



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“CAROL DAVILA” din București



2026

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“CAROL DAVILA” din București

**ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

***IMPLICAREA VIRALĂ ÎN ONCOGENEZĂ ȘI
MANAGEMENTUL CANCERELOR DE CĂI AERODIGESTIVE
SUPERIOARE***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. BERTEȘTEANU ȘERBAN VIFOR GABRIEL

Student-doctorand:

POPESCU DAN-ALEXANDRU

2026

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București
Strada Dionisie Lupu nr. 37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal: 4192910
Cont: RO57TREZ70220F330500XXXX, Banca: TREZORERIE sect. 2

+40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722

www.umfcd.ro

Cuprins

Introducere

I. 1

1. 1

- 1.1. Scurt istoric..... 1
- 1.2. Carcinogeneza și neoplasmul căilor aerodigestive superioare 2
- 1.3. Istoricul natural al infecției orale cu HPV 3

2. 3

- 2.1. Tropismul virusului Papiloma Uman (HPV) 4
- 2.2. Factori de risc pentru cancerul orofaringian 4
- 2.3. Incidența cancerului orofaringian HPV-pozitiv..... 4
- 2.4. Prevalența HPV în cancerul orofaringian 4
- 2.5. Metode de prevenție 5
- 2.6. Stadializare TNM..... 5
- 2.7. Tratament..... 6
- 2.8. Efectele secundare ale tratamentului: 7
- 2.9. Noi tendințe în strategia terapeutică – Dezescaladarea terapiei 7
- 2.10. Prognostic comparativ (OPC HPV+ vs OPC HPV-) 7

II. 7

3. 7

- 3.1. Ipoteza de lucru 8
- 3.2. Obiectivele cercetării 8

4. 10

5. 12

- 5.1. Introducere..... 12
- 5.2. Material și metodă..... 12
- 5.3. Rezultate și discuții 13

6. 16

- 6.1. Introducere..... 16
- 6.2. Material și metodă..... 16
- 6.3. Rezultate și discuții 16

7.	21
7.1.	Concluzii 21
7.2.	Contribuții personale 22
Bibliografie selectivă	23

Lista lucrărilor publicate în revistele de specialitate:

1. Viral involvement in Oncogenesis of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Strategies

Dan-Alexandru Popescu, Miruna-Maria Apetroaei-Leucă, Mihai-Dumitru Tudosie, Simona-Andreea Rujan, Bianca-Petra Taher, Raluca Grigore, Alexandra Maria Marin, Gloria-Simona Berteșteanu, Diana Cosmina Drăgan, Bogdan Popescu, Șerban Vifor-Gabriel Berteșteanu, Farmacia 2026; 75.

2. Multi-Step Surgical Management in a Patient with Recurrent Laryngeal Papillomatosis

Dan-Alexandru Popescu, Mihai-Dumitru Tudosie, Simona-Andreea Rujan, Bianca-Petra Taher, Raluca Grigore, Alexandra Maria Marin, Gloria-Simona Berteșteanu, Diana Cosmina Drăgan, Bogdan Popescu, Irina Doinița Popescu, Șerban Vifor-Gabriel Berteșteanu, Journal of Medicine and Life 2026.

3. The Impact of HPV Infection on the Development of Oropharyngeal Cancer: A Single-Center Experience

Dan-Alexandru Popescu, Mihai-Dumitru Tudosie, Simona-Andreea Rujan, Bianca-Petra Taher, Raluca Grigore, Alexandra Maria Marin, Gloria-Simona Berteșteanu, Diana Cosmina Drăgan, Bogdan Popescu, Irina Doinița Popescu, Șerban Vifor-Gabriel Berteșteanu, Chirurgia.

Introducere

În anul 2022, conform Institutului Național de Sănătate Publică, România avea o rată de incidență a cancerului de col uterin de 32,6 cazuri noi diagnosticate anual la 100.000 de femei și o rată standardizată de mortalitate de ~3 ori mai mare decât media Uniunii Europene. Cu un Program Național de Screening pentru acest tip de cancer asociat infecției cu HPV, includerea vaccinării împotriva virusului în Programul Național de Vaccinare (PNV) și extinderea gratuității vaccinului între 11 și 26 de ani, țara noastră încearcă să se încadreze în targetul propus de Organizația Mondială a Sănătății de scădere a incidenței bolii la 4 cazuri/100.000 de femei până în 2030.

În același timp, o altă afecțiune oncologică asociată infecției cu virusul Papiloma Uman (HPV) înregistrează o creștere abruptă a incidenței, cu precădere în țările dezvoltate. Cancerul orofaringian HPV-pozitiv a fost definit de AJCC (American Joint Committee on Cancer) ca entitate patologică distinctă, începând cu anul 2018, când stadializarea sa a suferit modificări în comparație cu cancerul orofaringian HPV-negativ. Schimbarea a fost necesară datorită etiopatogeniei distincte și prognosticului bolii, unul mai bun decât al cancerului orofaringian HPV-negativ, concluzii documentate în cercetările ultimelor decenii. În România, rata de creștere a incidenței acestei boli este mai mică decât în multe alte țări, dar dacă vorbim despre cancerul orofaringian de orice etiologie, ocupăm un loc fruntaș în Europa, cu ~11 cazuri noi diagnosticate anual la 100.000 de bărbați.

Cancerul continua să fie a 2-a cauză de morbiditate și mortalitate la nivel global, după afecțiunile sistemului circulator (Eurostat, 2026).

Frecvent diagnosticat în stadii avansate ale bolii, cancerul de tract aerodigestiv superior reprezintă o boală invalidantă prin posibila afectare a unei funcții vitale a organismului (respirația, prin mecanism obstructiv) și a altor două funcții conexe, deglutiția, respectiv fonația. Pentru conservarea unei calități a vieții acceptabilă post terapeutic, abordarea acestei patologii este una individualizată, direct dependentă de localizarea, extensia tumorală și stadiul de evoluție a bolii. Tratamentul chirurgical a beneficiat în ultimii ani de aportul chirurgiei minim invazive, care în prezent se bucură de o ascensiune inclusiv în țara noastră, mai cu seamă în Centrele Universitare. Microlaringoscopia suspendată cu laser CO₂ este o opțiune terapeutică din ce în ce mai uzitată în stadiile incipiente ale bolii.

Motivația alegerii temei a reprezentat-o, printre altele, necesitatea prevenției primare în patologia neoplazică din sfera orl, care spre deosebire de alte cancere urcă în statisticile incidenței. Lipsa unei educații sanitare corespunzătoare, condițiile socio-economice, precum și fragmentarea familială, sunt factori care conduc în multe cazuri la amânarea prezentării unui pacient la medic, diagnosticarea tardivă și un prognostic rezervat.

Implementarea unui Program Național de Screening pentru depistarea precoce a leziunilor (pre)canceroase de la nivel orofaringian, precum și realizarea unei baze de date centralizată ar aduce beneficii semnificative pentru supraviețuirea acestor pacienți și ar permite personalului medical de specialitate un control și o gestionare mai eficientă a patologiei.

Prezenta cercetare a presupus analiza retrospectivă a unui grup omogen de pacienți tratați într-un centru terțiar și s-a întins pe o perioadă de 3 ani (2020-2022). Baza de date colectată a fost analizată statistic cu ajutorul programului R, versiunea 4.6.0, (c) 2026 The R Foundation for Statistical Computing.

Primul studiu efectuat a avut ca obiectiv descrierea profilului pacienților, prin analiza caracteristicilor clinico-epidemiologice, respectiv a caracteristicilor tumorale și identificarea factorilor asociați cu severitatea neoplaziei, severitate care a fost cuantificată cu ajutorul overall survival (OS).

Cel de-al doilea studiu efectuat a avut ca obiectiv evaluarea impactului factorilor biologici și terapeutici asupra evoluției și prognosticului și determinarea RMST la 12 luni, la 24 de luni, respectiv 60 de luni în strânsă corelație cu tratamentul efectuat.

