

2. Audzei S. V. Specificity of complex rehabilitation of children and teen-agers from Chernobyl regions in children's rehabilitation centers // IV International Conference Chernobyl Children-Health „Effects and Psycholocial Rehabilitation”, June 2-6, 2003, Kiev, Ukraine. P. 9.
3. Bahnarel I., Coretchi L., Moldovanu M. Aspecte medico-biologice ale acțiunii accidentului nuclear de la Cernobâl asupra populației Republicii Moldova // Ch.: Î.S.F.E.-P.”Tipografia Centrală”, 2005.- 152 p.
4. Bahnarel I., Coretchi L., Samotîia E., Moldovan M. Procedeu de evaluare a statutului imun Brevet de invenție, Nr. 2667 MD G2 I.
5. Davidescu D., Iacob O., Diaconescu C. Thyroid cancer incidence in population of eastern Romania after Chernobyl accident // IV International Conference Chernobyl Children-Health «Effects and Psycholocial Rehabilitation», June 2-6, 2003, Kiev, Ukraine. P. 29.
6. Fuzik N. N., Prsyazhnyuk A. Ye., Gristchenko V. G., Zakordonets V. A., Slipenyuk Ye. M., Fedorenko Z. P., Gulak L. O., Okeanov A. Ye., Starinsky V. V. Thyroid cancer: Peculiarities of epidemiological process in a cohort irradiated in childhood in the Ukraine Republic of Belarus and Russian Federation // IV International Conference Chernobyl Children-Health „Effects and Psycholocial Rehabilitation”, June 2-6, 2003, Kiev, Ukraine. P. 44.
7. Guslitser L. N. Cancer incidence in children: Oncoepidemiological situation in Kiev in 1990<sup>th</sup> // IV International Conference Chernobyl Children-Health „Effects and Psycholocial Rehabilitation”, June 2-6, 2003, Kiev, Ukraine. P. 52.
8. Holodova N. B., Ryzhov B. N., Sobolevskaya L. V., Snegiryova G. P., Stetsovskaya O. B., Holodov V. V. Neuro-immune status in children of the Chernobyl NPP accident consequences liquidators of 1989-1997 period // IV International Conference Chernobyl Children-Health „Effects and Psycholocial Rehabilitation”, June 2-6, 2003, Kiev, Ukraine. P. 54.

**CANCERUL DE COL UTERIN – O PROBLEMĂ GLOBALĂ DE  
SĂNĂTATE PUBLICĂ  
L. Șaptefrați**

**Summary**

***The cancer of the uterine cervix – a global problem in the public health***

The cancer of uterine cervix represented a fifth reason of the women mortality in the world. Incidence of cancer of the uterine cervix in Republic of Moldova in 2007 was 17.9 cases at 100000 women, and mortality was 7.8 cases at 100000 women. It is known that the human papillomaviruses induce this disease. That is why adoption of national program of screening of cancer of the uterine cervix is the main goal of actual period.

Key words: cancer of the cervix, screening, incidence, mortality.

**Rezumat**

Cancerul de col uterin reprezintă a 5-a cauză de deces la femei pe plan mondial. Incidența cancerului de col uterin în Republica Moldova în anul 2007 a fost 17.9 cazuri la 100000 de femei, iar mortalitatea respectiv 7,8 cazuri la 100000 de femei. Este ferm stabilit rolul cauzativ a papilomavirusurilor umane (HPV) în apariția acestei maladii. Adoptarea programului național de screening al cancerului de col uterin este un imperativ al timpului.

Cuvinte cheie: cancer de col uterin, screening, incidența, mortalitatea.

