

## ROLUL VIRUSULUI PAPILOMA UMAN ÎN ETIOLOGIA PATOLOGIEI ONCOLOGICE A COLULUI UTERIN

Tudor Rotaru<sup>1</sup>, Natalia Nicoară<sup>3</sup>, Mariana Vîrlan<sup>1</sup>, Diana Osadci<sup>4</sup>,  
Ludmila Rotaru<sup>2</sup>, Sergiu Ungureanu<sup>4</sup>

Catedra Hematologie și Oncologie, USMF „Nicolae Testemițanu”<sup>1</sup>,  
Catedra Biologie Moleculară și Genetică Umană, USMF „Nicolae Testemițanu”<sup>2</sup>,  
Catedra Biologie Vegetală, USM<sup>3</sup>,  
Institutul Oncologic din Moldova<sup>4</sup>

### Summary

#### *Role of Human papilloma virus in cervical oncopatology*

In the article „Role of Human papilloma virus in cervical oncopatology” 556 patients were studied, of the National Cancer Institute of the Republica Moldova during 2010-2011. There were analyzed the results of colposcopy, cytology, histology, HPV testing, taken from the cervix. In the study we analyzed the action of HPV in oncogenesis of cervical cancer pathology, in combination with other factors such as age, source of origin, physiological history, marital status, number of sexual partners, virus association with sexually transmitted infections as chlamydia, trichomonas, candida albicans and others.

### Rezumat

În articolul „Rolul virusului papiloma uman în etiologia patologiei oncologice a colului uterin” au fost cercetate 556 paciente, din cadrul Institutului Oncologic din Republica Moldova în perioada anilor 2010-2011. Au fost analizate rezultatele colposcopice, citologice, histologice, HPV- testare, prelevate de la nivelul colului uterin. În studiu am analizat acțiunea HPV în oncogeneza patologiei oncologice a colului uterin, în asociere cu alți factori ca: vârsta, mediul de proveniență, antecedente personale fiziologice, statusul marital, numărul partenerilor sexuali, asocierea virusului cu infecții sexual transmisibile ca chlamydia, trichomonas, candida albicans și alții.

### Actualitatea

Infecția genitală cu Virusul Papilloma Uman (HPV), este una dintre cele mai frecvente boli cu transmitere sexuală din întreaga lume. Se estimează că aproximativ 75-80% din populația globului a venit în contact măcar o dată cu acest virus. Femeile sunt expuse riscului de infecție cu HPV oncogenice și de reinfecții ulterioare pe tot parcursul vieții sexuale [6], [2], [3].

Harald zur Hausen a formulat, în 1976, ipoteza că virusul papiloma uman joacă un rol important în etiologia cancerului de col uterin. În perioada anilor 1983-1984, împreună cu echipa sa, au identificat genotipurile HPV 16 și HPV 18 în patologia cervixului. Descoperirea a fost răsplătită cu Premiul Nobel pentru Medicină și Fiziologie în anul 2008.

Se cunosc în prezent peste 100 de tulpini HPV, din care aproximativ 40 au tropism genital, fiecare avînd un grad de oncogenitate diferit. Ele infectează celulele epiteliale de la nivelul tegumentelor, al mucoasei ano-genitale și oro-faringiene. Cu predilecție tractul genital este infectat cu 1/3 din cazuri și aproximativ 30 de tipuri fiind găsite în cancerurile cervicale [4]. Cele 35 de tipuri de HPV cu tropism mucos identificate produc infecții ale tractului ano-genital atât la bărbați cât și la femei, cu două excepții HPV 13 și HPV 32 care infectează cavitatea orală.

Alte studii au demonstrat că distribuția tipurilor HPV diferă în funcție de tipul histopatologic de cancer, stadializare și vîrstă. Numărul tipurilor de HPV nu au fost un factor predictor semnificativ pentru cancer [1]. Virusul odată pătruns la nivelul epiteliului scuamos, de obicei prin microeroziunile ce au rezultat în urma contactului sexual, persistă la acest nivel în stare epizomală sau în stadiile mai avansate integrat în nucleu, interreferînd apoi cu mijloacele de control ale ciclului celular.

Rolul HPV în oncogeneză este demonstrat cu certitudine nu numai în cancerul colului uterin ci și în etiologia altor cancere anogenitale (anus, vulvă, vagin, penis). Genotipurile HPV 16 și 18 sunt responsabile pentru aproximativ 70% din toate de cazurile de cancer de col uterin din întreaga lume și sunt recunoscute ca înalt oncogene, împreună cu alte serotipuri ( 31, 35, 52 sau 58) [5].

