I.O.S.U.D. - Universitatea de Vest „Vasile Goldiș” din Arad
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

Studiu privind îmbunătățirea implementării metodelor de diagnostic precoce al cancerului de col uterin

Doctorand: **Ana-Liana Tataru**

Conducător de doctorat: **Prof. Univ. Dr. Afilon Jompan**

REZUMAT

Arad, 2019

„Primum non nocere”

Hippocrates

CUPRINS

INTRODUCERE ……	**14**
I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII ÎN DOMENIU ……..	**16**
CAPITOLUL 1. INTERRELAȚII ANATOMO-FUNCȚIONALE, EMBRIOLOGICE ȘI HISTOLOGICE ALE APARATULUI GENITAL FEMININ ……	**17**
1.1. Embriologia aparatului genital feminine …….	17
1.2. Considerații generale ale anatomiei aparatului genital feminine ……	18
1.2.1. Organele genitale externe ……	18
1.2.2. Organele genitale interne……	19
1.3. Fiziologia colului uterin ……..	23
1.4. Histologia colului uterin ……..	24
CAPITOLUL 2. INCIDENȚA CANCERULUI DE COL UTERIN LA NIVEL MONDIAL, NAȚIONAL ȘI LOCAL ……	**28**
2.1. Incidența cancerului de col uterin la nivel Mondial ……	28
2.2. Incidența cancerului de col uterin în România ……	29
2.3. Incidența cancerului de col uterin în Județul Arad …….	30
CAPITOLUL 3. FACTORI DE RISC AI CANCERULUI DE COL UTERIN	**32**
3.1. Virusul Papilloma Uman …….	32
3.2. Fumatul ……	35
3.3. Vârsta ……..	35
3.4. Statutul socio-economic ……..	36
3.5. Imunosupresia …….	36
3.6. Activitatea sexuală ……..	36
3.7. Bolile cu transmitere sexuală ……..	37
3.8. Hormonii exogeni ……	37
3.9. Parturiția ……..	38
3.10. Antecedentele heredo-colaterale ……	38
CAPITOLUL 4. DIAGNOSTICUL CANCERULUI DE COL UTERIN	**39**
4.1. Semne și simptome …….	39
4.2. Examenul cytologic …….	41
4.3. Examenul colposcopic ……	47
4.4. Examenul histopatologic …….	48
4.5. Noi markeri tumorali implicați în cancerul cervical ……	50
4.6. Investigarea extensiei tumorale ……	50
CAPITOLUL 5. CLASIFICAREA CANCERULUI DE COL UTERIN	**53**
CAPITOLUL 6. STADIALIZAREA CANCERULUI DE COL UTERIN	**56**
6.1. Stadializarea FIGO a cancerului de col uterin ……	56
6.2. Stadializarea TNM a cancerului de col uterin …….	57
CAPITOLUL 7. PREVENȚIA CANCERULUI DE COL UTERIN ……	**59**
7.1. PREVENȚIA PRIMARĂ …….	60
7.1.1. Depistarea și înlăturarea factorilor de risc ……	60
7.1.2. Vaccinarea împotriva HPV ……	61
7.2. PREVENȚIA SECUNDARĂ …….	63
7.2.1. Screening-ul cancerului de col uterin ……	63
7.2.2. Tipizarea ADN HPV …….	64

7.2.3. Managementul leziunilor depistate ……	66
7.3. PREVENȚIA TERȚIARĂ ……..	68
7.3.1. Tratamentul cancerului de col uterin în stadiul IA1 ……	68
7.3.2. Tratamentul cancerului de col uterin în stadiul IA2 ……	68
7.3.3. Tratamentul cancerului de col uterin în stadiul IB1 ……	69
7.3.4. Tratamentul cancerului de col uterin în stadiul IB2 ……	69
7.3.5. Tratamentul cancerului de col uterin în stadiul IIA ……	69
7.3.6. Tratamentul cancerului de col uterin în stadiul IIB ……	69
7.3.7. Tratamentul cancerului de col uterin în stadiile III și IV ……	70
7.3.8. Urmărirea post-terapeutică ……	70
II. CONTRIBUȚII PERSONALE ……..	**71**
CAPITOLUL 1. Morbiditatea și mortalitatea dată de cancerul de col uterin în perioada 1957-2017, în contextul tumorilor genitale la femeie, în județul Arad ……..	**72**
1.1. Introducere ……..	72
1.2. Ipoteza de lucru ……	72
1.3. Scopul lucrării …….	73
1.4. Obiectivele studiului ……	73
1.5. Material și metodă ……	73
1.6. Rezultate ……..	74
1.7. Discuții…….	95
1.8. Concluzii de etapă ……	98
CAPITOLUL 2. Screening-ul cancerului cervical comparativ în perioadele 2008-2012 și 2013-2017 ……	**101**
2.1. Introducere ……..	101
2.2. Ipoteza de lucru ……	102
2.3. Scopul lucrării ……	102
2.4. Obiectivele lucrării ……..	102
2.5. Material și metodă ……	102
2.6. Rezultate ……..	103
2.7. Discuții ……	108
2.8. Concluzii de etapă ……	110
CAPITOLUL 3. Prevalența și circulația genotipurilor HPV cu risc înalt în județul Arad ……	**112**
3.1. Introducere ……..	112
3.2. Ipoteza de lucru ……	113
3.3. Scopul studiului ……...	113
3.4. Obiectivele studiului ……	113
3.5. Material și metodă ……	113
3.6. Rezultate ……..	114
3.7. Discuții ……	118
3.8. Concluzii de etapă ……	120
CAPITOLUL 4. DALY - povara bolii prin cancer cervical și QALY - Anii de viață ajustați prin screening-ul PAP ……	**122**
4.1. DALY-Anii de viață ajustați prin dizabilitate, povara bolii prin cancer cervical ……	**122**
4.1.1. Introducere ……	122
4.1.2. Ipoteze ……...	123
4.1.3. Scopul lucrării ……	123
4.1.4. Obiective ……	123

4.1.5 Material şi metode ……..	123
4.1.6. Rezultate ……	125
4.1.7. Discuţii ……..	128
4.1.8. Concluzii de etapă …….	130
4.2. QALY-Anii de viaţă ajustaţi prin screening-ul PAP	**130**
4.2.1 Introducere …….	130
4.2.2 Ipoteze ……	131
4.2.3 Scopul lucrării ……	131
4.2.4 Obiectivul lucrării ……..	131
4.2.5 Material şi metodă ……..	131
4.2.6 Rezultate ……	133
4.2.7 Discuţii ……...	135
4.2.8 Concluzii de etapă ……..	137
CAPITOLUL 5. Chestionar de evaluare a cunoştinţelor femeilor privind comportamentele la risc pentru cancer cervical şi atitudinile privind screening-ul prin testul PAP……	**138**
5.1. Introducere ……..	138
5.2. Ipoteze …….	139
5.3. Scopul studiului ……...	139
5.4. Obiective …….	139
5.5. Material şi metode ……	139
5.6. Rezultate ……..	141
5.7. Consistenţa internă (Cronbach's alpha CA) ……	158
5.7.1. Ipoteza de lucru …….	159
5.7.2. Rezultate ……	159
5.8. Discuţii ……	167
5.9. Concluzii de etapă ……	170
CONCLUZII FINALE ……	**173**
CAPITOLUL 6. PROPUNERI DE ÎMBUNĂTĂŢIRE A METODELOR DE SCREENING PENTRU DEPISTAREA PRECOCE A CANCERULUI CERVICAL ……	**180**
6.1. Optimizarea programului naţional de screening pentru cancerul cervical	180
6.1.1. Conceptul de program naţional de control al cancerului ……	180
6.2. Măsuri pentru eficientizarea programului de control al cancerului cervical …….	184
6.2.1. Beneficii şi neajunsuri ale intervenţiilor aferente programului de control al cancerului cervical …….	184
6.2.2. Măsuri generale …….	186
6.2.3. Măsuri pentru acceptarea vaccinării HPV ……	188
6.2.4. Măsuri pentru acceptarea screening-ului cancerului cervical …	189
6.2.5. Măsuri pentru difuzarea rezultatelor obţinute ……	190
BIBLIOGRAFIE ……...	**191**
LISTĂ DE PUBLICAŢII ……	**203**
ANEXE ……..	**208**

INTRODUCERE

În secolul XXI, patologia neoplazică continuă să fie o prioritate majoră de sănătate publică, fiind considerată principalul obstacol în calea creșterii speranței de viață la nivel mondial și cea mai importantă cauză de deces înaintea vârstei de 70 de ani. Tumorile maligne au un puternic impact socio-medical, afectând toate categoriile de vârstă și având o evoluție severă mai ales depistate în stadii avansate.

În ciuda progreselor importante realizate în prevenția, diagnosticul și tratamentul acestei patologii, cancerul de col uterin reprezintă a patra cea mai frecventă localizarea a cancerului la femei la nivel mondial și tot a patra cauză de deces prin cancer la populația feminină, cu o incidență de 6,9‰$_{000}$.

Una dintre marile realizări ale medicinii moderne a fost corelația HPV cu cancerul cervical demonstrată de Harald zur Hausen, om de știință german, pentru care a primit Premiul Nobel în Medicină în 2008. Complexitatea problemei este datorată faptului că există multiple metode de prevenție a acestei patologii de la vaccinarea anti HPV, până la depistarea formelor precanceroase sau ale cancerului *in situ,* ce permit tratamentul curativ al maladiei. Cu atât mai mult cu cât evoluția de la stadiul de anomalii citologice la cancer este în medie de 8-12 ani, ceea ce permite o fereastră largă de diagnosticare, cu condiția ca femeia să efectueze în această perioadă un simplu control ginecologic și un examen citologic Babeș-Papanicolaou.

Screening-ul cancerului cervical prin testul Babeș-Papanicolaou a redus semnificativ incidența și mortalitatea date de această patologie în unele țări, la nivel european cancerul de col uterin situându-se pe locul 8 în ceea ce privește cancerele la populația feminină, cu o rată standardizată de mortalitate de 3,8‰$_{000}$.

Deși în România se desfășoară Programul Național de Screening al cancerului de col uterin din anul 2012, țara noastră se situează pe locul al doilea în Europa în ceea ce privește incidența neoplaziei colului uterin, cu 19,5‰$_{000}$ de femei și pe primul loc în privința mortalității provocate de această patologie, cu o rată standardizată de mortalitate de 8,9‰$_{000}$.

Județul Arad ocupă locuri fruntașe la această patologie la nivel național, cu o prevalență a cancerului de col uterin de 21,22‰$_0$, după cancerul de sân care prezintă o prevalență de 31,6‰$_0$. Incidența anuală cea mai ridicată este de 40,93 cazuri de cancer cervical la fiecare 100,000 femei cu vârsta între 50-59 ani. Vârsta medie la care este diagnosticat cancerul de col uterin în județul Arad este de 52,42. Mortalitatea prin cancer cervical depinde de stadiul bolii la momentul depistării, dacă este depistat în stadiul I, supraviețuirea la 5 ani este de 92%, în stadiile II-III de 56%, iar în stadiul IV, de doar 17%.

Prin prezenta lucrare se dorește a se face, printr-o manieră de redactare concisă, o analiză asupra cazurilor de cancer cervical din Județul Arad, punând accentul pe posibilitățile de screening al aceste patologii.

Scopul prezentei lucrări a fost de a identifica situația reală a cancerului de col uterin în județul Arad, în vederea îmbunătățirii implementării metodelor de diagnostic precoce al acestei patologii.

Lucrarea este structurată astfel: *Introducere*, *Stadiul actual al cunoașterii în domeniu* și *Contribuții personale*. Partea generală a lucrării, intitulată *Stadiul actual al cunoașterii în domeniu* concentrează în cele 7 capitole date relevante din literatura de specialitate de la elemente de anatomia, fiziologia, embriologia și histologia colului uterin, la incidența patologiei neoplazice cervicale și la posibilitățile de diagnosticare și prevenție a aceste patologii.