## Introducere

Cancerul de col uterin ocupă locul doi în patologia oncologică feminină în țările economic dezvoltate, iar în țările economic slab dezvoltate această neoplazie este cauza majoră de morbiditate și mortalitate prin cancer. Pe glob, aproximativ 437000 de cazuri noi de cancer cervical sunt diagnosticate anual și în jurul la 200000 femei anual mor de această maladie. Astfel, pe plan mondial, cancerul de col uterin reprezintă a 5-a cauză de deces la femei [12]. Acest lucru se petrece în pofida numeroaselor metode de depistare și diagnostic precoce al acestei neoplazii.

## Material și metode

Este îndeplinit un studiu secundar – reviu narativ. Au fost analizate incidența și mortalitatea de cancer de col uterin în Republica Moldova și în țările Europei de Est, cât și istoricul evoluției problemei vizate.

## Rezultatele obținute

În Republica Moldova incidența prin cancerul de col uterin în anul 2007 a constituit 17,9 cazuri la 100000 de femei (Fig. 1). În total pe republică, în anul 2007 au fost 334 cazuri de îmbolnăvire și 223 decese cauzate de cancerul colului uterin.

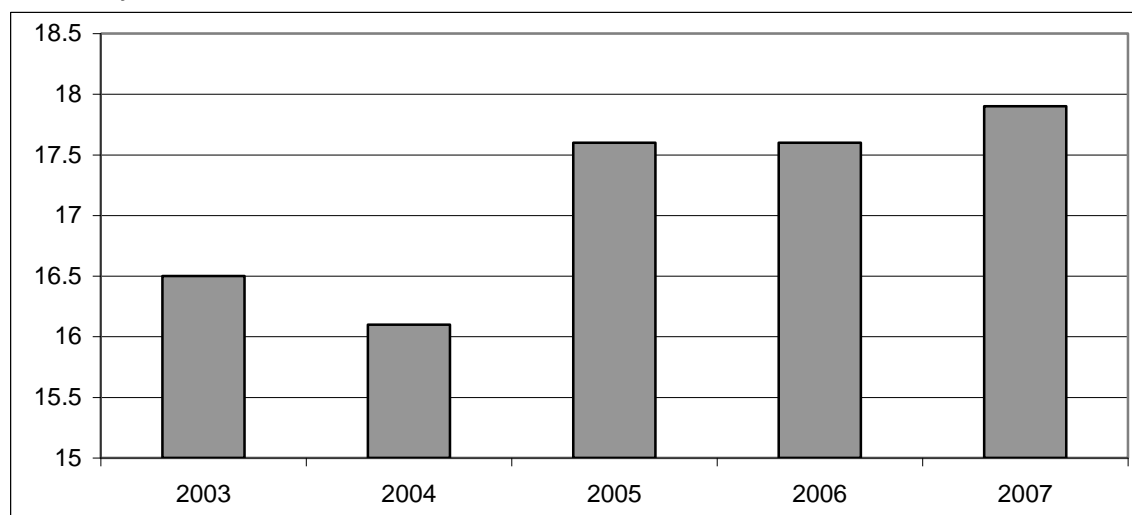


Fig. 1. Incidența prin cancer de col uterin în Republica Moldova aa. 2003-2007 (la 100 mii de locuitori)

\*după datele IMSP Institutul Oncologic

Conform datelor GLOBOCAN 2002, mortalitatea prin cancerul de col uterin în Republica Moldova în anul 2002 constituia 7,8 cazuri la 100000 de femei – un indice mediu pentru țările Europei de Est (Fig. 2).

Colul uterin reprezintă treimea inferioară a uterului, de fapt o zonă de tranziție dintre uter și vagin, având lungimea numai de 2-3 cm. În ciuda faptului că această arie este atât de mică, ea este mai frecvent afectată de cancer decât corpul uterului, ovarele și organele genitale externe.