### **Obiectivele**

1. Caracteristica evolutivă și epidemiologică a infecției cu papiloma virus uman.
2. Stabilirea frecvenței de infectare cu HPV, inclusiv de risc oncogen sporit, a femeilor de vârstă reproductivă din Republica Moldova.
3. Studiarea frecvenței HPV la femeile cu monoinfecții sau cu infecții mixte ale organelor genitale cu infecții sexual transmisibile (ITS) (chlamydii, trihomonade, lues).
4. Determinarea gradului de infectare cu tipuri oncogene ale HPV a femeilor cu patologii ale vulvei, vaginului și colului uterin (procese de fond, CIN-I, CIN-II, CIN-III, cancer microinvaziv).
5. Determinarea particularităților clinice, coloscopice și morfologice la femeilor infectate cu HPV.

### **Material și metode**

Materialul cercetat în acest studiu a fost reprezentat de *produs de secreție vaginală* pentru studiu microbiologic, HPV-testare și examen citologic, și *fragmente tisulare* (biopsii) prelevate de la nivelul colului uterin pentru studiul histopatologic, provenite de la un număr de 556 paciente, din cadrul Institutului Oncologic din Republica Moldova în perioada anilor 2010-2011. Aceste paciente fie au fost trimise pentru stabilirea diagnosticului citopatologic și histopatologic, fie au fost internate în secția de ginecologie, din cadrul aceleiași instituții.

Ca material adițional de studiu am utilizat *cartelele medicale, foi de observație clinică, registrele cu rezultatele citopatologice și anatomopatologice*.

Analiza datelor clinice a urmărit încadrarea cazurilor selectate în funcție de categoria de vârstă, mediul de proveniență, caracteristicile vieții sexuale, fumat, folosirea contraceptivelor orale, antecedente personale fiziologice (numărul de nașteri și avorturi) și patologice.

### **Rezultate și discuții**

În studiul am considerat necesar să evidențiem dacă mediul de proveniență are o influență în etiologia infecției cu HPV asupra colului uterin.

Din lotul de paciente se observă că există o preponderență a femeilor cu HPV în mediul urban ( 68,70%) față de mediul rural (31,30%). Acest lucru ar putea fi explicat prin existența mai multor factori nocivi de mediu în zonele urbane.

*Repartiția pe grupe de vârstă:* În procesul de apariție a infecției HPV, vârsta ca factor intrinsec acționează nu numai prin tulburările hormonale din perioada premenopauzei, ci și prin modificările structurale legate de procesul de involuție și senescență biologică a organului.

Nici o vârstă nu este scutită de apariția infecției HPV, dar există o anumită perioadă mai susceptibilă pentru această maladie.

Din figura de mai sus se observă că contingentul de bază în investigațiile ginecologice a pacientelor selectate în studiul nostru a fost mai pronunțată printre cele din grupa de vârstă 30-34 ani, grupând 134 femei (24, 10%).

*Statusul marital:* Studiul statusului marital este important pentru că se consideră că pacientele căsătorite prezintă un grad înalt de stabilitate a vieții sexuale, mai ales în ceea ce privește numărul de parteneri.

Analizându-se distribuția pacientelor în funcție de statusul marital relevă faptul că 356 paciente (64,02%) erau căsătorite în momentul diagnosticului. Vârsta la prima căsătorie este importantă, pentru că în urma actului sexual frecvent colul este supus unor traumatisme continue.