I. Stadiul actual al cunoașterii

1. Virusuri cu potential oncogen

În elaborarea și redactarea temei alese “Implicarea virală în oncogeneză și managementul cancerelor de căi aerodigestive superioare”, am pornit de la stadiul actual al cunoașterii în domeniu, aflat într-o continuă dinamică. Conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), aproximativ 20% din totalul cancerelor la nivel global sunt asociate cu agenți infecțioși. Dacă vorbim despre virusuri distincte, atunci avem 7 virusuri cunoscute ca precursori ai dezvoltării cancerelor (Krump NA, Molecular mechanisms of viral oncogenesis in humans, 2018):

1. Virusul Epstein-Barr,
2. Virusul Hepatic B,
3. Virusul limfotrop T uman-1,
4. Virusul Papiloma Uman,
5. Virusul Hepatic C,
6. Virusul Herpes asociat sarcomului Kaposi,
7. Polyomavirusul cu celule Merkel.

Din cauza faptului că induce cancer doar prin potențarea acțiunii cancerigene a altor agenți infecțioși, virusul imunodeficienței umane (HIV) nu a fost luat în calcul separat, neoplasmele care apar la pacienții HIV pozitiv fiind atribuite co-infecției (IARC) (Krump NA, Molecular mechanisms of viral oncogenesis in humans, 2018).

Fiind un subiect de interes pentru sănătatea publică, am considerat oportun să-mi îndrept atenția asupra Virusului Papiloma Uman și cancerului orofaringian HPV-pozitiv, în principal datorită creșterii incidentei acestui tip de neoplazie din sfera ORL, dar și a prevalenței HPV.

1.1. Scurt istoric

În anul 1942, Parsons și Kidd, au descris cele mai predispuse zone de la nivelul mucoasei orale de a fi infectate cu Papiloma Virus și au demonstrat că până și o iritație sau o traumă locală poate activa o infecție latentă cu Papiloma Virus (Wojciech Golusiński, 2017).

În a doua jumătate a secolului XX, Peyton Rous primea Premiul Nobel pentru descoperirea implicării virale în oncogeneză (1996) (Morhaf Jalab).

De asemenea, în 1989, Brandsma și Abramson au identificat ADN-ul viral (subtipul 16) în carcinomul scuamos de amigdală (Wojciech Golusiński, 2017), iar după anii 2000, cercetarea în domeniu a devenit mai susținută și datorită patologiei asociate în creștere.

1.2. Carcinogeneza și neoplasmul căilor aerodigestive superioare

Cancerul reprezintă o creștere anormală a celulelor ca urmare a unor modificări ale expresiei genelor, care conduc la dereglarea echilibrului dintre proliferarea și moartea celulară, evoluând în cele din urmă într-o populație de celule care invadează țesuturi, metastazează la distanță și poate provoca moartea gazdei, în lipsa unui tratament corespunzător (Morhaf Jalab).

Proto-oncogenele sunt gene implicate în cei 4 reglatori de bază ai creșterii celulare: factorii de creștere, receptorii factorilor de creștere, factori de transcripție nucleari, molecule de transducție a semnalului (Morhaf Jalab). Când o mutație se produce într-o proto-oncogenă, ea poate deveni oncogenă, fiind necesară o singură copie pentru progresia tumorală. Genele supresoare tumorale suprimă formarea tumorii prin controlul creșterii celulare și ele codifică proteine a căror absență și inactivarea expresiei sau mutației promovează oncogeneza (Morhaf Jalab). Prezența ADN-ului viral în celulele tumorale (întreg genomul viral sau doar o parte a acestuia) atestă potențialul oncogen al virusului (Morhaf Jalab).

Carcinoamele scuamose de cap și gât sunt a 7-a cea mai comună neoplazie, cu 890.000 de cazuri noi și 450.000 decese anual (conform estimărilor GLOBOCAN) (Barsouk A, 2023). Aceste tumori se dezvoltă în mucoasa tractului aerodigestiv superior (cavitatea bucală, nazofaringe, orofaringe, hipofaringe, laringe și glandele salivare), cu rol important în respirație, deglutiție și fonație. Virusul Papiloma Uman (HPV)

HPV este un virus ADN dublu-catenar. Genomul viral este organizat în 3 regiuni: early gene region (E), late gene region (L) și long control region (SV, 2017). Oncogenele virale E6 și E7 codifică oncoproteine care promovează replicarea virală. E6 se leagă și inactivează proteina supresor tumoral p53, care este responsabilă pentru apoptoza celulară. E7 se leagă și inactivează proteina Rb, eliberând factorul de transcripție E2F, care activează sinteza ADN-ului prin promovarea transcripției genelor implicate în acest proces (Cam H, 2003) (Flores ER, 2000).

Proteina p16 este implicată direct în reglarea ciclului celular ca mecanism compensator la inactivarea proteinei pRb. Este identificabilă prin imunohistochimie, prezentă în peste 70%

din celulele tumorale. Evaluarea HPV folosind imunohistochimia pentru p16 ar trebui efectuată la toți pacienții diagnosticați cu carcinom scuamos orofaringian, p16 fiind un marker surrogat valid pentru pozitivitatea HPV, chiar dacă pot apărea rezultate fals pozitive în circa 10-15% din cazuri (Machiels JP, 2020)

1.3. Istoricul natural al infecției orale cu HPV

Principală cale de transmitere a HPV este contactul sexual (piele-piele sau piele mucoasă) (Wierzbicka M, 2023) (Petca A, 2020). Există puține dovezi în ceea ce privește transmiterea prin salivă sau alte interacțiuni de rutină, transmiterea orală a infecției HPV fiind legată în principal de contactul sexual (Wierzbicka M, 2023). Cu toate acestea, sunt posibile și alte căi de transmitere cum ar fi autoinocularea, transmiterea indirectă prin mâini, transmiterea pe verticală de la mamă la copil în timpul contactului direct cu tractul genital al mamei infectate ori prin infecție ascendentă, după ruptura prematură a membranelor (Petca A, 2020). Există o perioadă de latență între expunerea la HPV, infectarea, infecția cronică și cancer, perioadă care poate dura 10 ani sau chiar 2-3 decenii (Taberna M, 2017). În cele mai multe dintre cazuri, sistemul imun îndepărtează virusul în fereastra de timp 7 luni-2 ani de la infectare, dar când acest lucru nu se întâmplă, crește riscul dezvoltării unei leziuni precanceroase. Dacă leziunea precanceroasă nu intră în regresie, poate progresa într-un cancer invaziv (Taberna M, 2017). HPV tipul 16 are cea mai mică rată de eliminare.

Ciclul de viață al HPV este strâns legat de procesul de diferențiere al epiteliului gazdă. Epiteliul criptic care acoperă amigdalele și baza limbii acționează ca un rezervor pentru virus, oferind acces la stratul său bazal pentru replicarea virală.

2. Cancerul orofaringian HPV-pozitiv

2.1. Tropismul virusului Papiloma Uman (HPV)

HPV are o predilecție pentru epiteliul scuamos de la nivelul amigdalelor și bazei limbii (Hans Behrbohm, 2009). Există 2 explicații pentru această localizare: ambele fac parte din inelul limfatic al lui Waldeyer, implicat în răspunsul imun și prezența cripetelor de la nivelul

mucoasei, care oferă un acces mai ușor la singurele celule epiteliale care intră în diviziune, cele din stratul bazal.

Tulpina HPV16 este extrem de dominantă în cauzalitatea cancerului orofaringian, contribuind la 87% din carcinoamele scuamoase orofaringiene (Goon P, 2022) (Bray F, 2017) (Buell, 1974). Există și alte asocieri pozitive, la frecvențe mai reduse, pentru tulpinile de HPV 18,31,33,52 (Goon P, 2022) (Michaud DS, 2014).

P16INK4a este un marker proteic supresor tumoral a cărui expresie îmbunătățește supraviețuirea în carcinoamele scuamoase orofaringiene (Sedghizadeh PP, 2016). Utilizarea în combinație a colorației p16 și Ki-67 crește acuratețea diagnosticului, cu precădere în diferențierea leziunilor de grad scăzut de cele de grad înalt (Bean SM, 2007) (Chen CC, 2020) (Walts AE, 2006).

2.2. Factori de risc pentru cancerul orofaringian

Profilul pacientului cu cancer orofaringian HPV pozitiv este: sexul masculin, statut socio-economic ridicat, nu fumează, nu consumă alcool, recunoaște un număr crescut de parteneri sexuali și este practicant al sexului oral, are istoric de consumator de droguri, de vârstă medie (distribuție bimodală pe grupe de vârstă: 30-50 de ani, respectiv 60-70 ani).