Partea a doua a lucrării conține *Contribuțiile personale*, respectiv 5 studii în care s-au analizat incidența și rata de mortalitate a cancerului cervical în contextul patologiei neoplazice genitale feminine pe o perioadă de 60 ani, între 1957-2017, aflându-se

caracteristicile populației afectate de această patologie, a stadializării la momentul depistării și a tipurilor histopatologice implicate. Tot în această parte a lucrării s-au efectuat două studii în vederea stabilirii eficienței metodelor de screening al cancerului cervical prin testarea Babeș-Papanicolaou și prin tipizare ADN-HPV. Pentru identificarea poverii bolii provocate de cancerul cervical și a câștigurilor pentru sănătate prin depistarea precoce a acestei patologii, s-au utilizat două instrumente ale Organizației Mondiale a Sănătății, respectiv DALY și QALY, cu ajutorul cărora s-au calculat anii de viață pierduți de pacientele cu cancer de col uterin prin deces prematur și prin dizabilitate și raportul cost-beneficiu al screening-ului. Doar 7,19% din populația eligibilă pentru screening-ul cancerului cervical a fost supusă testării în perioada celor cinci ani de program național. Pentru a afla cauza acestui procent foarte scăzut și de a stabili în ce măsură femeile peste 18 ani sunt informate asupra cancerului cervical și asupra posibilităților de prevenție a acestei patologii, mai ales prin screening-ul național care le este oferit gratuit, s-a aplicat un chestionar la 1148 de femei cu participare voluntară și anonimă, analizându-se rezultatele obținute, dar și consistența internă a chestionarului utilizând Cronbach's alpha.

Toate aceste studii au condus la identificarea reală a problemelor și au contribuit la realizarea unui capitol de *Propuneri de îmbunătățire a metodelor de screening pentru depistarea precoce a cancerului cervical*.

Alegerea prezentei teme de doctorat a reprezentat o adevărată provocare, subiectul patologiei maligne a colului uterin fiind unul de interes mondial, intens cercetat pe plan internațional și constituie un domeniu prioritar de sănătate publică.

Finalizarea acestei lucrări a fost posibilă doar cu ajutorul unor personalități, cărora doresc să le mulțumesc pe această cale.

Mulțumesc Universității de Vest „Vasile Goldiș” din Arad, în special regretatului Președinte Rector Fondator Prof. Univ. Dr. Aurel Ardelean și doamnei Rector Prof. Univ. Dr. Coralia Adina Cotoraci pentru onoarea de a-mi desfășura studiile doctorale în această universitate de suflet pentru mine, unde am pornit ca studentă a Facultății de Medicină ajungând astăzi colegă cu distinsele cadre didactice.

Se cuvin mulțumiri Prof. Univ. Dr. Afilon Jompan, coordonatorul științific la prezentei teze pentru susținerea, tactul și profesionalismul în coordonarea studiilor.

Mulțumesc pe această cale Conf. Univ. Dr. Gheorghe Furău și întregii echipe de pe Secția Obstetrică-Ginecologie Arad alături de care m-am dezvoltat ca om și m-am format ca medic. Profesionalismul lor m-au determinat să fiu medicul de astăzi.

Mulțumesc de asemenea doamnei Dr. Dana Negru pentru ajutorul acordat pentru analiza statistică a datelor și pentru opinia critică asupra lucrării.

Nu în ultimul rând, doresc să mulțumesc familiei mele pentru toată susținerea și sprijinul acordat, în principal părinților fără de care nu aș fi ajuns astăzi ceea ce sunt. Mulțumesc tuturor celor apropiați și dragi pentru răbdare și înțelegere.

I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII ÎN DOMENIU

Corpul uman, în special cel feminin, suferă o serie de modificări în plan biologic, psihologic și social necesare dezvoltării și asigurării rolului de procreare, care supun organismul unui anumit stres. Aceste modificări adaptative încep chiar înainte de naștere, din momentul concepției, atât la nivel celular cât și la nivelul spațiilor extracelulare ale organismului. Adaptarea organismului la stres, dar și acțiunile omului asupra propriului corp pot avea consecințe reversibile dar și ireversibile, una dintre acestea fiind patologia tumorală, domeniul prioritar de cercetare medicală mondial în prezent. Cancerul de col uterin reprezintă una dintre cele mai frecvente patologii ale sexului feminin care determină o rată foarte mare de mortalitate și morbiditate chiar și la femeile tinere.

CAPITOLUL 1. INTERRELAŢII ANATOMO-FUNCŢIONALE, EMBRIOLOGICE ȘI HISTOLOGICE ALE APARATULUI GENITAL FEMININ

Înainte de a începe studierea patologiei neoplazice a colului uterin este necesar, atât din punct de vedere clinic cât și chirurgical, de a studia noțiunile de embriologie, anatomie, fiziologie și histologie ale organelor genitale feminine, în special ale colului uterin.

Dezvoltarea organelor genitale externe implică etapa nediferențiată și, după luna a III-a de dezvoltare embrionară, etapa diferențierii sexuale. În perioada embriogenezei, epiteliul scuamos stratificat provenit din sinusul urogenital și platoul vaginal migrează și înlocuiește epiteliul müllerian. Acest proces formează joncțiunea scuamo-cilindrică congenitală, terminându-se în mod normal în apropierea orificiului cervical extern. În anumite cazuri, această migrare este incompletă și determină localizarea joncțiunii scuamo-cilindrice în porțiunea superioară a vaginului [1].

Colul uterin continuă corpul uterin și istmul în partea inferioară a acestuia, are formă de butoiaș cilindric și o lungime medie de 3 cm. Inserția extremității superioare a vaginului la nivelul colului uterin delimitează trei porțiuni ale acestuia: supravaginală, vaginală și intravaginală. La nulipare, ostiul uterin este rotund, ca o depresiune circulară, în schimb, după nașterile pe cale vaginală, acesta capătă aspectul unei fante transversale. În interiorul colului uterin se află canalul cervical delimitat inferior de orificiul cervical extern care face legătura cu cavitatea vaginală și superior de orificiul cervical intern, care se continuă cu cavitatea uterină. Canalul cervical are formă fuziformă și conține gleră cervicală. Peretele intern anterior și posterior prezintă „arborele vieții” format din pliuri palmate între care se găsesc orificiile glandelor cervicale. [2].

Cervixul are rol de barieră fizică și rol bactericid între mediul extern, cu care comunică prin intermediul vaginului și al vulvei, și mediul intern , comunicare facilitată de uter și trompele uterine [1]. Celulele endocervicale produc glera cervicală, alcătuită din clorură de sodiu și alți electroliți, glicogen, imunoglobuline (în special Imunoglobulina A) [3], leucocite, celule epiteliale și soluție coloidală.

Din punct de vedere histologic, colul uterin este alcătuit din fibre musculare și elastice și este căptușit de epiteliu glandular și epiteliu scuamos [3]. Mucoasa colului uterin acoperă atât endocervixul cât și exocervixul. Mucoasa endocervicală este alcătuită dintr-un epiteliu simplu cilindric, celulele conținând citoplasmă clară cu vacuole de mucus și nucleu ovalar bazal. La nivelul exocolului, epiteliul cilindric al mucoasei se continuă, fără tranziție, cu epiteliu stratificat pavimentos nekeratinizat. La acest nivel glandele lipsesc, iar musculo-elastica dispusă pe trei straturi formează orificiul cervical extern.

Joncțiunea scuamo-cilindrică a colului uterin definește granița dintre epiteliul scuamos stratificat și epiteliul cilindric secretor de la nivelul endocervixului. Din punct de vedere

morfologic, există două joncțiuni scuamo-cilindrice, cea originală prezentă de la naștere și una ectopică, determinată de dezvoltarea colului uterin și de modificările acestuia diferite în timpul menarhei sau sarcinii [4].

Cu timpul, ectopia se remodelează și este înlocuită de metaplazie, aceasta fiind numită noua joncțiune scuamo-cilindrică sau joncțiunea funcțională. Zona dintre joncțiunea scuamo-cilindrică originală și cea funcțională este denumită *zona de transformare*, concept foarte important în patogeneza modificărilor neoplazice ale colului uterin [3, 4]. Toate leziunile neoplazice scuamoase ale colului uterin încep la nivelul noii joncțiuni scuamo-cilindrice (joncțiunea funcțională), iar extensia leziunilor canceroase are loc la nivelul zonei de transformare [1].

CAPITOLUL 2. INCIDENȚA CANCERULUI DE COL UTERIN LA NIVEL MONDIAL, NAȚIONAL ȘI LOCAL

În secolul XXI, cancerul este considerat principalul obstacol în calea creșterii speranței de viață la nivel mondial și reprezintă cea mai importantă cauză de deces înaintea vârstei de 70 de ani în 91, din cele 172 de țări, conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) [5].

Conform GLOBOCAN 2018, cancerul de col uterin reprezintă a patra cea mai frecventă localizarea a cancerului la femei cu un procent de 6,6% (569.847 cazuri nou-diagnosticate în 2018 la nivel mondial), după cancerul de sân (24,2%), cancerul colorectal (9,5%) și cancerul pulmonar (8,4%) [6]. De asemenea, această localizare reprezintă tot a patra cauză de deces prin cancer la populația feminină, cu o incidență de 6,9‰$_{000}$, după cancerul pulmonar (18,6 ‰$_{000}$), cancerul de sân (13,0‰$_{000}$) și cancerul colorectal (8,9‰$_{000}$) [6]. În țările slab dezvoltate, cancerul de col uterin a urcat pe locul doi, după cancerul de sân, iar în 28 de țări este pe primul loc în patologia canceroasă și principala cauză a decesului în multe țări din Africa Subsahariană, Africa de Sud și Asia de Est.

În Europa, conform Cancer Today, cancerul de col uterin este pe locul 8 în rândul cancerelor feminine în Europa (după cancerul de sân, cancerul colorectal, plămân, corp uterin, melanom malign, ovar, pancreas) și locul 2 la neoplaziile sexului feminin cu vârsta cuprinsă între 15 și 44 de ani. Din punct de vedere al mortalității, la nivel european, cancerul de col uterin este pe locul 7 printre cancerele feminine și pe locul 2 la categoria persoanelor de sex feminin cu vârsta între 15 și 44 ani [7].

La nivel european, România se situează pe locul al doilea la incidența neoplaziei colului uterin, cu 19,5 ‰$_{000}$ de femei, primul loc fiind ocupat de Bulgaria, cu o incidență de 20,3‰$_{000}$. În privința mortalității provocate de cancerul de col uterin, România ocupă primul loc din Europa cu o rată standardizată de mortalitate de 8,9‰$_{000}$, în condițiile în care această rată pe acest continent este de 3,8‰$_{000}$ de locuitori [7, 8].

În Județul Arad, în intervalul 1980-1982 incidența cancerului de col uterin a fost de 17,6‰$_{000}$, iar în ultimul interval, 1998-2000, valoarea acestuia era de 22,2‰$_{000}$ de locuitori. În perioada 1980-2000 în evidența oncologiei s-au aflat 12.778 de paciente cu cancer de col uterin, reprezentând un indice de prevalența anuală în medie de 0,11% de locuitori și de 0,23% de femei. [9-12]

CAPITOLUL 3. FACTORI DE RISC AI CANCERULUI DE COL UTERIN

Etiologia cancerului de col uterin este multifactorială, printre factorii de risc enumerându-se: infecția cu Virusul Papilloma Uman (HPV), vârsta, fumatul, statutul socio-economic, imunosupresia, debutul vieții sexuale la vârste tinere, partenerii sexuali multipli, bolile cu transmitere sexuală, hormonii exogeni, multiparitatea, antecedentele heredo-colaterale.

În prezent agentul cauzator, nu doar al neoplaziilor cervicale, dar și al celor vulvare, vaginale, anale și orale este considerat a fi Human Papiloma Virus. Papillomavirusul uman are tropism pentru țesutul epitelial, iar infecția este dependentă de modificările produse la nivelul epiteliului. Infestarea are loc în stratul bazal al epiteliului prin intermediul leziunilor existente la acest nivel [13]. În funcție de potențialul oncogenic, Virusurile Papilloma umane ce infectează colul uterin au fost împărțite în HPV de „risc scăzut" (LR HPV) - sunt tulpinile HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 57, 61, 62, 72, 81, 83, 84, 90, 91 [8]- și de „risc ridicat" (HR HPV) – tulpinile 16, 18, 26, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82 [14].

Tulpinile HPV risc înalt oncogen prezintă genele E6 și E7 atât de eficiente, încât blochează negativ celulele reglatoare ale ciclului de viață și interacționează cu genele supresoare tumorale, astfel încât celulele infestate nu se mai maturează și își încetează apoptoza. Apare o instabilitate genomică ce determină alterări genetice transformând celula infestată cu papillomavirus într-o celulă neoplazică [13].

Infecția cu Papilomavirus Uman (HPV) este acum o cauză bine stabilită pentru cancerul de col uterin și există tot mai multe dovezi că HPV este un factor relevant și în alte tipuri de cancere: ano-genitale (anus, vulvă, vagin și penis) și cancere ale capului și ale gâtului. Tipurile HPV 16 și 18 sunt responsabile pentru aproximativ 70% din toate cazurile de cancer de col uterin la nivel mondial [14].