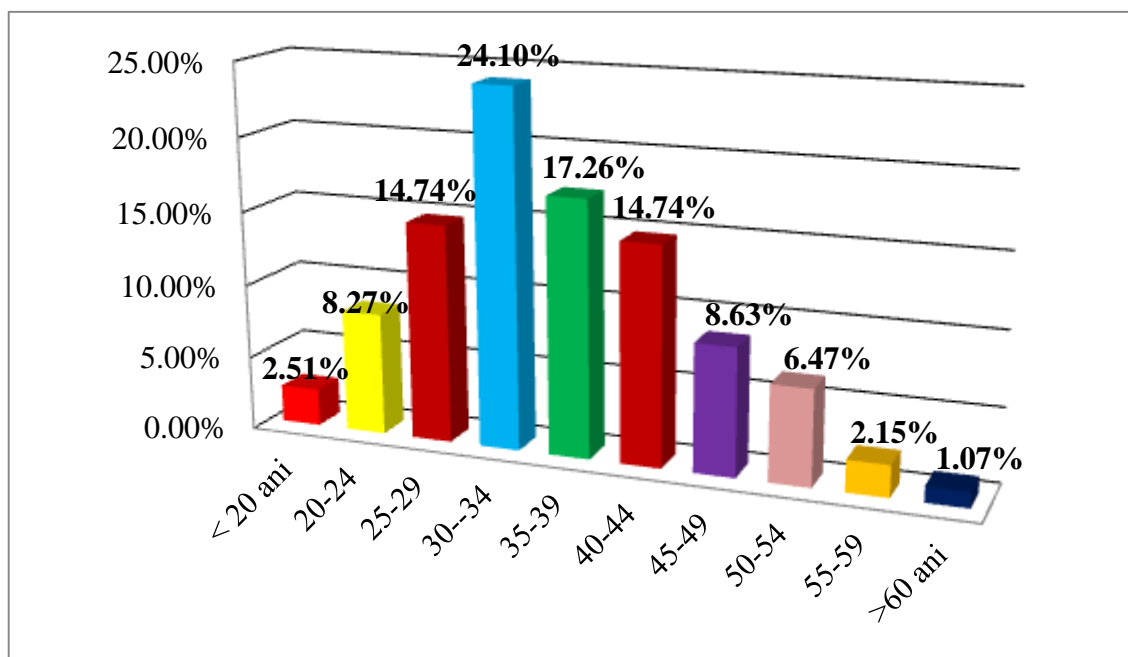


Figura 2. Distribuția pacienților, investigați ginecologic, în dependență de vârstă.

S- a constatat că intervalul dintre menarhă și primul act sexual pare a fi mai important decât vârsta primului act sexual, legând mai degrabă riscul de cancer de col uterin de vârstă “sexuală”, decât de vârsta “cronologică”.

*Numărul partenerilor sexuali:* unul din factorii de risc a infecției HPV este reprezentat de aspectul instabilității vieții sexuale, în cadrul căreia numărul partenerilor poate deveni un element important.

Riscul de apariție a cancerului de col uterin crește odată cu numărul partenerilor sexuali. Adolescențele cu vârsta cuprinsă între 13 și 18 ani, care au parteneri sexuali multipli, prezintă un risc mai mare pentru infecția HPV, comparativ cu femeile de aceeași vârstă care au avut un singur partener. Comportamentul sexual al partenerului influențează riscul, prin traumarea colului uterin. La fel identificarea bărbaților care au avut mai mult de o parteneră, dezvoltă ideea etiologiei transmise sexual a neoplasmului cervical.

O dată cu sporirea numărului de parteneri sexuali, crește riscul de infectare cu HPV r.o. sporit de la  $3,05 \pm 0,72\%$  din femei fără nici un partener și  $11,15 \pm 1,33\%$  în cazul unui singur partener; respectiv  $8,63 \pm 1,19\%$  femei cu doi parteneri; iar în cazul femeilor cu trei parteneri-  $2,87 \pm 0,7\%$  și respectiv  $74,27 \pm 1,85\%$  în cazul peste trei parteneri sexuali. Se remarcă faptul ca la pacientele care nu au avut timp îndelungat sau deloc un partener, incidența HPV de col uterin este extrem de scăzută. În celelalte grupe se remarcă faptul că numărul de trei sau mai mulți parteneri prezintă un risc maxim în grupa factorilor favorizanți ai patologiei colului uterin ( $74,27\%$  din cazuri).

HPV este pe larg răspândit printre femeile de vârstă reproductivă și constituie  $75,71\%$  din cazuri s-a depistat HPV de risc oncogen sporit. La femeile bolnave cu ITS papillomavirusul uman se înregistrează în  $49,82\%$  de cazuri, nivelul de răspândire fiind mai înalt față de grupul II.

Dintre afecțiunile vulvei, vaginului și colului uterin, la femeile infectate cu HPV r.o. sporit, cel mai frecvent se înregistrează endocervicoză și endocervicită în  $21,40 \pm 1,73\%$  și  $20,86 \pm 1,63\%$  din cazuri respectiv. La peste o treime din femeile investigate  $18,16 \pm 1,72\%$  s-a stabilit diagnosticul de patologie precanceroasă în formă de CIN I, II și III. Mai rar s-a diagnosticat microcarcinomul ( $0,71 \pm 0,35\%$  din cazuri).