2.3. Incidența cancerului orofaringian HPV-pozitiv

În anul 2022, România avea una dintre cele mai mari rate de cancer orofaringian în rândul bărbaților din lume, cu 10,6 cazuri noi la fiecare 100.000 de bărbați într-un an (Rumgay H, 2026).

Cel puțin în ultimele 2 decenii, s-a înregistrat o creștere bruscă a incidenței cancerelor orofaringiene HPV-pozitive, care în unele țări dezvoltate le-au depășit pe cele HPV-negative.

2.4. Prevalența HPV în cancerul orofaringian

Datele epidemiologice sugerează că prevalența cancerului orofaringian HPV pozitiv, ar putea varia în funcție de statutul socioeconomic al țării (Lu Y, 2022).

Când facem referire doar la prevalența infecției HPV orale, studiul publicat în anul 2012 arată o prevalență de 3% inclusiv pentru o persoană care neagă practica sexului oral, procent care se dublează în situația a 2-5 parteneri, ajunge la 10% în cazul a 6-10 parteneri și până la 22% la 21 sau mai mulți parteneri (Gillison ML, 2012).

2.5. Metode de prevenție

Prima linie de apărare este reprezentată de (Timbang MR, 2019):

- a. Vaccinare!
- b. Metodele de screening devin mai importante și necesare pentru creșterea speranței de viață.
- c. Schimbarea stilului de viață, prin promovarea practicilor sexuale sigure.
- d. Tehnica identificării AND-ului viral în salivă are eficiență redusă, pentru că în cele mai multe cazuri, infecția HPV nu progresează către malignitate.
- e. Serologia HPV pentru depistarea anticorpilor (împotriva proteinelor HPV16) se poate dovedi utilă în stabilirea populației la risc.
- f. cea mai fidelă investigație pentru identificarea leziunilor în stadiu incipient este NBI (narrow band imaging), cu o sensibilitate și o acuratețe mult mai mare decât fibroscopia cu lumină alba.

2.6. Stadializare TNM

Stadiul I	Tumora T1 $\leq$ 2 cm . Tumora T2 > 2 cm și $\leq$ 4 cm.
T1N0M0/ T2N0M0	Fără invazie ganglionară și/sau metastaze.
T0N1M0, T1N1M0/ T2,N1,M0	Tumora primară nedecelabilă sau mai mică de 4 cm. Invazie ganglionară laterocervicală ipsilaterală, ganglioni $\leq$ 6 cm.
Stadiul II	Tumora primară nu este găsită sau este $\leq$ 4 cm.
T0N2M0/ T1N2M0/ T2N2M0	Invazie ganglionară laterocervicală contralaterală, ganglioni $\leq$ 6 cm.
T3,N0,M0 T3N1M0/ T3N2M0	Tumora T3 > 4 cm sau cu invazie în epiglota. Invazie ganglionară laterocervicală, ganglioni $\leq$ 6 cm.
Stadiul III	Tumora primară nedecelabilă (T0)
T0N3M0/ T1N3M0, T2N3M0/ T3N3M0	Dacă este găsită are orice dimensiune sau invadează epiglota (T1,T2,T3). Invazie ganglionară LC, cel puțin unul > 6 cm (N3).
T4N0M0/ T4N1M0 T4N2M0/ T4N3M0	Tumora T4 invadează laringele, mușchiul limbii, oasele cavității orale (pterigoid medial, palat dur, os maxilar) sau se extinde mai mult la nivelul gâtului sau capului. Invazie ganglionară LC.
Stadiul IV	

Orice T, Orice N, M1	Invazie tumorală la distanță de orofaringe (M1)
----------------------	---

(Zanoni DK, 2019)

Stadializarea bolii a suferit modificări începând cu anul 2018, în raport cu cancerul orofaringian HPV negativ. Astfel, pentru ganglionii laterocervicali ipsilaterali cu diametrul sub 6 cm a rămas doar stadializare N1, pentru ganglionii localizați contralateral sau bilateral, cu dimensiunea sub 6 cm, avem stadializare N2, iar stadiile T4a și T4b s-au comasat în T4, datorită supraviețuirii similare a pacienților.

2.7. Tratament

Stadiul I (N0) Fără invazie ganglionară	2 opțiuni de tratament: Radioterapie, apoi control imagistic Chirurgie ± terapie adjuvantă
Stadiul I (N1) Invazie ganglionară cu 1 ganglion ≤ 3cm	3 opțiuni de tratament: Radioterapie, apoi control imagistic Chirurgie ± terapie adjuvantă RT + chimioterapie, apoi control imagistic
Stadiul I (N1) Invazie ganglionară cu 1 ganglion > 3cm sau prezența a cel puțin 2 ganglioni Stadiul II Stadiul III	2 opțiuni de tratament: Radioterapie + chimioterapie, apoi control imagistic Chirurgie și terapie adjuvantă
Stadiul IV	Chimioterapie. Îngrijire paliativă

AJCC 8th Edition (Zanoni DK, 2019)

2.8. Efectele secundare ale tratamentului:

a. Chirurgicale: afonie, dificultăți de vorbire, dificultăți la deglutiție, paretezii auriculare, de ordin estetic, deficit de hormoni tiroidieni (hipotiroidism), durere locală, infecție locală.

b. Câteva efecte secundare comune ale **radioterapiei** sunt următoarele: fatigabilitate, roșeața pielii, uscăciune și prurit, descumarea pielii, xerostomie, alterarea gustului, odinofagie.

c. Cele mai frecvente efecte secundare ale **chimioterapiei** sunt: greață/vărsături, hipoestezie degete, afectare renală, hipoacuzie, acufene, eczeme, risc crescut de infecții, asociate radioterapiei.

2.9. Noi tendințe în strategia terapeutică – Dezescaladarea terapiei

- Pacienții cu cancer orofaringian HPV pozitiv au în general o vârstă medie mai scăzută.
- Efectele secundare ale tratamentului au impact din punct de vedere clinic, socio-economic.
- Pacienții cu cancer orofaringian HPV pozitiv au un prognostic favorabil.

Toți acești factori au dus la interesul pentru dezescaladarea terapiei, urmărindu-se menținerea ratei de supraviețuire și în același timp reducerea toxicității acute și tardive, derivată din tratament.

2.10. Prognostic comparativ (OPC HPV+ vs OPC HPV-)

Riscul de deces scade cu 28%, iar riscul de recidivă scade cu 49% în cazul pacienților diagnosticați și tratați pentru cancer de orofaringe HPV+, comparativ cu cei care prezintă cancer de orofaringe HPV- (Berman TA, 2017). **De ce avem un prognostic favorabil?** (Berman TA, 2017)

- a) În cazul cancerelor HPV+ se produce inactivare secundară a proteinei p53, fără alterarea genei. Chimioterapia sau radioterapia pot facilita activitatea antitumorală a acestei proteine.
- b) Pacienții diagnosticați cu cancer HPV+ sunt de regulă mai tineri, cu mai puține comorbidități.
- c) Factorii genetici implicați în special în tumorile HPV-negative.
- d) Persistența HPV în amigdale poate provoca un răspuns imun antitumoral pentru antigenele virale specifice secundar chimioterapiei sau radioterapiei.
- e) Tumorile HPV+ au o radiosensibilitate mai mare.
- f) Este posibil ca tumorile HPV+ să fie detectate precoce datorită apariției adenopatiei laterocervicale, care alertează pacientul și îl determină să se prezinte la medic.
- g) Cancerul de orofaringe HPV- prezintă extensie locoregională, fiind mai refractar la tratament.

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

3.1. Ipoteza de lucru

Cercetarea actuală pleacă de la ipoteza documentată în literatura de specialitate, referitoare la rolul determinant al agenților virali oncogeni, în cazul de față Virusul Papiloma Uman, în etiopatogenia carcinoamelor scuamoase de tract aerodigestiv superior, influențând evoluția clinică a bolii. Creșterea incidenței cancerelor orofaringiene HPV-pozitive este de asemenea realitatea ultimelor doua decenii, în unele țări occidentale numărul acestora depășindu-l pe acela al cancerelor orofaringiene HPV-negative.