CAPITOLUL 4. DIAGNOSTICUL CANCERULUI DE COL UTERIN

Colul uterin este un organ ușor de investigat clinic și paraclinic, prin intermediul consultului ginecologic. Ținând cont că majoritatea leziunilor precanceroase sau neoplazice apar la nivelul joncțiunii scuamo-cilindrice a colului uterin, diagnosticul precoce al cancerului la acest nivel ar trebui sa fie facil, dacă femeile efectuează examinarea ginecologică periodică.

Cel mai comun simptom prezentat de femeile cu cancer de col uterin invaziv este *sângerarea vaginală anormală*. În stadiile în care tumora depășește organul de proveniență, structurile învecinate vor fi invadate, extensia putând ajunge până la peretele pelvin. Astfel, poate să apară compresia organelor din jur cu manifestări specifice.

Colul uterin se examinează în cadrul consultului ginecologic prin examenul cu valve sau cu specul vaginal și prin tușeu vaginal și rectal. La *examenul cu valve*, cancerul de col uterin poate avea diferite aspecte, în funcție de stadiul bolii sau de forma de dezvoltare. La nivelul cervixului, tumora poate fi exofitică, endofitică, ulcerativă sau polipoidă [15]. Este necesar estimarea diametrului maxim al tumorii pentru stadializarea acestei patologii. *Examenul bimanual* și *tușeul rectal* au o importanță deosebită în evaluarea extensiei bolii, în stabilirea atitudinii terapeutice chirurgicale, dar și în diagnosticarea unor patologii asociate (fibrom uterin sau tumori anexiale).

Examenul citologic

Examenul citologic cervical este utilizat ca și test screening care se aplică populației feminine sănătoase, pentru depistarea precoce a cancerului de col uterin sau a leziunilor

precanceroase. Un rezultat corect necesită respectarea unor condiții ce țin de recoltare, de instrumentar, de acordul pacientei, de interpretarea datelor și de transmiterea informației [16]. Există trei tehnici de recoltare a materialului cervical [16]: prin periaj al colului, prin utilizarea spatulei de lemn sau plastic sau prin combinarea spatulei cu periuța de endocol. Colorația clasică Papanicolaou implică trei soluții: hematoxilina (colorant nuclear), Orange G (colorează keratina) și eozin-alcool EA50 sau EA65 (care colorează hematiile, cilii, nucleolii, și celulele epiteliale scuamoase). Astfel, frotiul colorat Papanicolaou include întregul spectru de culori: nucleul se colorează albastru spre negru, glicogenul și celulele cu conținut crescut de keratină în galben, celulele epiteliale superficiale apar în portocaliu spre roz, celulele intermediare și parabazale se colorează în turcoaz-albastru, iar celulele metaplazice apar roz sau verzi [16, 17]. Pentru standardizarea clasificării leziunilor precanceroase și pentru facilitarea comunicării între medicul clinician și cel anatomopatolog, se utilizează clasificarea Bethesda, care cuprinde: ASC-US = celule scuamoase cu semnificaţie necunoscută; ASC-H =celule scuamoase atipice, ce nu pot exclude H-SIL; L-SIL = leziune intraepitelială scuamoasă cu grad redus de risc; H-SIL = leziune intraepitelială scuamoasă cu grad înalt de risc; AGC = celule glandulare atipice.

Examenul colposcopic

Colposcopia este o metodă de investigare nu doar a colului uterin, dar și a vaginului și a vulvei, unanim recunoscută în investigarea patologiei neoplazice. Scopul acestei investigații este diagnosticarea modificărilor precanceroase ale cervixului cu ajutorul colposcopului, astfel: inspectarea colului uterin fără pregătire, apoi aplicarea de ser fiziologic, acid acetic 3-5% și apoi soluție Lugol [16]. Leziunile se identifică în funcție de densitatea epitelială și anomaliile desenului vascular. Colposcopia permite efectuarea biopsiei țintite de la nivelul leziunilor.

Examenul histopatologic

Examenul histopatologic este standardul de aur pentru diagnosticarea patologiei neoplazice, dar și a leziunilor precursoare. Se poate efectua din țesuturi recoltate prin biopsie (sub ghidaj colposcopic sau nu), prin chiuretaj endocervical, în urma excizionării unei porțiuni de organ (conizație, amputație de col, excizia cu ansă electrică) sau după efectuarea histerectomiei totale [16].

Noi markeri tumorali implicați în cancerul cervical

Markerii care detectează leziunile epiteliale cu risc de a se transforma în cancer invaziv sunt: p16ink4a, p16, E-cadherin, Ki67, pRb, p53. CEA, SCC-Ag, CD44 sunt utilizați pentru detecția formelor invazive. Deși rolul principal al markerilor este diagnosticarea precoce a neoplaziei, ei pot fi utili și în monitorizarea și evaluarea pacienților tratați de această patologie [18]. Conform studiului efectuat de Nicol și colaboratorii (2018) [19] markeri precum importin-β, exportin-5, p16, Ki-67, Mcl1, PDL1 și cFLIP sunt supra-exprimați în majoritatea leziunilor CIN 1. Alături de aceștia și implicarea ARN HPV E6 / E7 a fost analizată în dezvoltarea carcinomului in situ și cancerului microinvaziv.

Investigarea extensiei tumorale

Stadializarea cancerului de col uterin este esențială pentru aplicarea unui management individualizat, iar pentru a efectua corect stadializarea este nevoie de metode suplimentare de identificare a progresiunii neoplasmului în organele adiacente. Aceste investigații suplimentare pot influența stadializarea sau schema terapeutică corectă și pot aprecia prognosticul fiecărui caz. Extensia tumorală se poate investiga prin metodele: ecografia, Rezonanța Magnetică Nucleară, Tomografia Computerizată, Tomografia prin emisie de pozitroni, Urografia intravenoasă, Cistoscopia și Rectoscopia.

CAPITOLUL 5. CLASIFICAREA ȘI STADIALIZAREA CANCERULUI DE COL UTERIN

Clasificarea anatomopatologică [20] împarte cancerul de col uterin în: tumori epiteliale, tumori mezenchimale, tumorile epiteliale și mezenchimale mixte, tumori melanocitare, tumori ale celulelor germinale, tumori limfoide și mieloide, tumori secundare.

CAPITOLUL 6. STADIALIZAREA CANCERULUI DE COL UTERIN

În prezent, pentru stadializarea cancerului de col uterin se utilizează stadializarea FIGO, care cuprinde 4 stadii, în funcție de diametrul maxim al tumorii, invazia stromală și a țesuturilor adiacente. În **stadiu I,** tumora este localizată strict la nivelul colului uterin, iar în **stadiu II:** carcinom extins în afara colului, periuterin, dar nu până la nivelul peretelui pelvin. **Stadiu III include** tumora care se extinde până la peretele pelvin sau invadează 1/3 inferioară a vaginului. Acest stadiu cuprinde și cazurile cu hidronefroza sau rinichi nefuncționali. Tumora extinsă în afara pelvisului sau care invadează mucoasa vezicii urinare sau a rectului este inclusă în **stadiu IV.**

CAPITOLUL 7. PREVENȚIA CANCERULUI DE COL UTERIN

Prevenția reprezintă totalitatea măsurilor necesare cu scopul evitării apariției stărilor patologice sau limitării agravării acestor stări. Prevenția este un instrument al Sănătății Publice care cuprinde toate programele destinate evitării îmbolnăvirii populației, coordonate de o anumită autoritate sanitară națională, regională și județeană. Prevenția poate fi primară, secundară și terțiară.

Prevenția primară a cancerului de col uterin reprezintă totalitatea acțiunilor care au ca scop descoperirea precoce și înlăturarea factorilor de risc pentru a preveni apariția acestei patologii. Aceste acțiuni preventive se pot împărți în acțiuni generale, de sănătate publică, aplicate la întreaga populație și acțiuni individuale care se aplică în funcție de riscul fiecăruia și de factorii de risc nemodificabili ai pacientelor. Dintre toate măsurile de prevenție primară a cancerului de col uterin, profilaxia infecției cu HPV este cea mai importantă și studiată la nivel mondial.

Vaccinul HPV nu conține material genetic infecțios, ci este alcătuit din VPL (particule asemănătoare virusului) de proteină recombinată L1 și adjuvanți care sporesc imunogenitatea VPL-urilor L1 [21]. Există mai multe tipuri de vaccin, în funcție de tipurile de proteine VPL L1, de proprietățile adjuvante și de substraturile utilizate pentru producție: Gardasil sau Silgard - un vaccin tetravalent (oferă protecție împotriva tulpinilor HPV 6, 11, 16 și 18), Cervarix - vaccin bivalent (previne infecția cu tulpinile virale HPV 16 și 18) și Gardasil 9 (previne infecția cu 9 tulpini HPV: 6, 11, 16,18, 31,33, 45, 52 și 58).

La nivel național au fost implementate două campanii naționale de vaccinare anti HPV (în 2008, pentru fetele cu vârsta între 10-11 ani și una în 2009 pentru cele între 12 și 14 ani), dar care în 2010 au fost anulate. În aceste campanii, rata de vaccinare a grupului țintă a fost de doar 2,57%, fiind rezultatul unei slabe campanii de informare, dezorganizare, lipsa de complianță a părinților, dar și a medicilor [22]. La ora actuală, rata de vaccinare este foarte scăzută, vaccinul putând fi achiziționat în urma unei solicitări efectuate la medicul de familie de către părinții fetelor cu vârse între 11-14 ani.

Profilaxia secundară a cancerului de col uterin presupune descoperirea displaziilor și a leziunile precanceroase la femeile asimptomatice și tratarea acestora, evitând dezvoltarea patologiei neoplazice. Acest lucru este posibil prin efectuarea controalelor medicale periodice, efectuarea consultului ginecologic, determinarea examenului citologic la nivelul colului uterin și identificarea infecției cu HPV.

Examenul citologic cervical este utilizat ca și test screening care se aplică populației feminine sănătoase, pentru depistarea precoce a cancerului de col uterin sau a leziunilor precanceroase. Programul Național de Screening al Cancerului de Col Uterin utilizează examenul citologic Babeș-Papanicolaou și a fost introdus de Ministerul Sănătății din România în august 2012. Conform OMS 537/2012 [23], scopul programului a fost de a reduce incidența cancerului invaziv al colului uterin, reducând astfel mortalitatea specifică prin această boală. Testarea ADN-HPV are ca scop de a depista pacientele infectate cu HR HPV și de a completa rezultatele citologiei cervicale, ajutând la trierea cazurilor cu leziuni prezente. Combinarea citologiei cervicale și genotiparea HPV oferă o sensibilitate și o specificitate până la 100% (de la 58-85% în cazul utilizării doar a citologiei) în detectarea leziunilor precanceroase și în prevenția cancerului cervical. În România nu a existat nici un Program Național de tipizare ADN-HPV, pacientele care doresc să efectueze această investigație, o pot face contra-cost.

Managementul cazurilor cu leziuni prezente este în raport cu clasificarea Bethesda și se personalizează în funcție vârsta femeii, antecedentele obstetricale și ginecologice, dorința cuplului de păstrare a fertilității, statusul imun sau prezența factorilor de risc.

Prevenția terțiară are ca scop prelungirea vieții bolnavilor și îmbunătățirea calității vieții. Odată apărută o patologie neoplazică, aceasta are o evoluție extensivă și progresivă și atrage în procesul patologic alte aparate și sisteme. Prin această intervenție se presupune prevenirea agravării bolilor și a apariției complicațiilor. Managementul cazurilor cu cancer de col uterin este foarte complex, se realizează în funcție de stadializarea acestei patologii și presupune atât tratarea leziunii primare cât și a celor metastatice, dacă sunt diagnosticate.

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

CAPITOLUL 1. Morbiditatea și mortalitatea dată de cancerul de col uterin în perioada 1957-2017, în contextul tumorilor genitale la femeie, în județul Arad

Mortalitatea prin cancer cervical afectează peste 560.000 de femei [6] pe an în întreaga lume, în ciuda măsurilor de prevenție și control. România are cea mai mare incidență și mortalitate prin cancerul cervical din Europa, deoarece măsurile de prevenție și de detecție timpurie în cadrul programelor de sănătate sunt slabe.

Ipoteze de lucru: Cancerul cervical are frecvența crescută după anul 1990; Supraviețuirea pacientelor cu cancer cervical este crescută după anul 1990; Vârsta medie de depistare a cancerului ce col uterin este peste decada 5 de viață; Morbiditatea și mortalitatea este dependentă de stadiul bolii

Scopul lucrării: identificarea mortalității și morbidității provocate de cancerul cervical, în județul Arad.

