare privind screeningul pentru CCU), femeile cu vârsta între 25 - 29 de ani au beneficiat de testare inițială PAP ± (în funcție de rezultatul PAP); cele cu vârsta între 30 - 65 de ani au beneficiat de testare inițială HPVhr ± (în funcție de rezultatul testării HPVhr) (8). Lavajele cervicale prelevate au fost transportate (conform protocoalelor SCCUT) la INSMC "Alessandrescu - Rusescu" București (partener lider în SCCUT), prelucrările și testările fiind realizate în laboratoarele de anatomopatologie și genetică ale acestuia. Testarea și rezultatele PAP au utilizat sistemul ThinPrep / ThinPrep Imaging System, cea mai recentă și avansată tehnologie în domeniu. Testarea HPVhr a fost realizată cu testul comercial AmpFire® HPV Screening 16/18/HR Atila BioSystems 4.1 și PowerGene 9600 Plus Real - Time PCR System (12,13).

6.3. REZULTATE

Tabel 1. - Lot de studiu: caracteristici compilate cu testarea HPVhr

Dovezi	36813 de femei cu vârsta între 25 - 65 de ani	32225 (87,5%) HPVhr negativ	4588 (12,5%) HPVhr pozitiv	p
<i>Vârsta (medie ± SD)</i>	46,14 ± 8,65 ani	46,28 ± 8,56 ani	45,12 ± 9,21 ani	< 0.001*
<i>Interval de vârstă (nr., %)</i>				
25 - 29 ani	448 (1,2%)	307 (1%)	141 (3,1%)	<
30 - 65 ani	36365 (98,8%)	31918 (99%)	4447 (96,9%)	0.001**
<i>Status hormonal (nr., %)</i>				
ciclică	19318 (56,7%)	16801(56,4%)	2517 (59,2%)	<
menopauză	14306 (42%)	12638(42,4%)	1668 (39,3%)	0.001**
<i>DIU (nr., %)</i>				
absent	36125 (98,1%)	31608(98,1%)	4517 (98,5%)	0.094**
prezent	688 (1,9%)	617 (1,9%)	71 (1,5%)	
<i>Leucoree (nr., %)</i>				
absentă	35282 (95,8%)	30898(95,9%)	4384 (95,6%)	0.304**
prezentă	1531 (4,2%)	1327 (4,1%)	204 (4,4%)	
<i>Antecedente genitale pre - screening Cauterizare col uterin (nr., %)</i>				
absentă	36085 (98%)	31573 (98%)	4512 (98,3%)	0.103**
prezentă	728 (2%)	652 (2%)	76 (1,7%)	
<i>Biopsii de col (Nr., %)</i>				
absentă	36523 (99,2%)	31967(99,2%)	4556 (99,3%)	0.528**
prezentă	290 (0,8%)	258 (0,8%)	32 (0,7%)	

Nota: SD = deviație standard; *Student T-Test, **Fisher's Exact Test

6.5. CONCLUZII

Un diagnostic precoce, urmat de tratament și monitorizare adecvate sunt esențiale pentru a stopa inițierea, dezvoltarea și evoluția negativă a CCU. O evaluare prealabilă permite identificarea factorilor

de risc, mai ales în stadii incipiente ale CCU, și, ca atare poate fi inițiat un tratament personalizat prompt.

HPVhr, cunoscut ca factor de risc major prioritar, în studiul de față, a fost identificat la femeile cu vârsta între 30 - 65 ani, la cele ciclice hormonal, la cele fără DIU, la cele cu leucoree absentă și la cele fără antecedente genitale personale pre - screening (cauterizări și biopsii ale colului uterin).

Este imperios necesară conștientizarea și educarea femeilor în special, dar și a populației generale cu privire la riscul prezenței HPVhr ca risc prioritar al dezvoltării CCU, impunând screeningul primar HPVhr pentru prevenția precoce. Acest obiectiv, urmărit și atins în SCCUT, constituie linia directoare marcantă pentru eradicarea CCU.

CCU, încă o provocare medicală substanțială în România, impune eforturi pentru eludarea barierelor socio - culturale prin vaccinare anti HPV, screening primar HPVhr, tratament și conștientizare.

7. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Aspectele detaliate mai sus, au condus la următoarele concluzii și direcții de perspectivă:

- Citologia PAP, încă, rămâne unul din pilonii de bază ai screeningului pentru CCU, datorită specificității înalte și, important, accesibilității medico - economice.

ACOG recomandă: majoritatea femeilor ar trebui supuse screeningului cervical primar cu test PAP, pentru prima oară, la 21 ani; majoritatea femeilor cu vârsta sub 30 ani ar trebui supuse unui screening cervical o dată la 2 ani; femeilor cu vârsta de și peste 30 ani pot fi reexamineate o dată la 3 ani.

- Screeningul primar al CCU prin testare primară HPV/ HPVhr înlocuiește treptat alte modalități de screening în multe țări. Detectează mai multe leziuni CIN la un cost mai mic. Rezultatele negative oferă o mai bună asigurare împotriva dezvoltării CIN și a CCU, cu reducerea frecvenței screeningului.

Implementarea cu succes a screeningului bazat pe populație, necesită teste validate clinic, laboratoare acreditate și algoritmi de triaj simplificați și standardizați.