Evaluarea statusului HPV al proliferării tumorale are o importanță deosebită, pozitivitatea reprezentând un factor prognostic favorabil, cu un risc de deces și/sau recidivă mai mic.

Carcinoamele scuamose de cap și gât sunt a 7-a cea mai comună neoplazie, cu aproape 900.000 de cazuri noi diagnosticate și 450.000 decese anual (conform estimărilor GLOBOCAN) (Barsouk A, 2023) (POPESCU Dan. A.-L. M., 2026)

Studiul actual își propune analizarea a 67 de pacienți, internați, diagnosticați cu cancere ale căilor aerodigestive superioare și tratați atât în secția ORL, cât și pe secțiile de Radioterapie și Oncologie Medicală din cadrul Spitalului Clinic Colțea, București. Datele au fost extrase prin analiza documentelor medicale (foi de observație în format fizic sau electronic, buletine histopatologice, buletine de imunohistochimie, protocoale operatorii).

3.2.Obiectivele cercetării

Obiective generale:

- Actualizarea informațiilor referitoare la tema aleasă;
- Analiza comparativă a datelor rezultate în urma studiului ce face obiectul Tezei de Doctorat cu datele existente în literatura de specialitate;
- Obținerea unor rezultate relevante statistic după analiza cazuisticii cuprinse în studiu, rezultate care vor confirma/infirma ipoteza de lucru și se doresc a fi un punct de referință pentru cercetările ulterioare.

Obiective imediate:

- Identificarea selectivă a factorilor demografici ai pacienților,
- Analiza investigațiilor medicale,

- Analiza protocoalelor terapeutice,
- Stadializarea finală, după completarea examenului HP cu teste de imunohistochimie, în contextul fenomenului de „downstaging” din rândul carcinomului orofaringian HPV-pozitiv, oficializat în manualul de stadializare a cancerului (AJCC, 2018).
- Evaluarea răspunsului la terapia unimodală/multimodală.

4. Metodologia cercetării

Prezentul material este structurat în două studii desfășurate pe o perioadă de 3 ani (între 2020 și 2022 inclusiv).

Criterii de includere în studiu:

- pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani;
- pacienți care au semnat consimțământul informat;
- pacienți care s-au adresat Spitalului Clinic Colțea, București, fie în Ambulatoriul de Specialitate ORL, fie în Unitatea de Primiri Urgențe, fie pe secția ORL;
- pacienți evaluați și diagnosticați clinic cu formațiuni tumorale ale căilor aerodigestive superioare;
- pacienți diagnosticați în urma biopsiei tumorale, cu cancere ale căilor aerodigestive superioare prin examen histopatologic de țesut;
- pacienți care au făcut IHC pentru evaluarea statusului HPV al proliferării tumorale.

Criterii de excludere din studiu:

- pacienți cu vârsta sub 18 ani;
- pacienți cu date incomplete;
- pacienți în cazul cărora examenul histopatologic a infirmat caracterul malign al tumorii;
- pacienți care după biopsia tumorală au urmat tratament în alte unități medicale, nu au putut fi evaluați în dinamica și nu am găsit informații despre supraviețuirea lor.

Variabilele studiate:

- distribuția pe sexe;
- distribuția pe grupe de vârstă;
- factori de risc;
- comorbidități;

- localizarea tumorală;
- diagnosticul clinic;
- diagnosticul histopatologic;
- diagnosticul imunohistochimic;
- stadializarea bolii;
- investigații paraclinice;
- constantele biologice;
- tratament chirurgical;
- terapie adjuvantă;
- follow-up;
- rată recidive;
- rată supraviețuire;

Motivația din spatele alegerii temei de cercetare este dată și de necesitatea creșterii ratei de vaccinare anti-HPV. În ritmul actual, România va avea nevoie de cel puțin 50 de ani pentru a atinge rata de imunizare împotriva infecției HPV recomandată de Organizația Mondială a Sănătății (90%). În anul 2024, rata de vaccinare în România era de doar 7,5%, statistică ce ne plasează printre codașele țărilor din Uniunea Europeană.

Pentru analiza statistică a fost folosit programul R, versiunea 4.6.0, (c) 2026 The R Foundation for Statistical Computing. Am apelat atât la analiza statistică descriptivă, cât și la statistică inferențială (analiza Kaplan-Meier, regresie Cox, test log-rank, analiza ROC).

Baza de date este una comună pentru cele 2 studii, fiind structurată pe ani calendaristici astfel:

- în anul 2020 - 34 de pacienți,
- în anul 2021 - 19 pacienți,
- în anul 2022 - 14 pacienți.

5. Studiul I

Analiza clinico-epidemiologică și anatomo-patologică a pacienților cu carcinom scuamos de căi aerodigestive superioare

5.1. Introducere

Studiu observațional, retrospectiv, nerandomizat pe un număr de 67 observații. Eșantionul populațional a constat din 67 de pacienți diagnosticați cu neoplasme ale căilor aerodigestive superioare care au urmat un tratament oncologic, eșantion reprezentativ pentru o populație de pacienți cu neoplasme de tract aerodigestiv superior, diagnosticați și tratați într-un centru terțiar.

Am folosit statistica descriptivă pentru caracteristici demografice (vârstă, sex), factori de risc (tutun, alcool, noxe profesionale), antecedente personale patologice, prezentarea clinică (simptomatologie și semne clinice), distribuția localizărilor tumorale, respectiv pe stadii ale bolii, gradul de diferențiere tumorală.

Studiul I a avut ca principale obiective:

- descrierea profilului pacienților incluși, prin analiza caracteristicilor clinico-epidemiologice, respectiv a caracteristicilor tumorale,
- identificarea factorilor asociați cu severitatea neoplaziei, severitate care a fost cuantificată cu ajutorul overall survival (OS).

Nu au fost disponibile datele complete pentru toți pacienții, nu s-a folosit vreo metodă de imputație pentru recuperarea acestora.

5.2. Material și metodă

Pentru analiza statistică a fost folosit programul R, versiunea 4.6.0, (c) 2026 The R Foundation for Statistical Computing.

Endpointurile principale ale studiului au fost decesul (da/nu) și perioada de supraviețuire (luni).

Nivelul de semnificație alfa al studiului a fost 0.05, valorile p mai mici de 0.05 fiind considerate semnificative statistic.

A fost folosită o analiză de supraviețuire combinată : pentru variabilele independente, care au fost diverși parametri demografici, clinici, paraclinici, categoricale a fost folosită o analiză Kaplan-Meier și un test log-rank, în vreme ce pentru variabilele continue a fost folosită o regresie Cox, apoi cu ajutorul unei analize ROC a fost determinată o valoare cut-off pentru variabilă și pe baza acestei valori au fost create 2 categorii ale variabilei independente care au fost analizate conform protocolului menționat pentru variabilele categoricale.

5.3. Rezultate și discuții

Distribuția pe sexe a cazurilor din lotul studiat a fost în favoarea bărbaților, cu un raport de 8,5:1. Date din literatura de specialitate arată un raport de 3,5:1, iar dacă ne raportăm strict la cancerul orofaringian, un raport de 5:1 (Dahlstrom KR, 2011).

Evoluția a fost mai severă la sexul masculin, dar diferențele sunt fără semnificație statistică.

Vârsta pacienților a variat între 38 și 78 de ani, cu o medie de 60 ani și o mediană de 62 ani. Literatura de specialitate indică cea mai mare incidență în al 6-lea, respectiv al 7-lea deceniu de viață (Dahlstrom KR, 2011). În prezent, raportat la cancerul orofaringian HPV-pozitiv, putem vorbi despre o distribuție bimodală pe grupe de vârstă, 30-50 de ani, respectiv 60-70 de ani.

Evoluția a fost mai severă la fumători, dar diferența este fără semnificație statistică.

Simptomatologia clinică a fost dominată de disfagie și odinofagie, cei mai mulți dintre pacienți prezentând simultan cel puțin 2 acuze subiective.

Cu privire la antecedentele personale patologice, marea majoritate a pacienților au prezentat patologie cardiacă asociată, cu precădere hipertensiune arterială (35,8%), dar și TBC (12%), al 2-lea neoplasm (9%), BPOC (7,5%) sau diabet zaharat (6%).