Încă la mijlocul secolului XIX, în 1842, medicul italian D. Rigoni-Stern a studiat incidența și mortalitatea prin cancer de col uterin pe parcursul a 7 decenii, din anii 1760 până în 1830. Dânsul face observația și publică datele [13] despre incidența mai mare a cancerului de col uterin la femeile căsătorite, decât la cele necăsătorite, mai mult, despre incidența și mortalitatea extrem de rară a acestei maladii la călugărițele catolice. Peste un secol și ceva, în 1969, Fraumeni J.F. Jr și col. [5] face în Canada o investigație asemănătoare și remarcă absența cancerului colului uterin între călugărițele catolice. Un nou curent de cercetări care luase naștere în această perioadă arată o incidență mult mai crescută a cancerului de col uterin la femeile cu un număr mare de parteneri sexuali, cu debut precoce a vieții sexuale, cu căsătorii multiple, igienă deficitară și la femeile sex

bisness. Din toatalitatea acestor date apare ideea că carcinogeneza colului uterin este declanșată de un agent canceroagen transmis de la partenerul sexual.

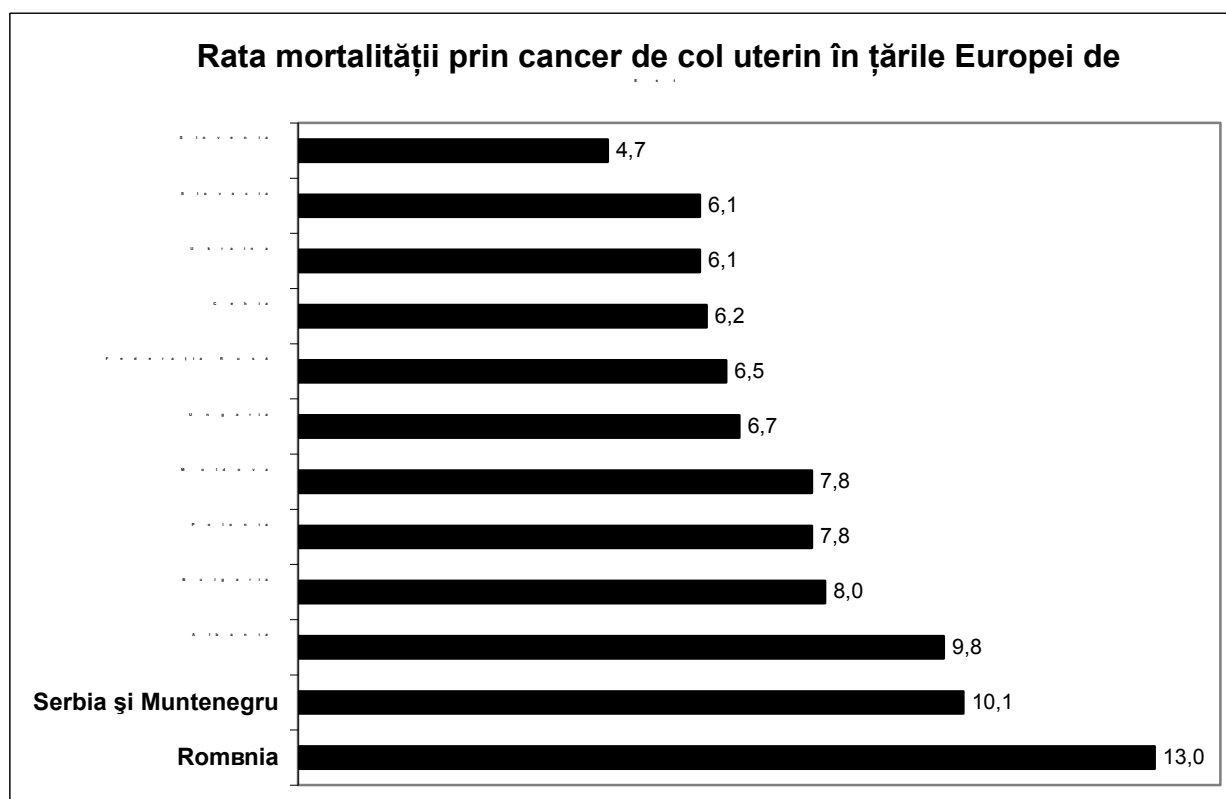


Fig. 2. Rata mortalității prin cancer de col uterin în țările Europei de Est  
\*după datele GLOBOCAN 2002