Lucrarea are următoarele **obiective**:

- ✓ Identificarea incidenței patologiei neoplazice genitale feminine;
- ✓ Cunoașterea frecvenței cancerului cervical în contextul bolii tumorale genitale;
- ✓ Identificarea tipurilor histopatologice;
- ✓ Stabilirea stadiilor de boală la momentul depistării;
- ✓ Cunoașterea ratelor de risc relativ, a șanselor de îmbolnăvire și de supraviețuire;
- ✓ Observarea caracteristicilor populației feminine afectate de cancer cervical în județul Arad, în perioada 1957-2017.

Material și metodă

Populația țintă este reprezentată de populația feminină a județului Arad susceptibilă pentru patologia neoplazică a colului uterin. **Populația disponibilă** este populația feminină înregistrată în recensămintele demografice oficiale, conform ”Populația României pe localități la 1 ianuarie 2016. Institutul National de Statistică”. **Modul de eșantionare**. Eșantionul a cuprins toate cazurile înregistrate în evidențele secției de Oncologie Arad între anii 1957-2017 și tratate în cadrul secției Obstetrică – Ginecologie din Arad. **Criteriul de includere în eșantion** a fost diagnosticul clinic și histopatologic de cancer cervical între 1957-2017, total 2616 cazuri, culese nerandomizat din datele statistice ale celor două secții spitalicești. S-au obținut **acordul și avizul etic** al Spitalului Clinic Județean de Urgență din Arad pentru prelucrarea statistică a acestor date din cadrul celor două secții, respectiv Oncologie și Obstetrică-Ginecologie. Datele au fost prelucrate conform normelor in vigoare, păstrându-se confidențialitatea datelor cu caracter personal. Datele statistice au fost analizate în format *Excel, IBM SPSS Statistic 20* și *MedCalc*, tabelele și graficele au fost realizate cu ajutorul acestor programe.

Rezultate

În perioada analizată au fost înregistrate 8.769 cazuri de cancer genital la femeie, cele mai multe fiind la nivelul sânului (n=4005; 45,62%), colului uterin (n=2616; 29,83%) și corpului uterin (n=1107; 12,64%).

Raportul pe medii de viață urban: rural a cazurilor de cancer genital este de 1,87:1, în favoarea femeilor din mediul urban. În general incidența prin cancere genitale atinge cele mai mari valori la vârsta 50-59 (74,67‰), 60-69 ani (69,92‰) și 70-79 (67,27‰) dar nici o categorie de vârstă nu este exclusă. Raportul procentelor de cazuri de cancer genital pe cele două medii de viață devine astfel 1,37:1 pentru mediul urban.

Prevalențele prin cancerele genitale pe categorii de vârste, sunt următoarele: pentru categoria 30-49 ani femeile sunt afectate de coriocarcinom, pentru categoria de vârstă 50-59 ani, femeile au risc de cancer cervical, categoria de vârstă 60-69 femeile sunt mai afectate de cancer de sân, de endometru și de ovar. După 70 ani, sunt întâlnite mai frecvent neoplaziile vaginale și vulvare.

Pe categorii de vârste se observă că la fiecare decadă de vârstă șansa pentru femei de a dezvolta un cancer crește, de 14 ori până la 30-39 ani comparativ cu femeile sub 29 ani, la cele între 40-49 ani comparativ cu cele sub 39 ani, și tot de două ori pentru femeile până la 50-59 ani comparativ cu cele de 40-49 ani, pentru a scădea după 69 ani.

Cel mai mare risc pentru cancerul genital este evident pentru categoriile de vârste 30-59 ani, cazurile sub 29 ani și cele peste 60 ani fiind prezente într-o rată mai mică, ceea ce nu exclude aceste categorii de la screening sau supraveghere pentru depistare în stadii incipiente.

În intervalul analizat au fost înregistrate 2.616 cazuri de cancer de col uterin la populația feminină din județul Arad. Depistarea cancerului cervical are aspect sporadic între anii 1957-1970, urmată de depistarea cu valori endemice între 1980-2000, pentru ca aglomerarea cazurilor să devină evidentă după anul 2000, având incidențe peste media națională și europeană.

Evoluția anuală în această analiză decenală arată că maximul incidențelor prin cancerul de col uterin înregistrat înainte de anul 1990 a fost de 22,67 la suta de mii de femei iar după anul 1990 maximul a depășit de peste trei ori această valoare, după cum apare la nivelul anului 2017, fiind de 73,22 la suta de mii de femei.

Vârsta medie la care este diagnosticat cancerul de col uterin este de 52,42. În general ratele de incidență prin cancer cervical sunt legate de vârstă, cu maxime la peste 45 ani, în lume.

Incidența anuală cea mai ridicată de 40,93 cazuri de cancer cervical la fiecare 100,000 femei cu vârsta 50-59 ani în Arad, valoare care depășește media din România, care oricum este cea mai mare din Europa, de 34.9 la100,000.

Distribuția prevalenței cazurilor pe grupe de vârstă și medii de rezidență indică faptul că la femeile din mediul rural cancerul cervical apare în rate crescute.

Cele mai mari incidențe anuale (cazuri noi) la suta de mii prin cancerul cervical sunt înregistrate la categoria de vârstă 50-59 ani, 40-49 și 60-69 ani.

La fiecare decadă peste vârsta de 29 ani riscurile relative pentru cancerul de col uterin cresc comparativ cu decada precedentă, foarte rapid pentru femeile 30-39 ani din rural, apoi sunt constant crescute pentru categoriile de vârstă 50-59 ani, inclusiv în raport cu decadele următoare.

Există diferențe semnificative între stadiul bolii la depistare în cele 2 intervale de timp, înainte și după anul 1990 ($P < 0,0001$), șansa (Odds Ratio OR) ca boala să fie depistată în stadiul 0 este de 5,0509 ori mai mare ulterior anului 1990, dar este de asemenea de 10, 4448 ori mai mare pentru depistarea cancerului cervical în stadiul IV. Numărul absolut de cazuri este maxim pentru decadele de vârstă 40-49, 50-59 și 60-69 ani, în toate stadiile de boală. Din total, la depistare, stadiul zero/in situ, reprezintă doar 24,20%. Jumătate dintre cazuri sunt depistate în stadiile 3 și 4, la toate decadele de vârstă.

Carcinoamele cu celule scuamoase sunt un subtip deosebit de frecvent histologic (73,8%), urmat de adenocarcinoame (11,4%), dar s-au întâlnit și tipuri rare de cancer cervical precum sarcomul Ewing al cervixului (documentat în doar 18 cazuri în literatura anglo-saxonă), rabdomiosarcomul cervical (foarte rar la adult la acest nivel).

Mortalitatea prin cancer cervical depinde de stadiul bolii la momentul depistării, dacă este depistat în stadiul I, supraviețuirea la 5 ani este de 92%, în stadiile II-III de 56% iar în stadiul IV, 17%, total 66%.

Decesele au reprezentat un total de 63,79% înainte de anul 1991 și de 58,76% după anul 1991; raportul decese: supraviețuire a fost de 1,76:1 în prima perioadă și de 1,42:1 în a

doua perioadă. Aceste rapoarte indică un relativ succes în ceea ce privește supraviețuirea pacientelor cu cancer cervical și se încadrează în procentele înregistrate pe plan mondial.

Pentru cele 2616 cazuri de cancer cervical, curbele de supraviețuire pentru stadiile 0-I indică supraviețuire la 6 ani 100%, fără hazard asociat cu decesul. Ratele hazardului nu se asociază cu decesele în stadiul II. Dar se asociază cu decesele în stadiul III, și IV valoarea fiind HR 1,7139, respectiv de 4,74. Ratele hazardului se asociază cu decesele înainte de anul 1990, valoarea fiind HR 1,1565 cu semnificația P = 0,0012.

Rezultatele studiului confirmă ipotezele:

- Cancerul cervical are frecvența crescută după anul 1990;
- Supraviețuirea pacientelor cu cancer cervical este crescută după anul 1990.
- Vârsta medie de depistare a cancerului ce col uterin este peste decada 5 de viață (52,42 ani)
- Morbiditatea și mortalitatea este dependentă de stadiul bolii

CAPITOLUL 2. Screening-ul cancerului cervical comparativ în perioadele 2008-2012 și 2013-2017

Cancerul cervical este o afecțiune severă, dar depistarea în stadiile neinvazive duce cert la prevenirea mortalității. Detecția precoce și tratamentul adecvat sunt posibile doar dacă există un program solid de screening. Modificările precoce la nivelul epiteliului cervical pot fi identificate prin testul PAP, care reprezintă primul test screening pentru depistarea stărilor precanceroase intraepiteliale și pentru stadiile incipiente ale cancerului invaziv.

Ipoteza de lucru. Screening-ul pentru depistarea precoce a cancerului cervical, susținut prin program național de sănătate, este mai eficient prin participarea unei echipe multidisciplinare decât inițiativa singulară a unei persoane, inițiativă importantă la nivel individual dar fără rezultate notabile la nivelul sănătății publice.

Scopul lucrării. Identificarea leziunilor precanceroase și canceroase ale colului uterin și beneficiul la nivel individual și al sănătății publice ale acestei detecții, cunoscut fiind faptul că femeile care efectuează screening-ul pentru depistarea cancerului cervical au șanse mai bune de-a se vindeca decât cele netestate.

Obiectivele lucrării:

- ✓ Stabilirea eficienței programului de screening desfășurat în cadrul programului național de sănătate, 2013-2017, comparativ cu testările PAP efectuate spontan în perioada 2008-2012;
- ✓ Identificarea incidenței leziunilor precanceroase depistate prin test Pap;
- ✓ Identificarea incidenței neoplaziei cervicale diagnosticate prin testare Babeș-Papanicolaou;
- ✓ Depistarea celor mai afectate categorii de vârstă care prezintă leziunile displazice.

Material și metodă

Au fost selectate cazurile cu prezentare în secția Obstetrică-Ginecologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență în perioada 2008-2017, datele fiind analizate comparativ, prima jumătate a decadei (2008-2012) cu cea de-a doua jumătate a decadei, respectiv 2013-2017, care corespunde perioadei de desfășurare a Programului Național de Screening al Cancerului de Col Uterin. Au fost utilizate procedurile unui studiu retrospectiv, cu prelucrarea statistică a datelor obținute prin testarea citologiei colului uterin, de la pacientele prezentate voluntar și care și-au dat acceptul pentru acesta. S-au obținut **acordul și avizul etic** al Spitalului Clinic Județean de Urgență din Arad pentru prelucrarea statistică a datelor din cadrul secției de Obstetrică-Ginecologie. Datele au fost prelucrate conform normelor în vigoare, păstrându-se confidențialitatea datelor cu caracter personal. Pentru recoltarea materialului cervical, s-a utilizat protocolul clinicii, astfel: după informarea pacientei și obținerea acordului, aceasta este invitată să se așeze pe masă în poziție ginecologică. Se expune colul uterin cu ajutorul

unui specul sau valvelor de dimensiunea potrivită, încălzite la temperatura corpului. După vizualizarea corespunzătoare a colului se recoltează secreția cervicală cu ajutorul unei periuțe Cervex Brush, care permite recoltarea simultană a mucoasei din endocol și exocol. După introducerea perilor lungi ai periuței în orificiul cervical, se rotește periuța într-un singur sens de cinci ori la 360^0, aplicând o presiune moderată. Apoi, conținutul se aplică pe lamă, prin ștergerea periuței de-a lungul lamei, pe ambele fețe. Pentru interpretarea histopatologică a citologie cervicale s-a utilizat colorația clasică Papanicolaou rezultatele fiind observare cu ajutorul Microscopului ZEISS Primo Star Optic (Carl Zeiss, Göttingen, Germany). Datele statistice au fost analizate în programele *Excel, IBM SPSS Statistic 20* și *MedCalc*, iar tabelele și graficele au fost realizate cu ajutorul acestor programe.

Rezultate

În cadrul programului național au fost identificate modificări precanceroase și canceroase la 2,764% dintre femeile testate comparativ cu 1,99% depistări în prima parte a decadei.

Vârsta medie a cazurilor cu clasificare PAP normală și ACG este de 43 ani; în schimb clasificarea PAP ASC-H ASC-US și H-SIL apare frecvent la peste 45 ani. Vârsta medie a cazurilor cu cancer cervical (n=22) este de 56 ani cu deviația standard 11 ani. Aceste rezultate indică necesitatea concentrării screening-ului asupra femeilor cu vârsta 30-39 ani.

In intervalul 2008-2017 au fost înregistrate 1033 cazuri de cancere cervicale la paciente simptomatice, cu 562 decese (54,4%). În același interval au fost testate PAP 10.141, dintre care 22 au fost neoplasme, cu 9 decese (40,99%).

Doar 7,19% din populația eligibilă pentru screening-ul cancerului cervical a efectuat acest test Pap într-o perioadă de 10 ani. Astfel procentul de 7,96% de leziuni precanceroase și canceroase ale cervixului este unul mic, datorată faptului că procentul populației interesată de profilaxia acestei patologii este foarte mic.