Investigațiile medicale la care au fost supuși pacienții din lotul studiat au fost clinico-biologice, paraclinice și imagistice, cu o bună accesibilitate în general, cu excepția PET-CT, din motive care țin de costuri ridicate.

Un procent de 85% din cazurile cuprinse în studiu s-au localizat la nivelul orofaringelui. Dintre acestea, 26,5% au fost cancere HPV-pozitive, iar 73,5% au fost cancere HPV-negative. Literatura de specialitate indică faptul că în unele țări occidentale, numărul cancerelor de orofaringe HPV-pozitive l-a depășit pe cel al cancerelor orofaringiene HPV-negative.

Distribuția cazurilor în funcție de stadiul tumoral: 5 dintre pacienți (reprezentând un total de 7,5%) au fost diagnosticați în stadiul I de evoluție a bolii, 11 pacienți (16,5%) au fost diagnosticați în stadiul II de evoluție a bolii, 16 pacienți (24%) au fost diagnosticați în stadiul III de evoluție a bolii, 20 de pacienți (30%) au fost diagnosticați în stadiul IV a, 11 pacienți (16,5%) au fost diagnosticați în stadiul IV b și 2 dintre pacienți (3%) au fost diagnosticați în stadiul IV c. Remarcăm o predominanță a pacienților diagnosticați în faze avansate de evoluție a bolii, care se va reflecta și în rata de supraviețuire generală.

Cel mai întâlnit grad de diferențiere tumorală în lotul de cazuri studiat a fost reprezentat de carcinomul scuamos bine diferențiat G1 (27 de cazuri, reprezentând 40% din totalul cazurilor).

Au fost diferențe majore de evoluție, tumorile T1 și T2 având o evoluție mult mai bună față de tumorile T4. Pentru stadiile T incipiente supraviețuirea medie la 12 luni a fost cu peste 2 luni mai mare, supraviețuirea medie la 24 luni a fost cu aproape 8 luni mai mare și supraviețuirea medie la 60 luni a fost cu peste 30 luni mai mare.

Evoluția a fost mult mai bună pentru pacienții cu N0 și N1. Pentru stadiile N incipiente supraviețuirea medie la 12 luni a fost cu peste 2 luni mai mare, supraviețuirea medie la 24 luni a fost cu aproape 8 luni mai mare și supraviețuirea medie la 60 luni a fost cu peste 29 luni mai mare.

În stadiile incipiente ale bolii (I și II), supraviețuirea medie la 5 ani a fost cu peste 30 de luni mai mare decât în stadiile mai avansate.

Imediat după ce am documentat diagnosticul pozitiv care a confirmat malignitatea (în urma consultării buletinelor examenului histopatologic de țesut), am constatat ca marea

majoritate a pacienților (peste 70%) nu au efectuat teste de imunohistochimie pentru stabilirea statusului HPV al proliferării tumorale. Printre motivele invocate s-au numărat: restricțiile din timpul pandemiei de Covid-19, lipsa aparținătorilor sau a suportului social, dificultăți financiare, dificultăți de ordin logistic. Ca urmare, am făcut o solicitare oficială în vederea efectuării retroactive a testelor de imunohistochimie pentru o mare majoritate a pacienților inclusi în studiu. După admiterea solicitării, cu colaborarea doamnei Dr. Popa Ileana, a Dr. Welt Luminița (șef serviciu Anatomie Patologică) și a întregului colectiv medical, au fost luate atât markerul biologic p16, cât și markerul biologic de proliferare celulară Ki-67, în 40 dintre cazurile cuprinse în studiu.

În cadrul analizei p16, diferențele au fost semnificative statistic, P16 pozitivat => evoluție mai bună. După documentarea prezenței infecției HPV în celulele tumorale prin evaluarea expresiei proteinei p16 la imunohistochimie, am refăcut stadializarea cazurilor conform Manualului AJCC de Stadializare a Cancerului, ediția a 8-a. În 2018, stadializarea cancerului orofaringian asociat cu HPV a suferit modificări, datorită răspunsului mai bun la tratament și prognosticului favorabil pe care acești pacienți îl au comparativ cu formele induse de alți factori etiologici (fumat, alcool, ș.a.m.d).

Vârsta și procentul de exprimare pentru Ki67 sunt variabile continue, am folosit o regresie Cox simplă pentru a investiga influențele lor asupra OS și am descoperit existența unei asocieri pozitive între procentul de Ki67 exprimat și hazardul de deces, o creștere cu 1 este asociată cu o creștere cu 2% a hazardului de deces.

Am folosit o analiză de tip survival ROC și am calculat o valoare de cutoff pentru valoarea Ki67; valoarea testată a fost 80% de exprimare Ki67. Am folosit valoarea de cut-off pentru a împărți pacienții în două categorii. Deși diferențele sunt la limita semnificației statistice, sunt dovezi că la pacienții cu nivelul de exprimare a Ki67 peste 80% evoluția este mai severă (analiza fiind făcută doar pe un subeșantion de 54 de pacienți cu date complete Ki67).

Într-un model de analiză cu TNM și categoria Ki-67, observăm că influența categoriei Ki67 este mai puternică la modelul multiplu, categoria Ki67 peste 80% este mai puțin frecventă pentru stadiile incipiente.

6. Studiul II

Analiza tratamentului și a factorilor prognostici asupra supraviețuirii

6.1. Introducere

Studiu observațional, retrospectiv, nerandomizat pe același eșantion de 67 de pacienți.

Studiul II a avut ca principale obiective:

- evaluarea impactului factorilor biologici (markerul p16) și terapeutici (tratament chirurgical, radioterapie, chimioterapie) asupra evoluției și prognosticului.
- determinarea RMST la 12/24/60 luni, în strânsă corelație cu tratamentul efectuat.

Nu au fost disponibile datele complete pentru toți pacienții, nu s-a folosit vreo metodă de imputație pentru recuperarea acestora.

6.2. Material și metodă

Pentru analiza statistică a fost folosit programul R, versiunea 4.6.0, (c) 2026 The R Foundation for Statistical Computing.

Endpointurile cheie ale studiului au fost decesul (da/nu) și perioada de supraviețuire (luni).

Nivelul de semnificație alfa al studiului a fost 0.05, valorile p mai mici de 0.05 fiind considerate semnificative statistic.

Am folosit statistica inferențială, o analiză de supraviețuire combinată: pentru variabilele categoricale a fost folosită o analiză Kaplan-Meier și un test log-rank, în vreme ce pentru variabilele continue am folosit modele simple și modele multiple de regresie Cox.

6.3. Rezultate și discuții

Monoterapia a fost opțiunea de tratament în 17 (25%) dintre cazuri: 3 pacienți au beneficiat exclusiv de tratament chirurgical, 8 pacienți au beneficiat exclusiv de tratament radioterapic și 6 pacienți au efectuat doar chimioterapie paliativă.

Terapia asociată a fost opțiunea de tratament în 50 (75%) dintre cazuri: 17 pacienți au beneficiat de tratament chirurgical și radioterapie, 16 pacienți au efectuat tratament oncologic (radioterapie și chimioterapie), 16 pacienți au fost tratați chirurgical, ulterior efectuând tratament oncologic (radioterapie și chimioterapie), iar 1 pacient a beneficiat de tratament chirurgical și chimioterapie. În toate cazurile tratate în cadrul Spitalului Clinic Colțea, decizia terapeutică a fost luată în urma colaborării interdisciplinare orl-oncologie-radioterapie-radiologie și imagistică- anatomie patologică din cadrul Comisiei Oncologice.

De menționat că tratamentul oncologic a fost în prea puține cazuri influențat de statusul HPV al proliferării tumorale, în condițiile non-compliancei pacienților la recomandările medicale privitoare la necesitatea completării investigațiilor cu teste de imunohistochimie.