Ulterior se stipulează din ce în ce mai mult rolul factorilor virali sexual transmisibili în geneza cancerului colului uterin. Interesant este faptul că nu virusologii, ci morfologii, cei care cercetează tesuturile la microscop, au sugerat ideea că virusurile sunt implicate în apariția cancerului de col uterin. În anul 1941 Ayre J.E. vede în materialul celular recoltat din colul uterin celule cu zone perinucleare transparente, pe care le numește „hallo cells” (celule cu nimb). Mai târziu, Ayre J.E. ajunge la concluzia că aceste celule sunt o manifestare a leziunilor premaligne, probabil, rezultatul acțiunii virale [3]. În cele din urmă, în 1978, Laverty și col. [8] găsesc în aceste celule, care au primit denumirea de koilocite, particule virale de tipul papilomavirusurilor.

Harald Zur Hausen, laureatul Premiului Nobel 2008 în domeniul medicinei, este unul dintre cei mai inițiați savanți în problema papilomavirusurilor umane. Savantul este convins ca grupul de virusuri papiloma este responsabil de incidența a 2/3 de cancere virotice pe glob. Rolul cauzativ a HPV este ferm stabilit în cancerul de col uterin, de asemenea în apariția carcinoamelor anogenitale și orofaringiale [16]. Există numeroase investigații, care au demonstrat că fragmente de ADN – material genetic al papilomavirusurilor, se decelează în peste 99,7% cazuri de cancere ale colului uterin, cele mai frecvente fiind genotipurile HPV 16 și 18, care provoacă cel puțin 70% de cazuri de cancer de col uterin. Particula virală HPV 16 are diametrul 45-50 nanometri sau 0,00005 mm, deci poate fi vizualizată numai la o amplificare de 10000-20000 a microscopului electronic. Materialul genetic, sau acidul dezoxiribonucleic (ADN) al acestei particule, a fost descifrat prin metode moderne de biologie moleculară și s-a găsit că este alcătuit din 10 gene (E1-E8, L1, L2), care codifică sinteza diversor macromolecule [14]. Genele L1 și L2, spre exemplu, sunt responsabile de sinteza proteinelor din capsidă (coaja particulei virotice care înconjoară un miez de ADN). În drama cu nume cancer genital, important este faptul că numai două gene din cele zece ale papilomavirusului și anume genele E6 și E7 se

leagă de ADN-ul celulei umane, adică se integrează cu genomul celular, provocând astfel imortalizarea și înmulțirea necontrolată a celulelor [14], care peste o anumită perioadă de timp rezultă cu apariția unui cancer de col uterin.

Cel puțin 80% din femei fac infecția cu HPV pe parcursul vieții, mai frecvent în primii 5 ani de viață sexuală [2]. În SUA prevalența HPV infecției la femei este mai mult de 20 milioane cu 6,2 milioane cazuri diagnosticate pentru prima dată anual [11]. Ho GY și col. [7] susțin că aproximativ 40% din adulții sexuali activi sunt infectați cu HPV. Virusul se transmite extrem de ușor prin contact sexual pe calea tegumente-tegumente [2], chiar și la femeile homosexuale incidența HPV-infecției este destul de înaltă. Majoritatea afecțiunilor HPV nu manifestă simptome clinice, deoarece sistemul imun rezolvă aceste infecții [10] și, din fericire, numai o parte foarte mică din ele evoluează în cancer. Astfel, HPV-infecția este un factor important în dezvoltarea cancerului, dar nu duce inevitabil la cancer de col uterin. Modificările maligne în epiteliul colului uterin apar la acțiunea concomitentă a HPV-infecției și a altor cofactori, cum ar fi virusul herpes simplex tip 2 (HSV-2), infecția HIV/SIDA, infecția cu Chlamydia, tabagismul, folosirea anticoncepționalelor orale, predispoziție ereditară etc.