- Co - testarea PAP + HPV este varianta cea mai bună în screeningul CCU, mai ales pentru femeile între 30 - 65 ani.
- Ghidurile internaționale privind screeningul primar al CCU trebuie frecvent actualizate în vederea unor orientări benefice pentru sănătatea femeii.

ACS și-a publicat recent ghidurile actualizate de screening pentru CCU 2020. Aceste orientări actualizate indică în mod clar că screeningul CCU ar trebui să înceapă la vârsta de 25 de ani, cu utilizarea screeningului primar HPV ca metodă de screening preferată.

Co - testarea este considerată acceptabilă dacă screeningul primar HPV nu este disponibil. Dovezilor publicate de ACS susțin pe deplin aceste noi linii directoare privind depistarea și managementul CCU.

- Este extrem de importantă studierea impactului vaccinării anti HPV în screeningul CCU.
- Noi biomarkeri necesită să fie dezvoltați, în vederea utilizării eficiente pentru triajul cazurilor HPVhr pozitive.
- Programele naționale de screening cervical trebuie să vizeze în egală măsură femeile asigurate și neasigurate, permițând astfel controlul adecvat al CCU cu accesul echitabil la servicii de sănătate imperios necesare, inclusiv la servicii de prevenție primară și secundară.

BIBLIOGRAFIE selectivă

1. *GLOBOCAN 2022* / <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/23-cervix-uteri-fact-sheet.pdf>, accesat in 31.01.2025.
2. Kojalo, U., Tisler, A., Parna, K. et al. *An overview of cervical cancer epidemiology and prevention in the Baltic States*. BMC Public Health 23, 660 (2023) / <https://doi.org/10.1186/s12889-023-15524-y>, accesat in 31.01.2025.
3. Okunade KS. *Human papillomavirus and cervical cancer*. J Obstet Gynaecol. 2020 Jul;40(5):602-608. doi: 10.1080/01443615.2019.1634030.
4. Luo Q, Zeng X, Luo H, Pan L, Huang Y, Zhang H, Han N. *Epidemiologic characteristics of high-risk HPV and the correlation between multiple infections and cervical lesions*. BMC Infect Dis. 2023 Oct 7;23(1):667. doi: 10.1186/s12879-023-08634-w.
5. Luvían-Morales J, Gutiérrez-Enríquez SO, Granados-García V, Torres-Poveda K. *Risk factors for the development of cervical cancer: analysis of the evidence*. Front Oncol. 2024 May 23;14:1378549. doi: 10.3389/fonc.2024.1378549.
6. Kashyap N, Krishnan N, Kaur S, Ghai S. *Risk Factors of Cervical Cancer: A Case-Control Study*. Asia Pac J Oncol Nurs. 2019 Jul-Sep;6(3):308-314. doi: 10.4103/apjon.apjon_73_18.
7. Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology*, Sixth Edition, vol. 2, 2013, Wolters Kluwer Health/ Ed. Lippincott Williams & Wilkins.
8. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. *Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type*. Int J Cancer. 2017 Aug 15;141(4):664-670. doi: 10.1002/ijc.30716.
9. PAHO. *A cervical cancer-free future: First-ever global commitment to eliminate a cancer* / <https://www.paho.org/en/news/17-11-2020-cervical-cancer-free-future-first-ever-global-commitment-eliminate-cancer>, accesat in 31.01.2025.

10. Goldstein A, Gersh M, Skovronsky G, Moss C. *The Future of Cervical Cancer Screening*. Int J Womens Health. 2024 Oct 23;16:1715-1731. doi: 10.2147/IJWH.S474571. SCCUT / <https://sccut.insmc.ro/>, accesat in 31.01.2025.
11. SCCUT / <https://sccut.insmc.ro/>, accesat in 31.01.2025.
12. Koussouri A. et al. *Comparison of high-risk HPV detection by the AmpFire® HPV Screening 16/18/HR technique (Atila Biosystems) and the hybrid capture 2 test (Qiagen) // Molecular Biology Reports*. 2024. Vol. 51. No. 1. 52.
13. Cantley RL, Jing X, Smola B, Hao W, Harrington S, Pantanowitz L. *Validation of AI-assisted ThinPrep® Pap test screening using the Genius™ Digital Diagnostics System*. J Pathol Inform. 2024 Jul 2;15:100391. doi: 10.1016/j.jpi.2024.100391.
14. Yao Q, Wang J, Elfström KM, Strander B, Dillner J, Sundström K. *Evaluation of primary HPV-based cervical screening among older women: Long-term follow-up of a randomized healthcare policy trial in Sweden*. PLoS Med. 2024 Dec 19;21(12):e1004505. doi: 10.1371/journal.pmed.1004505.
15. Bhatla N, Singhal S. *Primary HPV screening for cervical cancer*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2020 May;65:98-108. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.02.008.
16. Einstein MH, Zhou N, Gabor L, Sahasrabuddhe VV. *Primary Human Papillomavirus Testing and Other New Technologies for Cervical Cancer Screening*. Obstet Gynecol. 2023 Nov 1;142(5):1036-1043. doi: 10.1097/AOG.00000