Principalele **intervenții și tehnici chirurgicale** folosite:

- Faringectomia laterală tip Trotter,
- Bucofaringectomia transjugala,
- Ablatie formațiune tumorală parafaringiană,
- Glosoplectomie parțială cu bucofaringectomie transmandibulară extinsă,
- Hemiglosoplectomie transmandibulară și ablație tumoră amigdală palatină,
- Hioepiglottectomia Huet extinsă la baza de limbă,
- Bucofaringectomie transorală cu rezecție bază de limbă,
- Bucofaringectomie prin abord combinat (transjugal și faringectomie laterală),
- Hemilaringectomie ¼ cu faringectomie parțială laterală,
- Bucofaringectomie prin abord transcervical,
- Bucofaringectomie laterală transmandibular,
- Amigdalectomie cu laser CO2,
- Laringectomie totală suprahioidiană, subcricoidiană, cu glosiectomie cvasitotală,
- Hioepiglottectomie extinsă la baza de limbă cu ancorare laringe la baza de limbă,
- Bucofaringectomie transorală laterală laser CO2 cu glosiectomie parțială,
- Bucofaringectomie laterală cu rezecția comisurii intermaxilare,
- Uvulectomie totală.

Intervențiile principale au fost completate cu evidare ganglionară jugulo-carotidiană funcțională/radical modificată ipsilateral/bilateral, ligaturi/rezecții arteriale, rezecție nerv spinal accessor, submaxilectomie.

În cadrul studiului au fost 12 pacienți care au avut nevoie de chirurgie reconstructivă pentru refacerea defectului după intervenția radicală, 9 pacienți au beneficiat de traheotomie de urgență (reprezentând un procent de 24,5%), în timp ce 28 de pacienți au fost supuși traheotomiei de necesitate (75,5%). Totodată, 46 de pacienți au beneficiat de montarea unei sonde nazogastrice, 5 pacienți au beneficiat de montarea unei gastrostome de alimentație, iar 34 de pacienți au beneficiat atât de traheostomă, cât și de alimentație pe sondă nazogastrică/gastrostomă.

Principalele tehnici folosite pentru reconstrucție au fost:

- Reconstrucție perete lateral orofaringe și planșeu buccal cu lambou musculocutanat din mușchiul sternocleidomastoidian,
- Osteosinteză mandibulară cu placuță și șuruburi,
- Reconstrucție defect submandibular cu lambou miofasciocutanat din SCM și recalibrare stoma traheală,
- Reconstrucție defect lojă jugulo-carotidiană cu lambou muscular din mușchiul SCM.

Marea majoritate a pacienților au efectuat tratament radioterapic în cadrul Centrului de Radioterapie din cadrul Spitalului Clinic Colțea. Doza totală de radiații stabilită a variat între 62-70 Gy/volum țintă la nivelul patului tumoral, împărțită de regulă în 33-38 fracțiuni și DT=20-50 Gy prescrisă la nivelul ariilor ganglionare, împărțită de regulă în 10-25 de fracțiuni. Selectiv, în unele cazuri s-a inițiat concomitent radioterapia cu administrarea de cisplatin.

Toleranța tratamentului a fost una în general bună, printre cele mai întâlnite reacții adverse numărându-se: rash-ul cutanat, eritrodermia postradică, edemul postradic, stomatita postradică, radiomucita, radiodermita.

În ceea ce privește chimioterapia, o parte importantă dintre pacienții care au urmat acest tratament l-au efectuat pe secția de Oncologie a Spitalului Clinic Colțea, iar o minoritate au fost luați în evidență și tratați în cadrul serviciului oncologic teritorial. Principalele opțiuni de tratament au fost terapiile asociate (cisplatin + 5-FU + cetuximab sau carboplatin + 5-FU sau paclitaxel + carboplatin sau cisplatin + 5-FU) mai frecvent, dar și monoterapia cu cisplatin,

cetuximab sau nivolumab. În cazul administrării de cisplatină, din cauza toxicității renale, a fost monitorizată constant rata filtrării glomerulare precum și alți indicatori ai funcției renale. Toleranța la tratament a fost variabilă, dar în general mai puțin bună comparativ cu radioterapia. Printre cele mai frecvente și severe reacții adverse au fost: anemia, neutropenia, hipomagneziemia, trombocitopenia, hiponatremia, hipoalbuminemia, limfopenia sau neuropatia periferică.

În cazul tuturor celor 8 pacienți din studiu care au fost diagnosticați cu recidivă tumorală a fost instituită chimioterapia paliativă, indicată și în unele cazuri în care s-a înregistrat progresie tumorală sub terapie multimodală.

Mortalitatea pe întregul lot a fost de aproximativ 67%, supraviețuirea medie a fost 3 ani iar mediana de supraviețuire 25 de luni. Un procent de 13,3% dintre pacienții diagnosticați cu cancer orofaringian HPV-pozitiv au prezentat recidivă tumorală. Procentul pacienților tratați pentru cancer orofaringian HPV-negativ care au prezentat recidivă a fost de 12,5%. Supraviețuirea la 5 ani pentru pacienții cu cancer orofaringian HPV-pozitiv a fost de 60%, în timp ce pentru cancerul orofaringian HPV-negativ, supraviețuirea a fost de doar 27%. Datele obținute sunt confirmate parțial în literatura de specialitate, Riscul de deces scade cu 28%, iar riscul de recidivă scade cu 49% în cazul pacienților diagnosticați și tratați pentru cancere de orofaringe HPV-pozitive, comparativ cu cei care prezintă cancere de orofaringe HPV-negative (Berman TA, 2017).

În perioada de selecție a cazurilor am identificat inclusiv pacienți diagnosticați cu papilomatoză laringiană. Dat fiind caracterul de benignitate al afecțiunii, acești pacienți nu au fost incluși în studiu. Totuși, papilomatoza laringiană recurentă merită atenție datorită evoluției imprevizibile, potențialului diseminării către alte segmente ale căilor respiratorii superioare sau, în cazuri rare, transformării maligne în carcinom scuamos (POPESCU Dan, 2026). Din cauza implicațiilor unei astfel de patologii asupra calității vieții prin afectarea funcțiilor respiratorii și fonatorii, importanța vaccinării devine incontestabilă.

Prima inițiativă națională de vaccinare pe scară largă împotriva HPV a avut loc în anul 2008, program abandonat în 2011. Lipsa campaniilor de informare publică și educație sanitară, răspândirea teoriilor empirice, teama referitoare la siguranța vaccinului, reticența generală a populației față de vaccinare au reprezentat principalele motive care au stat la baza insuccesului.

Ministerul Sănătății din România a demarat, în anul 2020, o nouă campanie de vaccinare împotriva HPV. Cu privire la cadrul legal, medicii de familie sunt responsabili de vaccinarea

împotriva HPV în România, inclusiv de accesul la vaccinuri HPV gratuite, care sunt furnizate de Ministerul Sănătății la cererea acestora (Manolescu, et al., 2022).

În prezent, vaccinarea împotriva HPV este inclusă în Programul Național de Vaccinare și începând din 10.2025 a fost extinsă gratuitatea pentru fetele și băieții cu vârsta cuprinsă între 11 și 26 ani. De asemenea, pentru femeile cu vârsta cuprinsă între 27 și 45 ani, vaccinul este compensat în proporție de 50% (VACCINAREA ÎMPOTRIVA HPV) (POPESCU Dan. T. M., 2026).

Testarea împotriva infecției cu HPV nu este necesară înaintea vaccinării, pentru că și în situația unei infecții HPV preexistente în organism, vaccinul oferă protecție prin celelalte serotipuri vaccinale, fără dovezi pentru scăderea acestuia în timp (VACCINAREA ÎMPOTRIVA HPV).

În țara noastră, Gardasil-9 este vaccinul utilizat în prezent. Este un vaccin nonavalent, care oferă protecție împotriva a 9 tulpini de HPV, acestea fiind: 6,11,16,18,31, 33, 45, 52 și 58, majoritatea fiind tulpini cu risc oncogenic ridicat.

Într-un model de analiză cu stadiul TNM și tratamentul chirurgical, observăm diferențe între modelele simplu și cel multiplu. La pacienții care nu au beneficiat de chirurgie radicală efectul devine semnificativ statistic când luăm în considerare stadiul TNM, această influență putând fi pusă pe seama asociației negative între predictorii – la pacienții cu stadiul mai avansat, chirurgia radicală nefiind posibilă; de asemenea HR crește pentru stadiile 3 și 4 la modelele multiple, tendința care de asemenea poate fi explicată cu ajutorul asociației negative între predictor.