Cercetările realizate au demonstrat că leziunile benigne induse de papilomavirusuri sunt mai frecvente la femeile tinere cu vârsta între 20 și 30 ani, iar leziunile precanceroase și canceroase, evaluate pe fondul celor benigne sunt mai frecvente după 40 de ani. Acest lucru are o semnificație practică importantă – există suficient timp pentru tratamentul afecțiunilor benigne cu semne microscopice de prezență a papilomavirusurilor în mucoasa colului uterin, de cercetare repetată a acestor paciente, pentru a preveni evoluarea acțiunii benigne în cancer.

Cancerul de col uterin poate fi prevenit pe două căi. Prima cale de prevenire este profilaxia primară, adică înlăturarea acțiunii factorului cancerogen – HPV. În acest scop o importanță deosebită revine măsurilor de respectare a igienei sexuale de ambii parteneri, evitarea vieții sexuale dezordonate, instabilității maritale, debutului precoce al vieții sexuale (sub 17 ani). Aceste măsuri diminuează mult riscul unei infecții virotice, de rând cu cele sexual transmisibile de etiologie bacteriană și parazită.

Au apărut vaccinuri antiHPV, care au merita de a spori cu mult eficiența profilaxiei primare. Sunt rezultate promițătoare a primului vaccin quadrivalent „Gardasil” (împotriva genotipurilor HPV 6, 11, 16 și 18), care este aprobat în 42 state a SUA, 17 țări din Uniunea Europeană, multe alte țări, inclusiv Republica Moldova [6]. După vaccinul quadrivalent a fost produs un vaccin bivalent antiHPV – „Cervarix” (împotriva genotipurilor HPV 16 și 18) cu rezultate promițătoare după fazele II și III ale studiilor clinice [11]. Conform opiniei lui Govan V A [6] vaccinarea este o măsură mult mai bună din punct de vedere a cost-eficienței în vederea reducerii incidenței infecțiilor cu HPV, decât tratarea acestor infecții, având în vedere că tratamentul lor este invaziv, costisitor și destul de ineficient, cu rate înalte de recidive. Nu sunt studii despre eficiența vaccinului la distanță. Evident, vaccinarea anti HPV are drept țintă adolescentele și femeile tinere. Vor trece câteva decade până va fi stabilit efectul acestor vaccine asupra incidenței și mortalității prin cancer de col uterin. Un dezavantaj al vaccinului „Gardasil” este costul lui mare: o cură de vaccinare (administrarea a 3 doze timp de 6 luni) variază în limitele \$300-500, dar beneficiul acestei vaccinări este cu adevărat uriaș, pentru că de cancer de col uterin se moare...

Profilaxia secundară, cea clinică, este o cale de prevenire a cancerului, realizată prin evidențierea și tratamentul afecțiunilor precanceroase. Cancerul nu apare din senin, într-un țesut absolut normal, termenul lui de apariție fiind pregătit cu lunile și anii. Cancerul de col uterin este precedat de neoplaziile intraepiteliale – de proliferări celulare localizate mult timp în limitele epiteliului care tapetează mucoasa acestui organ. Starea precanceroasă numită neoplazie intraepitelială cervicală (CIN) mai frecvent apare între 33 și 37 ani, în aceeași perioadă de vârstă e frecvent și carcinomul intraepitelial preinvaziv – carcinomul *in situ*, cu circa 10 ani mai înainte decât cancerul invaziv. Altfel spus, cancerul apare exclusiv de rar într-un țesut nemodificat și este precedat, ca regulă de CIN și carcinom *in situ*. Conceptul CIN este crucial în problema

profilaxiei secundare a cancerului de col uterin. Depistarea și tratamentul acestor afecțiuni reduce la minimum riscul de a avea un cancer avansat.