Șansa OR pentru deces la cazurile diagnosticate cu cancer și care nu au fost testate PAP anterior este de 6 ori mai mare la acestea, comparativ cu cele testate PAP.

In cazul femeilor testate PAP, ratele de deces au fost de 0,14% între 2008-2012 și de 0,05% între 2013-2017.

Screening-ul cancerului cervical este salutar în supraviețuirea pacientelor identificate cu modificări precanceroase și canceroase, cu rezultate evident mai favorabile odată cu inițierea prin program de sănătate a acestei depistări.

Autotestarea citologiei cervicale este o metodă foarte eficientă în orice cultură, în orice stat, dezvoltat, în curs de dezvoltate sau subdezvoltat, pentru că este foarte acceptabil pentru femeile care, în acest fel, evită expunerea organelor genitale, considerată foarte invazivă.

Se cere familiarizarea femeilor cu screening-ul pentru cancerul cervical, sub orice formă va fi el aplicat în România. Educația sanitară a femeilor se impune la orice vârstă. În același timp, o mamă informată va educa o fetiță informată. O persoană neinformată despre metodele profilactice este întotdeauna prima victimă a cancerului.

Studiul a demonstrat valoarea testărilor PAP în județul Arad și importanța pe care ar trebui s-o acorde femeile, prin prezentarea sistematică și diseminarea rolului salvator al acestui tip de screening.

Sănătatea femeilor este decisivă pentru îndeplinirea rolurilor lor, iar tendința ca o femeie să se dedice mai mult altora decât ei poate fi păguboasă când vine vorba de cancerele aparatului reproducător. Statele ar trebui să se îngrijească în egală măsură de femeia mamă și copilul ei cât și de femeia înafara sarcinii.

CAPITOLUL 3. Prevalența și circulația genotipurilor HPV cu risc înalt în județul Arad

Virusul Papilloma Uman (HPV) este un virus ADN dublu catenar ce face parte din Familia Papovaviridae, genul Papilomavirus. Are tropism pentru tegumente și mucoase (gât, gură, picioare, degete, unghii, anus și col uterin), fiind considerat agentul cauzator al neoplaziilor cervicale, dar și al celor vulvare, vaginale, anale și orale. Istoria naturală a infecției este puternic condiționată de relația de echilibru ce se stabilește între gazdă și agentul infectant. Infecția poate regresa, persista sau progresa. În jur de 80% din infecțiile semnalate sunt tranzitorii, asimptomatice și se vindecă în mod spontan. Infecția cu HPV se manifestă la nivel global.

Ipotezele de lucru au fost: Tulpinile HPV la risc înalt sunt omniprezente în județul Arad; Infecția HPV afectează mai ales categoriile de vârstă 20-29 ani

Scopul studiului. Studiul a urmărit prevalența HPV cu risc înalt oncogen, ca genotipuri singulare sau asociate și șansa de infecție a acestora în Județul Arad.

Obiectivele studiului:

- ✓ Identificarea tulpinilor HPV care afectează femeile din Județul Arad
- ✓ Identificarea prevalenței HR HPV
- ✓ Identificarea frecvenței tulpinilor 16 și 18 comparativ cu celelalte

Material şi metodă

Populația țintă. Populația feminină din județul Arad susceptibilă pentru cancerul de col uterin. **Populația disponibilă.** Populația feminină disponibilă în înregistrările demografice oficiale, conform „Populația României pe localități la 1 ianuarie 2016" [24]. **Mod de eșantionare.** Nerandomizat, prin utilizarea rezultatelor probelor biologice prelevate între ianuarie 2016-decembrie 2017 de la pacientele cu exocervicită diagnosticată în SCJU Arad, probele fiind pozitive HPV risc înalt 34,82 cazuri la suta de mii de femei între 18-58 ani (nivel de confidență 95%, margine de eroare 7.3, interval de confidență 42.7% - 57.3%). **Metoda de lucru a probelor.** Detecția ADN HPV a tipurilor cu risc crescut și genotipare 16,18 (cobas® HPV), teste efectuate din probă de celulele cervicale recoltate cu ajutorul periuței Cervex-Brush în flaconul SurePath (BD Diagnostics TriPath). Au fost analizate 180 probe, testate HPV pe platformă automată Cobas 4800 (Roche Diagnostics), metodă real-time PCR. **Criterii de includere în eșantion:** femeile cu leziuni de cervicită cu probe biologice conforme. Definirea variabilelor. Aceste cazuri au fost analizate pentru vârsta la testare, mediul de viață și tipul HPV. **Analiza statistică**. Prelucrarea datelor s-a făcut în format Excel, IBM SPSS Statistic 20 și MedCalc în vederea determinării ratelor, rapoartelor, procentelor, frecvenței, mediilor, deviației standard, regresiei, mărimii eșantionului, în cadrul unui studiu observațional de cohortă, longitudinal retrospectiv, nerandomizat. S-au obținut **acordul și avizul etic** al Spitalului Clinic Județean de Urgență din Arad pentru prelucrarea statistică a datelor din cadrul secției de Obstetrică-Ginecologie. Datele au fost prelucrate conform normelor în vigoare, păstrându-se confidențialitatea datelor cu caracter personal.

Rezultate

În perioada ianuarie 2016-decembrie 2018 au fost testate 180 de femei cu vârsta cuprinsă între 18 și 71 ani, pentru tipizarea ADN HPV. Au fost identificate 139 tulpini HPV care fac parte din 30 tipuri HPV. Dintre cele 180 paciente, 71 au fost pozitive HPV iar 109 au fost negative (60,55%).

Dintre cele 71 paciente pozitive pentru HPV, 31 (43,66%) au prezentat câte o singură tulpină HPV, celelalte având prezente asocieri de câte 2, 3, 4, 5 și 9 tulpini. Dintre cazurile pozitive, 53 femei au fost pozitive pentru tulpini HPV cu risc înalt oncogen, ca infecție unică sau în asociere cu alte tipuri la risc înalt (31,11% din totalul pacientelor studiate, respectiv de 78,87% din totalul cazurilor pozitive).

13 persoane au avut asocieri de 2 sau 3 tulpini cu risc înalt oncogen, reprezentând un procent de 7,22% din totalul femeilor studiate ((P = 0,0001). Tulpinile 16, 18, 31, 45 sunt cele mai frecvent întâlnite, cu un procent de 18,88% (P = 0,0001).

Aceste tipuri sunt omniprezente, în termeni geografici, în aproape 80% dintre localitățile județului.

Categoria de vârstă 25-29 ani a prezentat cele mai des întâlnite tipuri HPV cu risc oncogen crescut. Șansa (OR) pentru infecții HPV cu genotipuri cu grad înalt oncogen fără alte asocieri la categoria 25-29 ani este de 2,7573, iar în asociere cu alte tipuri este de Odds ratio 5,4106.

Pentru 34 dintre cazurile cu HPV cu risc oncogen înalt (64.15%) vaccinarea cu Gardasil 9 ar fi fost salutară, alte produse fiind discutabile.

În încheiere, testarea PAP se cere a fi completată cu identificarea tipurilor HPV, la toate femeile, dar mai ales la categoria de vârstă 25-29 ani, la care sunt cel mai des întâlnite tipuri HPV cu risc oncogen crescut, ceea ce confirmă ipoteza de lucru.

CAPITOLUL 4. DALY - povara bolii prin cancer cervical și QALY - Anii de viață ajustați prin screening-ul PAP

4.1. DALY-Anii de viață ajustați prin dizabilitate, povara bolii prin cancer cervical

Studiul „Povara Globală a Bolilor, Leziunilor și Factorilor de Risk" (The Global Burden of Diseases-GBD) este cea mai vastă și mai complexă acțiune științifică derulată vreodată pentru a măsura boala și a stabili tendințele în sănătate. DALY („*disability-adjusted life year*" sau „*ani de viață ajustați prin dizabilitate*") este o metodă metrică prin care cercetătorilor le este posibil să compare populații diferite și condiționări ale sănătății de-a lungul timpului. Este format din suma anilor de viață pierduți prin moarte prematură YYLs= *years of life lost* și anii trăiți cu dizabilități YLDs= *years lived with disability*. Un DALY reprezintă un an de viață sănătoasă pierdut, și permite estimarea numărului total de ani pierduți datorită unei cauze anume și factorii de risc pentru aceasta, la nivel global, regional sau local. YLL, anii de viață pierduți prin moarte prematură se calculează prin scăderea din valoarea speranței de viață (LE - Life Expectancy) a vârstei la deces. Dacă un deces se petrece cu 5 ani înainte de valoarea standard a speranței de viață, atunci anii pierduți prin moarte prematură sunt 5. YLD, ca abreviere a anilor trăiți cu dizabilitate pot fi considerați anii trăiți fără sănătatea perfectă. Aici pot fi incluse condițiile medicale de scurtă durată, cum este o răceală banală, care afectează sănătatea ideală câteva zile, sau bolile cronice, care durează pe întreg parcursul vieții. Se măsoară prin multiplicarea prevalenței condiției medicale cu greutatea dizabilității DW (disability weight). DW reflectă severitatea diferitelor condiții medicale și este construit prin supravegherea populației generale. Speranța de viață (LE) este numărul de ani pe care o persoană este așteptat să-l trăiască la orice vârstă. Riscul de deces atribuibil unei cauze sau excesul de risc este un sinonim pentru diferența de risc, care indică fracțiunea atribuibilă dintre expuși și cea a populației întregi. Se utilizează pentru a estima DALYs în funcție de un anumit risc, cum ar fi decesele atribuibile alcoolului sau cele atribuibile poluării etc.

Ipoteze:

- Povara bolii prin cancer cervical poate atinge valori imense prin decesele premature prevenibile prin programe de screening și prin afectarea calității vieții, iar prin aceste programe constant susținute câștigurile pentru sănătate pot fi măsurabile.
- Testarea prin screening a leziunilor displazice de col uterin și intervenția medicală optima contribuie substanțial la scăderea DALY la nivel județean.

Scopul lucrării. Stabilirea poverii bolii provocate de cancerul cervical și a câștigurilor pentru sănătate prin depistarea precoce a cancerului cervical.

Obiective:

- ✓ Calcularea anilor de viață pierduți prin deces prematur (YLL) din cauza cancerului cervical;
- ✓ Calcularea anilor de viață trăiți cu dizabilitățile produse de cancerul cervical (YLD);
- ✓ Măsurarea poverii locale a bolii neoplazice cervicale (DALY);
- ✓ Cunoașterea efectului pe care screening-ul cervical îl poate avea asupra mortalității specifice.

Material și metode

Cele 2616 cazuri de cancer cervical au fost analizate pentru variabile cantitative continue, precum vârsta la momentul diagnosticului și pentru variabile calitative pentru analiza mediul de viață, diagnosticul bolii de bază și a tipurilor histopatologice. Datele statistice au fost analizate în format Excel, IBM SPSS Statistic 20 și MedCalc, iar graficele și tabelele au fost realizate tot cu ajutorul acestor programe.

Am utilizat metodologia generală pentru povara globală a bolii (Global Burden of Disease GBD 2013). Sursele datelor au fost: registrul de cancer al județului Arad, ratele de incidență a mortalității, sistemele de înregistrare a datelor anatomopatologice și de genotipare a HPV (PCR); YLD au fost calculate prin multiplicarea prevalenței estimate cu greutatea dizabilității derivată; YLL au fost calculate prin multiplicarea deceselor estimate pentru fiecare categorie de vârstă în funcție de speranța de viață, iar DALY a fost calculată ca suma YLD și YLS.

DALY (povara bolii) este o măsurătoare care combină problema bolii și decesul prin boală într-un singur număr, fiind o metodă de stabilire a poverii globale a bolii la care apelează Organizația Mondială a Sănătății, într-un proiect de estimare a incidenței, prevalenței, mortalității și DALY pentru tipurile majore de cancere, la nivel național, pentru 184 țări ale lumii. Primele publicații cu aceste date sunt cuprinse în GLOBOCAN 2008. DALY pentru cancer se calculează ca suma anilor de viață pierduți (YLL) prin mortalitate prematură într-o populație și anii de viață pierduți prin dizabilitatea generată de apariția cancerului (YLD). Mai exact YLL se calculează prin multiplicarea numărului de decese specifice prin cancer la o anumită categorie de vârstă cu speranța de viață a acelei categorii. YLD derivă ca produs din numărul de cancere incidente, durata medie a dizabilității și greutatea dizabilității atribuită condiției de boală. Greutatea dizabilității (DW) reprezintă o valoare preferențială pentru fiecare boală care gradează o condiție sau o stare de la 0 (stare de sănătate) la 1 (deces).