Nivelul diagnosticării acestui gen de patologie la femeile cu ITS este mai înalt decât la femeile neinfectate cu ITS.

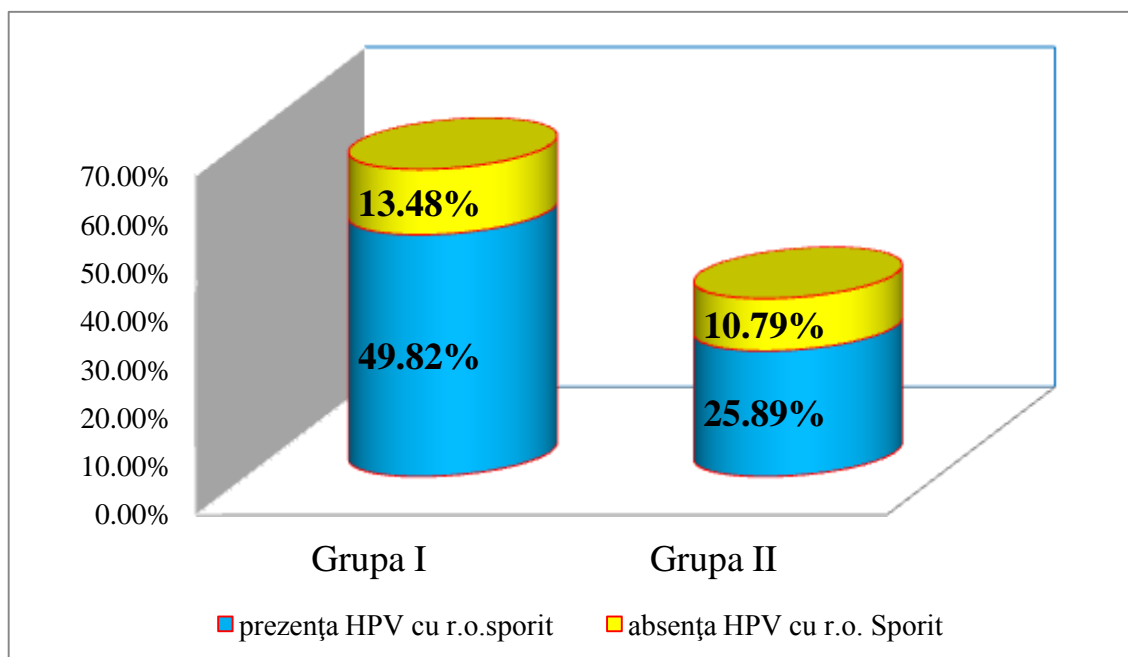


Figura 3 Distribuția pacienților investigate ginecologic în raport cu frecvența depistării HPV cu risc oncogen sporit.

*Studiul microbiologic:* O importanță aparte o prezintă, pe lângă infecția cu HPV, coinfecția cu *Chlamidia*, întâlnită în studiul nostru la 84 paciente, care s-a demonstrat că, prin inhibarea apoptozei celulare și facilitarea integrării ADN-HPV în celule, amplifică gravitatea transformărilor inițiate de HPV. Se pare că serotipul G al Chlamidiei este puternic asociat cu dezvoltarea leziunilor displazice severe și cu apariția carcinomului scuamos cervical.

La 70,4 % din paciente au fost diagnosticate ITS. Cel mai frecvent au fost înregistrate monoinfecții (56,1%) sub formă de: chlamydia 15,1±1,51%; trichomonas 6,11±1,01%; *Candida albicans* 34,89±2,02%; iar în restul cazurilor – diverse forme mixte de infecție.

*Studiul citopatologic:* Citotestul raportat în sistemul Bethesda a fost în marea majoritate a cazurilor de 53,23% ce sau încadrat în clasa citodiagnostică HSIL, urmată de categoria LSIL suspectă în 23,38% cazuri, iar categoria ASCUS cu 12,22% de cazuri, dintre pacientele selectate.

Tabelul 1

Distribuția pacienților investigate ginecologic în raport cu clasa de citodiagnostic

		Nr. de cazuti	M	m
ASCUS		118	12,22%	±1,38
LSIL	CIN I	130	23,38%	±1,79
	CIN II	158	28,41%	±1,91
HSIL	CIN III	138	24,82%	±1,83
	CANCER	12	2,15%	±0,61

În raport cu citodiagnosticul la pacientele infectate cu HPV de r.o. sporit s-a înregistrat o frecvență înaltă de leziunilor cervicale: astfel cervicitelor 50,88% din cazuri și CIN 41% de cazuri.