Examenul clinic, vizualizarea colului uterin cu ajutorul valvelor vaginale sunt mijloace de diagnostic limitate, deoarece cu așa metode, în cel mai fericit caz, poate fi depistat carcinomul de col uterin în stadiul I. CIN 2 și 3 sunt numite leziuni preclinice, deoarece nu pot fi văzute cu ochiul neînarmat și se decelează numai în cadrul cercetării microscopice a țesutului sau celulelor recoltate din mucoasa colului. Medicul ginecolog poate folosi pentru investigație colposcopul – un sistem optic capabil să mărească imaginea leziunilor de 10-40 ori, stabilind astfel pe „harta” leziunii zona cu cele mai severe modificări. Cu ajutorul colposcopului medicul poate recolta materialul celular din regiunea de maximă suspiciune. Astfel, frecvent, medicul depistează leziuni de fond: leucoplazie, endocervicoză, condiloame și polipi. Tratamentul leziunilor de fond la paciente este strict necesar și are scopul de a preveni apariția unei leziuni neoplazice. Tratamentul poate fi conservativ, mai ales în cazurile când afecțiunile de fond sunt asociate cu inflamații cauzate de agenți microbieni, infecție herpetică, tricomoniază, sau dacă în materialul tisular recoltat din ariile acestor afecțiuni s-au găsit semne microscopice ale infecției cu papilomavirusuri. Intervențiile chirurgicale pot fi aplicate inițial sau după un tratament conservativ, sunt „mici”, nemutilante, fiind mai frecvent realizate prin electrocoagulare sau congelare cu azot lichid.

La 2 decembrie 2003, Consiliul European a adoptat recomandarea cu privire la implementarea programului de screening al cancerului de sân și cervix uterin la femei, cât și de colon și rect la ambele sexe în toate statele membre ale UE [15]. Recomandarea a avut drept bază datele științifice, care indicau că mortalitatea cauzal-specifică poate fi redusă esențial prin oferirea mamografiei și citologiei de calitate înaltă, cât și testul de hemoragie ocultă în masele fecale, cu condiția că se respectă perioadele de vârstă și intervale de timp bine definite [4].

Scopul programelor de screening cervical este detectarea femeilor cu abnormalități epiteliale, care fiind tratate, întrerup dezvoltarea carcinomului cervical. Conform recomandării Consiliului European, screeningul citologic trebuie să debuteze la o vârstă a femeii nu mai devreme de 20 de ani și nu mai târziu de 30 de ani [9]. Screeningul trebuie să finiseze la vârsta 60-64 de ani, dacă nu s-au depistat abnormalități în testul Papanicolau [9]. Pentru monitorizarea eficienței măsurilor de prevenție se cere reînnoirea regulată a datelor despre incidența și mortalitatea prin cancer de col uterin [1]. Implementarea cu acuratețe a politicii de screening, în conformitate cu recomandările Consiliului European poate reduce incidența cancerului de col uterin cu 80% sau chiar mai mult [1].

În Republica Moldova nu există un program național de screening a cancerului de col uterin. În anul 1978 au fost fondate cinci laboratoare de citodiagnostic la Chișinău, Bălți, Cahul, Tiraspol și Rîbnici, serviciu citologic fiind dirijat de dr. hab. în șt. med. I. Lazarev. După I. Lazarev și col. Din anul 1980 și până în 1994 examenului citologic în masă au fost supuse de la 55% până la 72% de femei din lotul de populație de feminină matură. În acești ani incidența cancerului de col uterin s-a redus de la 22,0 până la 16,2 la 100000 de populație, respectiv mortalitatea de la 11,1 până la 9,6 la 100000 de populație.