Pentru măsurarea poverii locale a bolii, s-a utilizat indicatorul standardizat DALY (Disability Adjusted Life Year) care exprimă anii de viață pierduți prin deces prematur, YLL (Year of Life Lost) plus anii de viață trăiți în incapacitate de o anumită severitate și durată YLD (Year Lived with Disability). În concordanță cu principiile egalitariste, s-a calculat DALY pe județ, pe baza tabelei de mortalitate standard pentru populația feminină a județului Arad calculată pe anul 2016. Formulele de calcul standard, fără depreciere sunt: YLL = N x L (unde: N = număr decese, L = speranța de viață standard la vârsta când a survenit decesul); YLD = I x DW x L, (unde: I = număr cazuri noi de îmbolnăvire, DW = severitatea incapacității (valori între 0 și 1) și L = durata medie a incapacității).

În elaborarea modelului de calcul pentru DALY s-au utilizat tabelele OMS [25] cu parametrii legați de cuantificarea impactului bolii [26]:

- anii de viață pierduți ca urmare a decesului prematur; ca standard a fost utilizată tabela de viață calculată OMS cu o speranță de viață la naștere pentru femei de 79,1 ani.
- în calculul DALY Rata de depreciere în timp pentru viitorii ani de viață:

r =0.03, respectiv 3% pe an.

- în calculul DALY este inclusă ponderea standard după vârstă (utilizând coeficientul β - beta = 0.04) + Ponderea standard după vârstă, utilizând constanta C = 0.01658 -(β+r) = -

0.07 + Coeficientul K = ≥0 şi ≤1 (unde K=0 fără ponderarea după vârstă şi K=1 ponderarea completă după vârstă.)

• Pentru calculul YLD s-a utilizat incidența bolii [17], cu valorile standard ale speranței de viață şi formula YLD= P x DW, unde P= numărul incidenței de cazuri, iar DW (greutatea dizabilității) a fost media pentru cancerul cervical, cu valoare 0,5.

Rezultate

Cele 2616 cazuri de cancer cervical au fost urmate de 1570 decese, rata de deces fiind de 60,01%. Cea mai mare rată de deces a fost înregistrată la categoria de vârstă 50-54 ani (20,45 la mie), urmată de categoria 55-59 ani (12,37 la mie).

Cei mai mulți ani de viață pierduți prin deces prematur YLL la o mie de femei, prin cancer cervical au fost pentru aceeași categorie 50-54 ani (394,7 ani). Decesele la vârstă mică cresc anii de viață pierduți, ceea ce se reflectă prin categoria 45-49 ani, la care anii de viață pierduți totalizează 223,9 ani la o mie de femei şi la 40-44 ani, la care se ating 216,5 ani de viață pierduți prin decese premature prin cancer cervical.

Anii de viață pierduți prin decese premature prin cancer cervical la cazurile netestate PAP anterior indică, prin sumarea cazurilor în funcție de grupele de studiu, că femeile cu vârsta cuprinsă între 45-59 ani sunt victimele predilecte, cu total ani de viață pierduți prin decese premature datorate cancerului cervical de 264,6 la o mie.

Anii trăiți cu dizabilități prin cancerul cervical, totalizează 3.419, din nou cu cea mai mare valoare la categoria de vârstă 45-59 ani, de 1.540 ani, ceea ce reprezintă 30,6 ani la fiecare o mie de femei.

După totalizarea YYL+YLD se obține DALYs sau povara bolii prin cancer cervical, care ajunge la 32.339, pentru cele 2616 cazuri înregistrate de la inițierea registrului de cancer până în 2017. Această valoare reprezintă totalul anilor de viață sănătoasă pierduți de cele 2616 femei din Arad, în perioada 1957-2017. Povara bolii prin cancerul cervical se datorează mai ales anilor de viață pierduți prin decese premature, care reprezintă 89,42% din DALYs.

4.2. QALY-Anii de viață ajustați prin screening-ul PAP 4.3.

QALY (Quality-Adjusted Life Year) [26] reprezintă anul de viață ajustat/îmbunătățit printr-o măsură de sănătate şi ia în considerare atât cantitatea cât şi calitatea vieții care este îmbunătățită prin intervenția medicală. Este produsul aritmetic al speranței de viață (LE) şi măsura calității vieții în decursul anilor rămaşi. Un an de viață perfectă reprezintă un QALY, iar dacă sănătatea nu este perfectă valoarea QALY scade sub 1. Decesul reprezintă zero, deşi unele țări consideră ca degradarea stării de sănătate poate fi mai severă decât moartea şi deci atribuie şi valori negative. QALY reprezintă o monedă de evaluare a beneficiilor pe care o măsură medicală, de sănătate, creşte calitatea vieții pacientului şi supraviețuirea lui. Dacă se combină cu costul pe care-l are o intervenție medicală, se obțin ratele cost-beneficiu, care indică toate costurile adiționale pentru a asigura un QALY, adică un an de sănătate perfectă. Se pot opera comparații între aceste intervenții şi costuri, ceea ce poate conduce la prioritizarea intervențiilor celor mai eficiente cost-beneficiu şi chiar costuri scăzute pentru un an QALY. În evaluarea ratelor cost-beneficiu este estimată calitatea vieții cu ajutorul chestionarului EQ-5D [27].

Ipoteze:

- Screening-ul populației generale este mai eficient, mai eficace decât terapia oncologică a persoanelor diagnosticate cu cancer cervical
- Raportul cost/beneficiu este în favoarea screening-ului cervical
- Tratamentul bolnavilor cu cancer este mai scump decât screening-ul populațional

Scopul lucrării. Evaluarea diferențelor în calitatea vieții la cele două categorii de femei și a costurilor pe care le presupune terapia oncologică (histerectomia + radioterapia + chimioterapia) versus testarea PAP, pentru a argumenta rolul testării PAP.

Obiectivul lucrării. Stabilirea QALY în cancerul cervical pentru cazurile fără testare PAP comparativ cu cele testate PAP.

Material și metodă

Cazurile înregistrate pe cele două loturi, comparativ, au fost prelucrate identic și comparate după metodologia QALY, fiind lotul de studiu format din 10.141 cazuri evaluate citologic PAP între anii 2008-2017 și lotul martor 1.033 cazuri cancer cervical, care nu au beneficiat de screening-ul PAP, cazuri înregistrate între 2008-2017, extrase din baza generală de date.

Pentru costurile screening-ului a fost utilizată valoare de 80 lei suportată de programul național de sănătate, alocați astfel: 15 lei medic de familie, 28 lei medic ginecolog și 37 lei medic anatomopatolog.

Pentru costurile terapiei oncologice au fost utilizate deconturile secției oncologie, astfel: stadiile I-II - 15.000 lei (costuri aferente spitalizării și histerectomiei totale cu anexectomie bilaterală și limfadenectomie), stadiile III-IV: 15.000 lei pentru spitalizare și intervenție chirurgicală radicală + Radioterapie 144 lei/ședință +/-Brahiterapie 302 lei + Chimioterapie 48,5 lei /ședință. Stadiul invaziv poate avea cu cost de 18.000 lei, pentru intervenții chirurgicale paliative.

Analiza statistică a urmat formulele de calcul [30] pentru QALYs PAP și QALYs fără PAP, după formula:

QALYs=estimarea supraviețuirii + estimarea calității vieții

Pentru determinarea QALYs câștigat prin PAP a fost aplicată diferența :

QALYsPAP- QALYs terapia oncologică

Raportul cost-beneficiu =

(Costul A teste PAP-costul B terapia oncologică)/(QALYs PAP - QALYs terapia oncologică)

- Estimarea supraviețuirii, ca diferență între speranța de viață tabelară corespunzătoare și data diagnosticului, respectiv a testării PAP;
- Estimarea calității vieții, unde valoarea 1 reprezintă sănătatea perfectă, iar 0 decesul, scorurile intermediare fiind stabilitate gradat funcție de criteriile din tabelul II.4.5; unele condiții ale calității vieții pot fi chiar mai grave decât decesul;
- După obținerea sumelor QALY pentru fiecare dintre cele două loturi, s-a procedat la diferența lor, care reprezintă QALY câștigat prin testarea PAP;
- Dacă pentru obținerea unui QALY câștigat prin testarea PAP au existat costurile X, aceste costuri se divid la QALY câștigat prin testarea PAP pentru obținerea unui QALY adițional.

Rezultate

Screening-ul PAP a crescut anii de viață ajustați la toate categoriile de vârstă, comparativ cu terapia oncologică QALY câștigat prin PAP unic, ca limită a cercetării, fiind remarcabil, chiar dacă nu am adus în discuție repetarea lui la 1, 2, 3,4 și 5 ani, ceea ce ar fi necesar pentru aprecierea unor programe de screening. La fel ca și în cazul strategiilor din alte state, screening-ul cancerului cervical se impune după vârsta de 20 ani, pentru decada 20-30 ani fiind cele mai mari câștiguri ale calității vieții, Screening-ul putând oferi femeilor testate Pap până la 53 QALY, respectiv 53 ani de sănătate, față de femeile netestate Pap, care dacă se îmbolnăvesc de cancer de col uterin, au doar între 9 și 21 ani de viață sănătoasă.

QALYs oferă un instrument comun pentru stabilirea dimensiunilor beneficiilor obținute printr-o multitudine de strategii, instrumente, intervenții legate de calitatea vieții pacientului și supraviețuirea lui. Este utilizat de asemenea pentru a stabili eficiența intervențiilor și sunt combinate cu costurile pentru a demonstra rapoartele cost-beneficiu.

Raportul cost beneficiu este diferența dintre costurile a două intervenții/acțiuni, împărțite la diferența în QALYs pe care o realizează.

Cheltuielile totale pentru efectuarea testelor PAP celor 10.141 femei a fost de 811.280, în vreme ce costurile totale pentru tratamentul oncologic al celor 1.033 femei diagnosticate cu cencer cervical a fost de 3.827.580 lei, în același interval de timp.

Costurile medii pentru fiecare femeie din categoria dedicată de vârstă, împărțite la diferența dintre QALYs obținut prin screening și cel obținut prin terapie oncologică, denumit QALYs câștigat prin screening PAP, rezultă în QALYs adițional prin screening PAP, argumentul final și cel mai consistent referitor la necesitatea și beneficiul screening-ului PAP în cancerul cervical.

Prin urmare, pot fi trase concluziile privind eficiența și eficacitatea unui test PAP versus terapia oncologică, atunci când vine vorba despre cancerul cervical, lucru care ar trebui să fie bine-cunoscut ordonatorilor de credite și decidenților din sănătatea publică, în egală măsură cu populația generală, care este beneficiarul principal:

- Costurile au fost de 80 lei pentru fiecare dintre cele 10.141 femei testate PAP la care s-a estimat supraviețuirea la 10 ani, total **811.280 lei in 10 ani**, și am obținut 25,772323 ani QALY PAP pentru femeia testată prin screenig, iar dacă se împarte costul de 80 lei al unui test PAP la 25,772323 ani se obțin 3,1041051 ani QALY adițional.
- Comparativ, a fost asigurată, prin PAP efectuat celor 10.141 femei, supraviețuirea la 10 ani față de supraviețuirea la 5 ani a celor 1.033 femei tratate oncologic cu un cost material de 4,71 ori mai mic.
- Altfel spus, societatea a plătit 80 lei pentru fiecare femeie testată PAP pentru supraviețuire la 10 ani și în medie 3705,30 lei pentru fiecare din cele 1.033 femei tratate oncologic, pentru supraviețuire la 5 ani, ceea ce înseamnă un cost de **46,31 ori mai mare** pentru a trata un cancer cervical pentru a asigura supraviețuirea la 5 ani, la care se adaugă și calitatea vieții scăzută prin suferința generată de afecțiunea oncologică.

Identic, măsurile preventive în care impactul pe sănătatea publică nu apare imediat, ci de-a lungul mai multor ani, pot fi dificil de cuantificat utilizând QALY, deoarece importanța elementelor de care depinde calitatea vieții este variabilă ca dimensiune, ține de vârstă, viața în contextul responsabilităților. Acest instrument nu acordă atenție afectării emoționale sau problemelor de sănătate mentală, nu ia în considerare calitatea vieții membrilor de familie, a celor care îngrijesc pacienții. Utilizarea QALYs, atunci când sunt luate în discuție resursele materiale și cheltuielile implicite referitoare la tratarea bolii comparativ cu diagnosticul ei precoce, cum este cazul screening-ului cancerului cervical, este un argument care prioritizează fără echivoc rolul benefic al acestuia, atât pentru paciente cât și pentru economia sănătății unei societăți.