Modelul analizei pentru toate modalitățile terapeutice sugerează că radioterapia pare a fi mai utilă dacă este asociată cu intervenția chirurgicală cu intenție radicală.

Au existat diferențe între modelele simple și cele multiple pentru statusul p16 și pentru stadiul N3, analiza ne relevă ca pacienții cu P16 negativ, stadiul N3 și cu valori de exprimare a Ki67 peste 80% au evoluțiile cele mai severe. Corelația markerilor biologici cu starea ganglionilor limfatici merită cercetări suplimentare, pentru determinarea factorilor prognostici asociați.

Pacienții la care a fost posibilă chirurgia radicală au o supraviețuire medie (RMST) la 12 luni cu 2,3 luni mai mare, efectul fiind semnificativ statistic, RMST la 24 de luni cu 4,8 luni mai mare și la 5 ani cu 10 luni mai mare, efectul fiind însă la limita semnificației statistice.

În analiza la 12 luni, RMST a fost cu peste 3 luni mai mare pentru radioterapie, analiza pentru 24 de luni arată o supraviețuire medie cu 7 luni mai mare pentru radioterapie, iar la 60 de luni diferențele au fost fără semnificație statistică.

7. Concluzii și contribuții personale

7.1. Concluzii

Prezenta cercetare s-a desfășurat pe o perioadă medie de timp (~3 ani), care s-a suprapus în mare măsură peste pandemia de Covid-19. Eșantionul de pacienți a fost unul relativ mic în principal din cauza problemelor logistice cu care sistemul de sănătate și societatea s-au confruntat între 2020-2022. Au fost pacienți care nu au efectuat integral tratamentul la Spitalul Colțea sau au preferat să se prezinte pentru follow-up în serviciile teritoriale orl, respectiv oncologie.

Direcția cercetării a fost dată de preocuparea manifestată la nivel mondial pentru creșterea alarmantă a incidenței cancerelor de orofaringe HPV-pozitive, în particular.

România înregistrează una dintre cele mai mari rate de cancer orofaringian în rândul bărbaților din Europa, cu ~11 cazuri noi diagnosticate la fiecare 100.000 de bărbați într-un an și în același timp are cea mai mică rată de vaccinare din Europa, sub 10%. Personal, consider că aceste cifre impun un plan de acțiune pe 2 direcții:

- demararea demersurilor pentru implementarea unui program național de screening pentru cancerul orofaringian,
- campanii de promovare a vaccinării împotriva HPV în școli, în mediul online, în timpul programelor de știri, prin intermediul panourilor publicitare, cu ocazia adunărilor publice.

Nu în ultimul rând, răspândirea teoriilor pseudoștiințifice ar trebui oprită prin combaterea argumentată a acestora de către cadrele medicale abilitate.

Prognosticul bun al cancerului orofaringian HPV-pozitiv comparativ cu cel al cancerului orofaringian HPV-negativ a fost confirmat în prezenta cercetare susținând datele din literatura de specialitate, dar nu reprezintă un motiv pentru a neglija răspândirea acestei patologii.

Manualul AJCC reprezintă standardul medical global utilizat de medicii chirurghi și clinicieni pentru clasificarea și stadializarea cancerului, iar în anul 2018, cancerul orofaringian

HPV-pozitiv a fost recunoscut drept o afecțiune complet diferită din punct de vedere biologic, epidemiologic și ca prognostic, în raport cu cancerul orofaringian HPV-negativ.

În prezenta cercetare, restadializarea a fost făcută retroactiv, din cauza lipsei informațiilor cu privire la diagnosticul imunohistochimic în timp real, la momentul inițierii terapiei asociate tratamentului chirurgical. Acest aspect poate fi considerat o limitare a studiului, dar în același timp poate reprezenta un imbold pentru viitoare lucrări științifice care să urmărească cum influențează diagnosticul imunohistochimic strategia terapeutică în cancerul orofaringian HPV-pozitiv.

7.2. Contribuții personale

1. Cel mai frecvent grad de diferențiere tumorală întâlnit în cazuistica cancerului orofaringian este reprezentat de carcinomul scuamos bine diferențiat, G1.
2. Localizarea predilectă a cancerului de căi aerodigestive superioare este la nivelul orofaringelui, în primul rând la nivel amigdalian, apoi la nivelul bazei limbii.
3. Evoluția cancerului de tract aerodigestiv superior a fost mai severă la sexul masculin.
4. Pentru stadiile incipiente (I și II) supraviețuirea medie la 12 luni a fost cu peste 2 luni mai mare, RMST la 24 de luni a fost cu 8 luni mai mare și la 5 ani a fost cu 30 luni mai mare.
5. Există o asociere pozitivă între procentul de Ki67 exprimat și hazardul de deces, o creștere cu 1 este asociată cu o creștere cu 2% a hazardului de deces.
6. Sunt dovezi că la pacienții cu nivelul de exprimare a Ki67 peste 80% evoluția este mai severă, chiar dacă diferențele sunt la limita semnificației statistice.
7. Supraviețuirea medie a fost 3 ani pe tot lotul de pacienți, iar mediana de supraviețuire 25 luni.
8. Radioterapia pare a fi mai utilă dacă este asociată cu intervenția chirurgicală cu intenție radicală.
9. Pentru statusul p16 și pentru stadiul N3, analiza ne relevă că pacienții cu p16 negativ, stadiul N3 și cu valori de exprimare a Ki67 peste 80% au evoluțiile cele mai severe.

10. Pacienții la care a fost posibilă chirurgia radicală au o supraviețuire medie (RMST) la 12 luni cu 2,3 luni mai mare, efectul fiind semnificativ statistic; RMST la 24 de luni cu 4,8 luni mai mare și la 5 ani cu 10 luni mai mare, efectul fiind însă la limita semnificației statistice.

11. Pentru 12 luni, timpul mediu de supraviețuire restricționat a fost cu peste 3 luni mai mare pentru radioterapie, iar pentru 24 luni, RMST a fost cu peste 7 luni mai mare.

Bibliografie selectivă

AM, C. (2024). The epidemic of human papillomavirus virus-related oropharyngeal cancer: current controversies and future questions. *Infect Agent Cancer*, 19(1):58.

Attner, P. (2012). Clinical implications of HPV in oropharyngeal cancer. *Karolinska Institutet. Thesis*, <https://hdl.handle.net/10616/41015>.

Ballestas SA, S. S. (2021). Trends in recurrent respiratory papillomatosis treatment. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed)*, 72(2):109-120.

Barsouk A, A. J. (2023). Epidemiology, Risk Factors, and Prevention of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Med Sci (Basel)*, 11(2):42.

Bean SM, E. I. (2007). Immunohistochemical expression of p16 and Ki-67 correlates with degree of anal intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol*, 31(4):555-61.

Berman TA, S. J. (2017). Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases. *Cancer*, 123(12):2219-2229.

Bertino G, P. F. (2023). Recurrent laryngeal papillomatosis: multimodal therapeutic strategies. Literature review and multicentre retrospective study. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 43(Suppl. 1):S111-S122.

Bodily J, L. L. (2011). Persistence of human papillomavirus infection: keys to malignant progression. *Trends Microbiol*, 19(1):33-9.

Bray F, C. M. (2017). *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI*.

Buell, P. (1974). The effect of migration on the risk of nasopharyngeal cancer among Chinese. *Cancer Res*, 34(5):1189-91.

Cam H, D. B. (2003). Emerging roles for E2F: beyond the G1/S transition and DNA replication. *Cancer Cell*, 3(4):311-6.