*Studiul genotipării HPV:* Cea mai mare incidență a tipurilor de HPV de risc înalt s-a dovedit a fi la tipurile 16,18,35 și 45, fiind întâlnite la 27,33%, respectiv 28,95% din cazuri. Acestea sunt cel mai frecvent asociate cu apariția leziunilor displazice, fapt demonstrat de diverse studii care arată strânsa corelație a prezenței acestora cu cancerul de col uterin. Cele mai frecvente tipuri de HPV de risc scăzut au fost 6 și 11, fiind întâlnite la 7,73%.

*Studiul colposcopic:* Examenul colposcopic s-a efectuat în 556 cazuri, pentru a evidenția dacă aspectele colposcopice observate sunt sugestive pentru leziunile de grad scăzut (modificări minore), sau dacă sunt sugestive pentru leziuni de grad înalt (modificări majore). Dintre acestea, la 9,35% nu s-a putut interpreta rezultatul, colposcopia fiind considerată nesatisfăcătoare. Cel mai frecvent tablou patologic determinat prin colposcopie, în cazul infecției cu HPV r.o. sporit, a fost zona de transformare, indiferent de prezența ITS – la un nivel de 25,17% din cazuri.

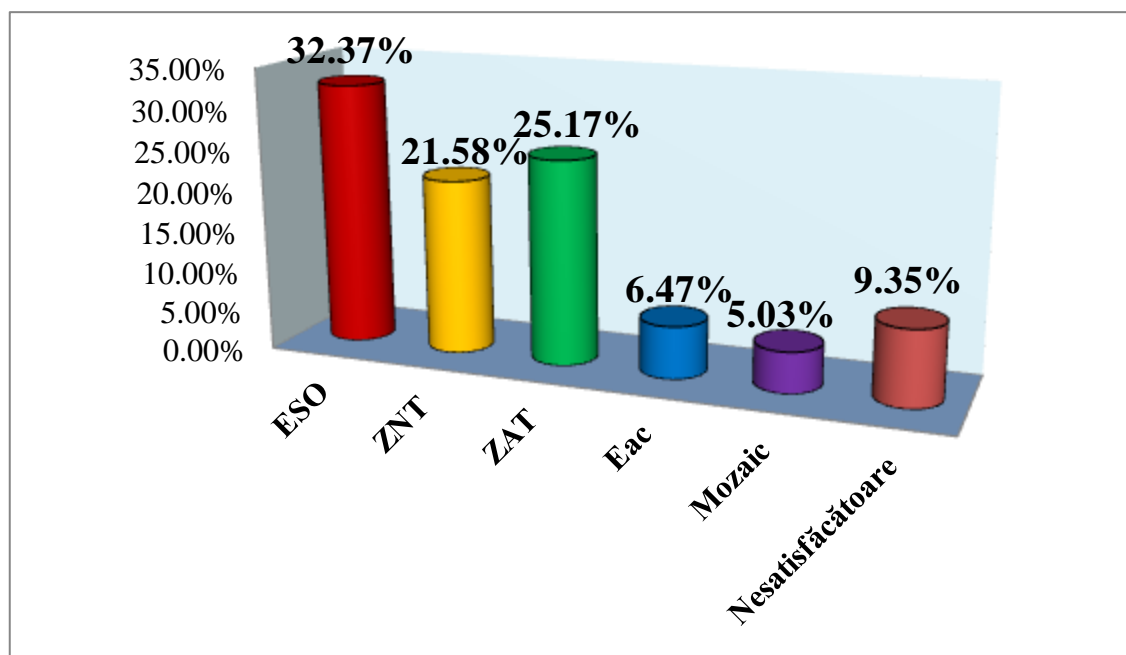


Figura 4. Distribuția pacienților investigați colposcopic.

La femeile infectate cu tipurile oncogene ale HPV, s-a depistat și un tablou colposcopic normal în formă de epiteliu scuamos original (ESO) la 32,37% din cazuri. Zona normală de transformare (ZNT) s-a depistat la 21,58% din cazuri (figura 4).

Aspectele colposcopice caracteristice leziunilor de grad scăzut puse în evidență au fost: punctația fină și mozaicul fin neregulat.