CAPITOLUL 5. Chestionar de evaluare a cunoștințelor femeilor privind comportamentele la risc pentru cancer cervical și atitudinile privind screening-ul prin testul PAP

Cancerul cervical beneficiază în ultimii 5 ani de un program de sănătate a aparatului reproducător feminin, derulat în echipe mixte formate din medicii de familie, medici ginecologi și anatomopatologi, care utilizează metodele de depistare precoce prin screening-ul Babeș Papanicolaou.

Programul poate fi catalogat drept unul sumar, incomplet și primitiv în raport cu alte programe similare, care înregistrează succese evidente. Programul național românesc de

screening pentru detecția cancerului cervical este complet indiferent la nevoile reale pe care populația feminină a României le are, ceea ce duce la neprezentarea femeilor eligibile la testare. Astfel, pentru a accede la testarea PAP este necesară prezentarea la medicul de familie, care eliberează documentele prealabile pentru înscrierea în program și care poate inclusiv să recolteze produsul biologic într-un cabinet dotat corespunzător; dacă totuși femeia este îndrumată spre ginecolog, acesta efectuează consultația de specialitate și se recoltează secreție cervicală care se trimite anatomopatologului. Examinarea nu presupune și testarea pentru tulpinile HPV cu risc înalt oncogen. Feed-back-ul este greoi, convocarea femeilor cu valori de atenție ale testului pot fi pierdute din evidență, prezentarea lor după rezultate este îndoielnică și astfel apar deficiențele în urmărirea corectă a eventualelor paciente.

Ipoteze:

- Femeile neinformate asupra modalităților de protecție a stării lor de sănătate sunt la risc de infecții cu transmitere sexuală cu potențial carcinogenetic;
- Rolul medicului de familie și al ginecologului este subevaluat în cadrul programului de screening al cancerului cervical.

Scopul acestui studiu este de a stabili în ce măsură femeile peste 18 ani sunt informate asupra cancerului cervical și asupra posibilităților de prevenție a acestei patologii, mai ales prin screening-ul național care le este oferit gratuit.

Obiectivele au fost cunoașterea informațiilor deținute de responderi referitor la cancerul cervical, factorii de risc, semnele si simptomele acestuia, metodele de prevenire, atitudinea subiectivă în fața unei prezumții ipotetice de dezvoltare a bolii, comportamentul sexual, numărul partenerilor, opinia privind vaccinarea HPV, sursele de bază pentru informarea asupra acestui subiect, aprecierea responsabililor pentru o informare corectă și identificarea aderenței populației la screening-ul național.

Material și metode

Mod de eșantionare: au fost completate 1148 chestionare în mod anonim de către populația feminină din județul Arad, marginea de eroare fiind de 1.73, CI 95%, cu distribuția răspunsurilor la un procent de 90%, ceea ce asigură că între 88.27-91.73% (90+/-1.73) din întreaga populație va alege același răspuns. **Criterii de includere în eșantion:** participarea a fost absolut voluntară și anonimă și a inclus femei cu vârsta peste 18 ani.

Chestionarul a inclus următoarele tipuri diferite de întrebări :

- Informații despre respondenți (sex, vârstă, mediu, ocupație, nivel educație, venit lunar, status marital, înălțime, greutate, locuință, facilități, debut viață sexuală, număr parteneri sexuali, vârsta la momentul menarhei, preferințele alimentare
- Grilă cu un singur răspuns permis, întrebări dihotomice- da/nu
- Grilă cu mai multe răspunsuri permise.
- Întrebări deschise

Caracteristicile chestionarului au fost cele 10 secțiuni cu total 63 itemi.

Varianta completă a chestionarului este anexată. Am insistat asupra testului PAP, a factorilor de risc, surselor de informație, măsurile preventive și a relației cu medicul de familie și ginecologul. Prezentarea responderilor a presupus colectarea datelor socio-demografice (vârstă, educație, ocupație, condiții locative, acces la medic, venit lunar, status marital). Originea celor care au completat acest chestionar nu este cunoscută, neexistând date de identificare.

Robustețea analizei a fost testată utilizând Cronbach's alpha pentru verificarea consistenței interne și pentru evitarea aprecierii eronate a rezultatelor.

Analiza statistică. Datele au fost prelucrate statistic cu software disponibil Windows SPSS, version 20.0 și MedCalc.

Chestionarul a cuprins 54 itemi rezultați din completarea secțiunilor, pe baza scalei psihometrice Likert [31], care determină responderul să precizeze nivelul de acceptare sau refuz, prin indicarea scalei simetrice ”absolut de acord-absolut împotrivă” pentru o serie de

afirmații. Astfel au fost colectate intensitățile cu care responderii au apreciat sau nu un anumit item.

S-au obținut **acordul și avizul etic** atât al Școlii Doctorale de Medicină din cadrul Universității de Vest „Vasile Goldiș" din Arad, cât și al Spitalului Clinic Județean de Urgență din Arad, pentru aplicarea chestionarului și prelucrarea statistică a datelor obținute prin această metodă.

Rezultate

Au fost validate 1148 răspunsuri, extremele vârstei respondentelor fiind 18-71. Puțin peste jumătate au fost tinere între 18-29 ani (n=586), urmate de femeile cu vârsta cuprinsă între 40-49 ani (n=220). Din punctul de vedere al educației, cele mai mulți respondenți au studii superioare (512) și gimnaziale (n=252). Distribuția pe medii este echilibrată, cu 57% respondenți din urban (n=654) și 43% din rural (494).

Indicii de Masă Corporală IMC, ca indicator al riscurilor pentru sănătate, a fost dominat de normoponderale 51,7% (n=594) și supraponderale 28,4 (n=326). IMC este influențat de nivelul de educație, femeile cu studii gimnaziale având un risc relativ RR pentru greutate la risc, în sensul subponderal, supraponderal sau obeze aproape dublu față de femeile cu studii superioare.

Cele mai multe respondente au fost necăsătorite 49,8% (n=572). Studiile mai vechi care au urmărit incidențele cancerului cervical în relație cu statusul marital au confirmat faptul că femeile dezvoltă mai rar această patologie, comparativ cu cele divorțate sub 50 ani, ceea ce sugerează o asociere între boală și numărul partenerilor sexuali. Procentul femeilor necăsătorite sau divorțate este de 56,4%, cele mai multe fiind cu studii liceale.

Active profesional au fost puțin mai mult de jumătate dintre respondenți 56,4% (n=648). Aceste femei au mai multe șanse de a fi informate referitor la cancerul cervical și, implicit, să beneficieze de screening în acest sens.

În România sunt cei mai mulți proprietari de locuințe din Europa, 96.8% și doar 81,7% dintre respondenți declară că au medic de familie (938), iar 73,69% declară că măsurile profilactice, informarea și introducerea în screening pentru cancerul cervical sunt responsabilitățile medicului de familie.

Faptul că peste jumătate dintre respondenți n-au acces auto 51% (n=586), deși o treime au mașină proprie 33,3 (n=382), este de asemenea un indicator care poate explica rezultatele slabe ale programelor de screening.

Venitul lunar al respondenților, pentru 39,4% dintre ele este între 1000-1999 lei, iar 13,6% nu înregistrează nici un venit lunar (n=156).

Menarha s-a instalat în medie la 13,5 ani în cazul respondenților. Nu toți respondenții sunt activi sexuali, 28 (2,4%) dintre aceștia declarând că nu au experimentat viața sexuală. Dintre cele active sexual un număr de 248 au declarat că au avut 18 ani la debutul vieții sexuale (21,6%) și în general media declarațiilor se referă la această vârstă (18,35ani). Totuși există 458 respondenți care recunosc primele experiențe sexuale între 10 - 17 ani, ceea ce înseamnă 40,89%.

Media partenerilor sexuali la respondenți este de 5. Mai mult de 5 parteneri sexuali au declarat 46,66% dintre femeile fără educație, 11,11% dintre cele cu studii gimanziale, 4% dintre cele cu studii profesionale, 9,34% dintre cele cu studii liceale și 8,98% dintre cele cu studii universitare.

Un procent ridicat (67,1%) dintre respondenți au auzit în ultimele 6 luni despre cancerul cervical din surse precum mass-media.

In cazul apariției unor simptome suspecte pentru cancerul cervical 75% dintre respondenți ar reacționa prin prezentarea la medic în prima săptămâna, ceea ce ar fi ideal.

Neprezentarea la medic nu este explicată în 40,77% dintre cazuri, dar acolo unde explicațiile există, teama întâlnirii cu medicul și a unui diagnostic este prezentă în 23,34% dintre cazuri, iar costurile ridicate apar în procent de 10.1%.

Cele mai multe femei cred că vârsta de risc pentru cancerul cervical este 20-39 ani 32,22% (n=370). Această credință trebuie schimbată prin informări corecte de la medicul de familie sau ginecolog, cu atât mai mult cu cât 15,15 % dintre ele nu avansează nici un indiciu, prin neștiință, iar 1,04% cred că doar femeile peste 70 ani sunt candidate la cancerul cervical.

Informațiile despre semnele și simptomele cancerului cervical sunt deziderate, deoarece 52,26% dintre femei nu le cunosc.

Aproape jumătate 47,73% (n=548) dintre ele cred că ar recunoaște semnele unui cancer cervical, dacă ar avea acuze. (P=0,035287, Anova: Single Factor).

Riscul fumatului în patogeneza cancerului cervical este recunoscut de doar 26,65% femei (n=306), anticoncepționalele sunt considerate la risc pentru cancer cervical de doar 27,78% (n=319). Un procent de 34,14% au recunoscut riscul pentru cancerul cervical prin infecția cu Chlamydia. Partenerii multipli și activitatea sexuală care a debutat înaintea vârstei de 18 ani sunt factori redutabili de risc pentru cancerul cervical, lucru recunoscut de 63,06% respectiv de 23,69% dintre femeile respondente. Infecția cu Virusul Papilloma Uman este recunoscut ca factor de risc de către 55,4% dintre femei, iar imunitate compromisă de către 50,81%.

În total 51,74% dintre femei nu cunosc existența programelor de screening al cancerului cervical, iar 55,40% dintre femei nu cunosc că există un vaccin împotriva infecției HPV.

Atitudinea față de screening-ul cancerul cervical (p=0,001977) este elocventă atunci când 51,56% declară că nu l-au efectuat niciodată. În cazul în care testul PAP a fost efectuat, interpretarea rezultatelor și informarea pacientelor a fost atribuția medicului ginecolog (39,54%).

Rolul salutar al testului PAP este recunoscut de 66,9% dintre paciente, care sunt conștiente că dacă o leziune malignă este depistată precoce există șanse mai mari să se trateze cu succes. Medicul de familie și ginecologul sunt responsabilizați de prevenirea cancerului cervical.

S-a analizat consistența internă a chestionarului prin Cronbach's Alpha cu scopul este de a determina dacă întrebările formulate sunt adecvate măsurătorii pe care intenționăm s-o facem. In studiul de față, valoarea Cronbach's alpha al fost de 0,732.

Acest chestionar poate fi utilizat, cu adaptări care s-au evidențiat ca necesare după finalizarea acestui studiu, pentru evaluarea în viitor a progreselor pe care le-a făcut populația feminină în ceea ce privește asimilarea elementelor de viață sanogenă, fără risc de cancer cervical și totodată utilizarea lui ulterioară, după campanii susținute de educație sanitară, poate reflecta eficiența metodelor de depistare precoce din cadrul măsurilor de sănătate publică.

Studiul relevă că există percepția unor bariere care împiedică exercitarea măsurilor sanogene, unele chiar contrazise de realitate, în sensul în care gratuitatea actului medical este asigurată inconstant, pentru plătitorii de taxe.