Centers for Disease Control and Prevention. (2024, Septembre). Retrieved from Centers for Disease Control and Prevention: <https://www.cdc.gov/cancer/hpv/oropharyngeal-cancer.html>

- Chen CC, H. K. (2020). The Diagnostic Value of p16/Ki67 Dual Immunostaining for Anal Intraepithelial Neoplasia: A Meta-Analysis. *Am J Mens Health*, 14(6):1557988320977630.
- Chow LT, B. T. (2013). Human papillomavirus infections: warts or cancer? *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 5(7):a012997.
- Cristian Radu Popescu, V. Z. (2010). *Otorinolaringologie*. București: Editura Universitară Carol Davila București.
- Dahlstrom KR, L. G.-L. (2011). Differences in history of sexual behavior between patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma and patients with squamous cell carcinoma at other head and neck sites. *Head Neck*, 33(6):847-55.
- de Martel C, P. M. (2017). Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*, 141(4):664-670.
- Donin N, F. C. (2016). Risk of second primary malignancies among cancer survivors in the United States, 1992 through 2008. *Cancer*, 122(19):3075-86.
- D'Souza G, D. A. (2011). The role of HPV in head and neck cancer and review of the HPV vaccine. *Prev Med*, (Suppl 1):S5-S11.
- Dürst M, G. L. (1983). A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 80(12):3812-5.
- E, B. (2021). New approaches for infective HPV detection, quantification and inactivation: Preventing accidental virus transmission in medical settings. *EBioMedicine*, 64:103222.
- Ecancer*. (2018). Retrieved from Patients with HPV-positive oropharynx cancer should receive chemoradiation: <https://ecancer.org/en/news/14992-esmo-2018-patients-with-hpv-positive-oropharynx-cancer-should-receive-chemoradiation>
- Eurostat*. (2026). Retrieved from https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Causes_of_death_statistics
- Flores ER, A.-H. B. (2000). The human papillomavirus type 16 E7 oncogene is required for the productive stage of the viral life cycle. *J Virol*, 74(14):6622-31.
- Gessain A, C. O. (2012). Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Front Microbiol*, 15;3:388.
- Gillison ML, B. T. (2012). Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA*, 307(7):693-703.
- Goon P, S. M. (2022). Viral and Clinical Oncology of Head and Neck Cancers. *Curr Oncol Rep*, 24(7):929-942.

- Goossens N, H. Y. (2015). Hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol*, 21(2):105-14.
- Hans Behrbohm, O. K. (2009). *Ear, Nose and Throat Diseases: With Head and Neck Surgery*. Thieme.
- Harper DM, D. L. (2017). HPV vaccines - A review of the first decade. *Gynecol Oncol*, 146(1):196-204.
- Hayakawa T, K. S. (2019). Dosimetric factors associated with long-term patient-reported outcomes after definitive radiotherapy of patients with head and neck cancer. *Radiat Oncol*, 14(1):221.
- Head and neck Cancer*. (2026). Retrieved from <https://www.headandneckcancer.org.au/>
- Hunter KU, S. M.-K. (2013). Toxicities affecting quality of life after chemo-IMRT of oropharyngeal cancer: prospective study of patient-reported, observer-rated, and objective outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 85(4):935-40.
- Institutul Național de Sănătate Publică*. (2024). Retrieved from Raport privind evoluția vaccinării împotriva HPV 2024: https://insp.gov.ro/download/raport-privind-evolutia-vaccinarii-impotriva-hpv_2024/
- Krump NA, Y. J. (2018). Molecular mechanisms of viral oncogenesis in humans. *Nat Rev Microbiol*, 16(11):684-698.
- Krump NA, Y. J. (2018). Molecular mechanisms of viral oncogenesis in humans. *Nat Rev Microbiol*, 16(11):684-698.
- Letafati A, T. Z. (2024). Emerging paradigms: unmasking the role of oxidative stress in HPV-induced carcinogenesis. *Infect Agent Cancer*, 19(1):30.
- Levero M, Z.-R. J. (2016). Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 64(1 Suppl):S84-S101.
- Lu Y, X. Z. (2022). Global burden of oropharyngeal cancer attributable to human papillomavirus by anatomical subsite and geographic region. *Cancer Epidemiol*, 78:102140.
- Machiels JP, R. L. (2020). Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 31(11):1462-1475.
- Manolescu, L. S., Zugravu, C., Zaharia, C. N., Dumitrescu, A. I., Prasacu, I., Radu, M. C., . . . Gales, L. N. (2022). Barriers and Facilitators of Romanian HPV (Human Papillomavirus) Vaccination. *Vaccines*, v. 10, n. 10.
- Matsuoka M, J. K. (2007). Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nat Rev Cancer*, 7(4):270-80.

- Mehanna H, R. M.-L. (2019). Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*, 393(10166):51-60.
- Michaud DS, L. S. (2014). High-risk HPV types and head and neck cancer. *Int J Cancer*, 135(7):1653-61.
- Mitchell JK, L. S. (2015). How do persistent infections with hepatitis C virus cause liver cancer? *Curr Opin Virol*, 14:101-8.
- Morhaf Jalab, J. M. (n.d.). *Human Cancer Viruses (oncoviruses)*.
- N, R.-T. (2012). Novel mechanisms of EBV-induced oncogenesis. *Curr Opin Virol*, 2(4):453-8.
- P, B. (1974). The effect of migration on the risk of nasopharyngeal cancer among Chinese. *Cancer Res*, 34(5):1189-91.
- Petca A, B. A. (2020). Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future (Review). *Exp Ther Med*, 20(6):186.
- POPESCU Dan**, T. M.-D.-A.-P.-S. (2026). MULTI-STEP SURGICAL MANAGEMENT IN A PATIENT WITH RECURRENT LARYNGEAL PAPILLOMATOSIS. *Journal of Medicine and Life*.
- POPESCU Dan.**, A.-L. M. (2026). Viral involvement in oncogenesis of oropharyngeal squamous cell carcinoma: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *Farmacia*, 75.
- POPESCU Dan.**, T. M. (2026). The impact of HPV infection on the development of oropharyngeal cancer: A single-centre experience. *Chirurgia (Bucur)*.
- Roman BR, A. A. (2021). Epidemiology and incidence of HPV-related cancers of the head and neck. *J Surg Oncol*, 124(6):920-922.
- Rumgay H, C. M.-S. (2026). Global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2022. *CA Cancer J Clin*, 76(1):10.3322/caac.70048.
- Scheffner M, H. J. (1993). The HPV-16 E6 and E6-AP complex functions as a ubiquitin-protein ligase in the ubiquitination of p53. *Cell*, 75(3):495-505.
- Schiffman M, D. J. (2016). Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers*, 1;2:16086.
- Schulz TF, C. E. (2015). Kaposi Sarcoma-associated Herpesvirus: mechanisms of oncogenesis. *Curr Opin Virol*, 14:116-28.
- Sedghizadeh PP, B. W. (2016). Is p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma associated with favorable prognosis? A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*, 54:15-27.

- SV, G. (2017). The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clin Sci (Lond)*, 131(17):2201-2221.
- Szymonowicz KA, C. J. (2020). Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. *Cancer Biol Med*, 17(4):864-878.
- Taberna M, M. M. (2017). Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Ann Oncol*, 28(10):2386-2398.
- Timbang MR, S. M. (2019). HPV-related oropharyngeal cancer: a review on burden of the disease and opportunities for prevention and early detection. *Hum Vaccin Immunother*, 15(7-8):1920-1928.
- United States Cancer Statistics Data Brief. (2018, August). Retrieved from <https://www.cdc.gov/cancer/hpv/pdf/USCS-DataBrief-No4-August2018-508.pdf>
- VACCINAREA ÎMPOTRIVA HPV. (n.d.). Retrieved from Institutul Național de Sănătate Publică: https://insp.gov.ro/wp-content/uploads/2026/03/11_Pliant_vaccinare_HPV.pdf
- Waltz AE, L. J. (2006). P16 and Ki67 immunostaining is a useful adjunct in the assessment of biopsies for HPV-associated anal intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol*, 30(7):795-801.
- Wierzbicka M, S. G. (2023). Transmission and clearance of human papillomavirus infection in the oral cavity and its role in oropharyngeal carcinoma - A review. *Rev Med Virol*, 33(1):e2337.
- Wilkie JR, M. M. (2019). Big data analysis of associations between patient reported outcomes, observer reported toxicities, and overall quality of life in head and neck cancer patients treated with radiation therapy. *Radiother Oncol*, 137:167-174.
- Wojciech Golusiński, C. R. (2017). *HPV Infection in Head and Neck Cancer*. Springer Cham.
- Young LS, R. A. (2004). Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer*, 4(10):757-68.
- Zanoni DK, P. S. (2019). Changes in the 8th Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging of Head and Neck Cancer: Rationale and Implications. *Curr Oncol Rep*, 21(6):52.