*Studiul histopatologic:* Rezultatele histopatologice ale studiului nostru demonstrează caracterul evolutiv al leziunilor neoplazice intraepiteliale ale colului uterin, asociate infecției HPV. Astfel,  $16,18 \pm 1,56\%$  dintre paciente au prezentat CIN I, în timp ce  $43,70 \pm 2,1\%$  au prezentat CIN II și  $38,66 \pm 2,06\%$  au fost diagnosticate cu CIN III, încadrate în studiu (Tabelul 3.5). Patologia precanceroasă (CIN I și II) a fost stabilită de 59,88% mai frecvent la femeile cu tipuri oncogene ale HPV. Iar CIN III au fost înregistrate numai la femeile cu HPV r.o. sporit, valoarea coeficientului raportual fiind  $38,66 \pm 2,06\%$ .

Tabelul 2

Distribuția pacienților investigați ginecologic în raport cu diagnosticul histopatologic

	Nr. de persoane	M	m
CIN I	90	16,18 %	$\pm 1,56$
CIN II	243	43,70 %	$\pm 2,1$
CIN III	215	38,66 %	$\pm 2,06$
Cancer	8	1,43%	$\pm 0,5$

### Concluzii

1. Ponderea infecției cu virusul papiloma uman este mai mare de circa 68,70% la femeile din mediul urban.
2. Virusul papiloma uman are o răspândire largă la femeile de vârstă reproductivă 20-44 ani din Republica Moldova - 79,59%, dintre care cu risc oncogen sporit –75,71%.

3. Pe fond de monoinfecții ale organelor genitale cel mai frecvent au fost înregistrat chlamydia, trichomonas și candida albicans, răspândirea lor în infecția cu HPV atinge cota de peste 56,1%.
4. În condițiile infectării cu virusul papiloma uman de risc oncogen sporit mai frecvent se depistează modificări ale colului uterin sub formă de endocervicoză (21,40%) și endocervicită (20,86%), iar tabloul colposcopic – sub formă de zonă atipică de transformare (21,58%).
5. Majoritatea factorilor de risc se raportează la categoria celor dirijabili sau parțial dirijabili, iar corectarea lor va contribui la diminuarea riscului de infectare cu virusul papiloma uman, fiind una din măsurile eficiente de profilaxie a patologiei oncologice a colului uterin.

### **Bibliografie**

1. Башмакова М.А., Савичева А.М. Вирусы папилломы человека и их роль в образовании опухолей. Москва – Медицинская книга, Н. Новгород: НГМА, 1999, nr.16, p.37.
2. Коломец Л.А., Уразова Л.Н. Генитальная папилломавирусная инфекция и рак шейки матки. Томск: Изд-во НТЛ, 2002, p.100 .
3. Новик В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг. Практ. Онкология. – 2002, vol.3, nr.3, p.156 –162.
4. Arbyn M. et al. Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. In: Ann Oncol. 2007, vol. 18, nr. 10, p. 1708-1715.
5. Ault K.A. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. In: Infect Dis Obstet Gynecol. 2006, nr. 40470.
6. Viscidi RP, Schiffman M, Hildesheim A et al. Seroreactivity to Human papillomavirus types 16, 18 or 31 and risk of subsequent HPV infection; results from a population- based study in Costa Rica. Cancer Epidemiol, Biomarkers & Prevention. 2004, nr.13, p.324-327.

## **CARCINOMUL DE OVAR CU DIMENSIUNI ÎN LIMITA OVARULUI NORMAL**

**Diana Osadci<sup>1</sup>, Tudor Rotaru<sup>2</sup>, Mariana Vîrlan<sup>2</sup>,  
Nicolae Ghidirim<sup>2</sup>, Sergiu Ungureanu<sup>1</sup>**

Institutul Oncologic din Moldova<sup>1</sup>,  
Catedra Hematologie și Oncologie, USMF „Nicolae Testemițanu”<sup>2</sup>

### **Summary**

#### *Normal-size ovarian carcinoma*

Six cases of ovarian carcinoma with normal-size ovary were examined hystologically and cytologically. All tumours were bilateral. Five of them had metastatic disease of the peritoneal cavity. Hystology of the carcinoma revealed common epithelial carcinoma of the ovary with variable degrees of differentiation. Morphological features and form-making patterns of cancer cells in primary and metastatic tumours were correlated for cytological and histological investigations. The studies conducted showed the main morphological properties of the primary tumours maintained in the metastatic tumours. Thus, “normal-sized” ovarian carcinoma has a great tendency to spread externally.

### **Rezumat**

Au fost examinate histologic și citologic șase cazuri de carcinoame ovariene cu dimensiuni în limita ovarelor normale. În toate cazurile tumora s-a dovedit a fi bilaterală. În 5