### **Concluzii**

1. Morbiditatea prin cancerul de col uterin reprezintă o problemă globală de sănătate publică, nivelul ei poate și trebuie să fie diminuat esențial.
2. Adoptarea programului național de screening al cancerului de col uterin este un imperativ al timpului, o cerință a lumii civilizate.

### **Bibliografie**

1. Arbyn M, Autier P, Ferlay J. *Burden of cervical cancer in the 27 member states of the European Union: estimates for 2004*, Ann Oncol. 2007 Aug;18(8):1423-5.
2. Ault KA. *Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract*, Infect Dis Obstet Gynecol. 2006;2006 Suppl:40470.

3. AYRE JE. *Role of the halo cell in cervical cancerigenesis. A virus manifestation in premalignancy?* Obstet Gynecol 1960 Apr;15:481-91.
4. Commission of the European Communities. *Proposal for a Council Recommendation on Cancer Screening. 2003/0093 (CNS)*, 2003 Brussels: European Commission. 1–22.
5. Fraumeni JF Jr, Lloyd JW, Smith EM, Wagoner JK. *Cancer mortality among nuns: role of marital status in etiology of neoplastic disease in women*, J Natl Cancer Inst, 1969 Mar;42(3):455-68.
6. Govan VA. *A novel vaccine for cervical cancer: quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) recombinant vaccine (Gardasil)*, Ther Clin Risk Manag. 2008 Feb;4(1):65-70.
7. Ho GY, Studentsov YY, Bierman R, Burk RD. *Natural history of human papillomavirus type 16 virus-like particle antibodies in young women*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004 Jan;13(1):110-6.
8. Lavery CR, Russell P, Hills E, Booth N. *The significance of noncondylomatous wart virus infection of the cervical transformation zone. A review with discussion of two illustrative cases*, Acta Cytol, 1978 Jul-Aug;22(4):195-201.
9. Lynge E. *Recommendations on cancer screening in the European union*, Eur J Cancer (2000) 36:1473–1478.
10. Mao C, Hughes JP, Kiviat N, Kuypers J, Lee SK, Adam DE, Koutsky LA. *Clinical findings among young women with genital human papillomavirus infection*, Am J Obstet Gynecol. 2003 Mar;188(3):677-84.
11. McIntosh J, Sturpe DA, Khanna N. *Human papillomavirus vaccine and cervical cancer prevention: practice and policy implications for pharmacists*, J Am Pharm Assoc (2003). 2008 Jan-Feb;48(1):e1-13; quiz e14-7.
12. Ostör AG. *Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review*, Int J Gynecol Pathol. 1993 Apr;12(2):186-92.
13. Rigoni-Stern D. *Fatti statistici alle mallattie cancerose che servono di base alle poche cose dal dott*, F. Prog. Patol. Terap. 1842;2:499-517.
14. Scheurer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Storthz K. *Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention*, Int J Gynecol Cancer. 2005 Sep-Oct;15(5):727-46.
15. The Council of the European Union. *Council recommendation of 2 December on cancer screening*, Off J Eur Union (2003) 878:34–38.
16. zur Hausen H. *Papillomaviruses – to Vaccination and Beyond*, Biochemistry (Mosc), 2008 May;73(5):498-503.

**REGIONALIZAREA ASISTENȚEI MEDICALE SPITALICEȘTI – INSTRUMENT  
PENTRU OPTIMIZAREA ACTIVITĂȚII SECTORULUI SPITALICESC**

**Oleg Hîncu**

Școala de Management în Sănătate Publică

**Summary**

***The regionalization of hospital care – a tool for  
hospital sector’s activities optimization***

In the article is presented the importance of the regionalization approach in hospital care modernization. There is the description of motivation factors and benefits of the implementation of hospital care regionalization in the context of hospital sector reforms in Republic of Moldova, with is suppose to be implemented in future soon.

Also it’s showed some essential principles and objectives for regionalization of hospital sector, which found the basis of a quality and cost-efficiently hospital care.