CONCLUZII GENERALE

1. Patologia neoplazică genitală feminină afectează mai ales sânul, colul și corpul uterin în județul Arad.
2. Tendința de scădere a cazurilor de cancer cervical care s-a înregistrat la nivel mondial, după anii 2010 nu este concretă pentru județul Arad decât în anul 2001, pentru a reveni la valori constant ascendente.
3. Vârsta medie la care este diagnosticat cancerul de col uterin este de 52,42 ani. În general ratele de incidență prin cancer cervical sunt legate de vârstă, cu maxime la peste 45 ani, în lume.
4. Incidența anuală cea mai ridicată este de 40,93 cazuri de cancer cervical la fiecare 100,000 femei cu vârsta 50-59 ani în Arad, valoare care depășește media din România, care oricum este cea mai mare din Europa, de 34.9 la100,000.
5. Distribuția prevalenței cazurilor pe grupe de vârstă și medii de rezidență indică faptul că la femeile din mediul rural cancerul cervical apare în rate crescute.
6. Mortalitatea prin cancer cervical depinde de stadiul bolii la momentul depistării, dacă este depistat în stadiul I, supraviețuirea la 5 ani este de 92%, în stadiile II-III de 56% iar în stadiul IV, 17%. În total supraviețuirea este de 66%.
7. Decesele au reprezentat un total de 63,79% înainte de anul 1991 și de 58,76% după anul 1991; raportul decese: supraviețuire a fost de 1,76:1 în prima perioadă și de 1,42:1 în a doua perioadă. Aceste rapoarte indică un relativ succes în ceea ce privește supraviețuirea pacientelor cu cancer cervical și se încadrează în procentele înregistrate pe plan mondial.
8. România prezintă cea mai mare incidență și mortalitate prin cancer cervical în Europa, cu vârsta medie de 51, 83, Std.Dev 12,807.
9. In cazul femeilor testate PAP, ratele de deces au fost de 0,14% între 2008-2012 și de 0,05% între 2013-2017.
10. Studiul a demonstrat valoarea testărilor PAP în județul Arad și importanța pe care ar trebui s-o acorde femeile, prin prezentarea sistematică și diseminarea rolului salvator al acestui tip de screening.
11. Studiile epidemiologice conving asupra rolului pe care virusul Human Papilloma îl are în geneza neoplaziei cervicale. Infecția determinată de anumiți tipi de HPV cu tropism pentru mucoasa genitală precedă cu mulți ani dezvoltarea cancerului cervical. Multe studii au demonstrat, fără echivoc că ADN-ul acestor tipuri de HPV poate fi găsit în 99.7% din eșantioanele adecvate de carcinom cervical, comparativ cu 5-20% din eșantioanele cervicale de control.
12. In perioada ianuarie 2016-decembrie 2018 au fost testate 180 de femei cu vârsta cuprinsă între 18 și 71 ani, pentru tipizarea ADN HPV. Dintre acestea, 53 femei au fost pozitive pentru tulpini HPV cu risc înalt oncogen, reprezentând un procent de 29,44% din totalul pacientelor studiate. 13 persoane au avut asocieri de 2 sau 3 tulpini cu risc înalt oncogen, reprezentând un procent de 7,22% din totalul femeilor studiate ((P = 0,0001). Tulpinile 16, 18, 31, 45 sunt cele mai frecvent întâlnite, cu un procent de 18,88% (P = 0,0001). Vârsta medie a persoanelor testate pentru ADN HPV a fost de 34 ani. Categoria de vârstă 25-29 ani, este aceea cu cele mai întalnite tipuri HPV cu risc oncogen crescut.
13. Testarea PAP se cere a fi completată cu identificarea tipurilor HPV, la toate femeile, dar mai ales la categoria de vârstă 25-29 ani, la care sunt cel mai des întâlnite tipuri HPV cu risc oncogen crescut.
14. Anii de viață pierduți prin decese premature prin cancer cervical la cazurile netestate PAP anterior indică, prin sumarea cazurilor în funcție de grupele de studiu, că femeile cu vârsta cuprinsă între 45-59 ani sunt victimele predilecte, cu total ani de viață pierduți prin decese premature datorate cancerului cervical de 264,6 la o mie.

15. Anii trăiți cu dizabilități prin cancerul cervical, totalizează 3.419, din nou cu cea mai mare valoare la categoria de vârstă 45-59 ani, de 1.540 ani, ceea ce reprezintă 30,6 ani la fiecare o mie de femei.

16. Măsurarea beneficiilor pentru sănătate sunt importante pentru potențialul enorm pe care-l au în informarea decidenților din sănătate, pentru ca aceștia să ia deciziile cele mai eficiente. Pentru obiectivarea acestor măsurători este indicat să existe un sistem generic care să permită compararea câștigurilor și a pierderilor în relație directă cu posibilitățile terapeutice.

17. Prioritățile în luarea măsurilor de sănătate trebuie să țină cont de două paradigme: Anii de viață ajustați prin măsura luată prin intervenție și povara bolii în absența acestor măsuri. Povara bolii prin cancerul cervical se datorează mai ales anilor de viață pierduți prin decese premature, care reprezintă 89,42% din DALYs, ca urmare a depistării bolii în stadii avansate, care fac dificil succesul terapeutic.

18. Screening-ul PAP a crescut anii de viață ajustați la toate categoriile de vârstă, comparativ cu terapia oncologică, QALY câștigat prin PAP unic, ca limită a cercetării, fiind remarcabil, chiar dacă nu am adus în discuție repetarea lui la 1, 2, 3,4 și 5 ani, ceea ce ar fi necesar pentru aprecierea unor programe de screening. La fel ca și în cazul strategiilor din alte state, screening-ul cancerului cervical se impune după vârsta de 20 ani, pentru decada 20-30 ani fiind cele mai mari câștiguri ale calității vieții, câștiguri care se mențin până la vârsta de 70 de ani.

19. Cheltuielile totale pentru efectuarea testelor PAP celor 10.141 femei a fost de 811.280, în vreme ce costurile totale pentru tratamentul oncologic al celor 1.033 femei diagnosticate cu cencer cervical a fost de 3.827.580 lei, în același interval de timp. Aceste informații reflectă doar din punct de vedere economic cheltuielile, sunt relevante totuși pentru a ilustra disproporția actului terapeutic comparativ cu unul de screening.

20. Apariția simptomelor sugestive pentru cancerul cervical sau de orice tip care implică sănătatea organelor reproducătoare ar trebui să alarmeze orice femeie. Deși 75% dintre cele 1148 femei chestionate care afirmă că se prezintă la medic la primele semne potențiale ale cancerului cervical, toate cele 1148 au subliniat motive explicite ale neprezentării la medic, ceea ce face ca atitudinea respondenților să fie schizoidă, ceea ce ridică semne de întrebare privind informarea lor corectă despre sănătatea organelor reproducătoare.

21. Lipsa de reacție nu este explicată în 40,77% dintre cazuri, dar acolo unde explicațiile există, teama întâlnirii cu medicul și a unui diagnostic este prezentă în 23,34% dintre cazuri iar costurile ridicate apar în procent de 10.1%. Distribuția răspunsurilor este semnificativă pentru teama de rezultatul consultului medical și pentru lipsa unui răspuns la categoria 19-29 ani, categorie care nu are exercițiul bolii și al prevenirii acesteia.

22. Cele mai multe femei cred că vârsta de risc pentru cancerul cervical este 20-39 ani. Această credință trebuie schimbată prin informări corecte de la medicul de familie sau ginecolog, cu atât mai mult cu cât 15,15 % dintre ele nu avansează nici un indiciu, prin neștiință, iar 1,04% cred că doar femeile peste 70 ani sunt candidate la cancerul cervical.

23. Informațiile despre semnele și simptomele cancerului cervical sunt deziderate, deoarece 52, 26% dintre femei nu le cunosc. Aproape jumătate 47,73% (n=548) dintre ele cred că ar recunoaște semnele unui cancer cervical, dacă ar avea acuze.

24. Riscul fumatului în patogeneza cancerului cervical este recunoscut de doar 26,65% femei. Dintre cele care nu consideră fumatul factor de risc, jumătate sunt tinere 19-29 ani. Anticoncepționalele sunt considerate la risc pentru cancer cervical de doar 27,78%. Un procent de 34,14% dintre femeile care au completat chestionarul au recunoscut riscul pentru cancerul cervical prin infecția cu Chlamydia. Infecția cu Virusul Papilloma Uman este recunoscut ca factor de risc de către 55,4% dintre femei iar imunitate compromisă de către 50,81%.

25. Partenerii multipli și activitatea sexuală care a debutat înaintea vârstei de 18 ani sunt factori redutabili de risc pentru cancerul cervical, lucru recunoscut de 63,06% respectiv de 23,69% dintre femeile respondente. Chiar în cazul unei relații monogame din punctul de vedere al femeii, pot apărea riscuri de BTS și cancer cervical, în cazul în care partenerul unic al femeii are mai multe partenere, răspunsuri corecte la 25,08% dintre femei.

26. În total 51,74% dintre femei nu cunosc existența programelor de screening al cancerului cervical, iar existența vaccinului HPV este necunoscută în procent mai mare: 55,40% dintre femei.

27. Atitudinea față de screening-ul cancerul cervical (p=0,001977) este elocventă atunci când 51,56% declară că nu l-au efectuat niciodată. În cazul în care testul PAP a fost efectuat, interpretarea rezultatelor și informarea pacientelor a fost atribuția medicului ginecolog, (39,54%).

28. Rolul salutar al testului PAP este recunoscut de 66,9% dintre paciente, care sunt conștiente că dacă o leziune malignă este depistată precoce există șanse mai mari să se trateze cu succes.

29. Medicul de familie și ginecologul sunt responsabilizați de prevenirea cancerului cervical.

Studiul nostru identifică grupurile majore de cancer genital, observă caracteristicile cancerului genital și de col uterin și determină măsura în care acest cancer contribuie la pierderea anilor de viată prin deces prematur sau prin invaliditate. Am concluzionat că femeile românești din regiunea Arad au o povară a bolii datorată cancerului cervical mare, iar programele actuale de sănătate ar trebui adaptate pentru o acțiune mai bună pentru a controla această patologie.

Există metode de prevenție a cancerului cervical eficiente (test Babeș-Papanicolaou, testare ADN-HPV, vaccinare împotriva HPV), dar care trebuie aplicate corespunzător pentru prevenirea și tratamentul cancerului cu scopul de a reduce această povară a bolii, dar și costurile implicate de această patologie. Studiile viitoare ar trebui să se desfășoare pe o perioadă lungă de timp, adunându-se date continue pentru a evalua impactul economic și factorii care influențează povara cancerului genital la femei.

Studiul propune două instrumente de determinarea a mortalității și a poverii bolii într-o regiune, dar și a calității vieții și a raportului cost-beneficiu după aplicarea unei intervenții sanogene. DALY (povara bolii) este o măsurătoare care combină problema bolii și decesul prin boală într-un singur număr, fiind o metodă de stabilire a poverii globale a bolii la care apelează Organizația Mondială a Sănătății. QALY reprezintă o metodă de evaluare a beneficiilor pe care o măsură medicală de sănătate, crește calitatea vieții pacientului și supraviețuirea lui. Este utilizat de asemenea pentru a stabili eficiența intervențiilor și sunt combinate cu costurile pentru a demonstra rapoartele cost-beneficiu.

Studiul propune un chestionar ce poate fi utilizat, cu adaptări care s-au evidențiat ca necesare după finalizarea acestui studiu, pentru evaluarea în viitor a progreselor pe care le-a făcut populația feminină în ceea ce privește asimilarea elementelor de viață sanogenă, fără risc de cancer cervical și totodată utilizarea lui ulterioară, după campanii susținute de educație sanitară, poate reflecta eficiența metodelor de depistare precoce din cadrul măsurilor de sănătate publică.

CAPITOLUL 6. PROPUNERI DE ÎMBUNĂTĂȚIRE A METODELOR DE SCREENING PENTRU DEPISTAREA PRECOCE A CANCERULUI CERVICAL

6.1. Optimizarea programului național de screening pentru cancerul cervical

Un program național de control al cancerului este un program de sănătate publică conceput pentru: a reduce numărul de cazuri de cancer; a reduce numărul de decese; a îmbunătăți calitatea vieții pacienților cu cancer.

Un program de control al cancerului trebuie să fie orientat pe scop, să fie realistic, pregătit temeinic și finanțat în consecință printr-un proces participativ pentru a fi eficient implementat. Planificarea controlului cancerului necesită date exacte, registre corecte și exhaustive, monitorizarea și evaluarea programului, pentru a fi asigurată calitatea lui.

Dacă există voință politică și se decide crearea unui nou program de control al cancerului, atunci întregul proces trebuie să înceapă cu o participare largă de suport. Toți decidenții trebuie să fie implicați încă din cele mai incipiente stadii ale programului, iar conducerea centralizată trebuie să existe pe tot parcursul lui.

Pentru a nu se crea costuri verticale, programul de control al cancerului trebuie integrat în bolile netransmisibile sau în alte programe pentru a beneficia de mai multe resurse.

6.2. Măsuri pentru eficientizarea programului de control al cancerului cervical

6.2.1. Beneficii și neajunsuri ale intervențiilor aferente programului de control al cancerului cervical

- Testele de screening nu sunt teste de diagnostic, nu reprezintă „standardul de aur” în diagnostic și trebuie urmate de metode specifice de diagnostic.
- Metodele actuale de detectare prin screening a cancerului cervical nu sunt sensibile sau specifice 100%, ceea ce înseamnă că rezultatele pot fi false-pozitive sau false–negative. Acest lucru poate expune femeia la examinări suplimentare, care uneori se pot dovedi a fi inutile, dar care sunt necesare la momentul obținerii rezultatelor de screening [32].
- Referitor la testarea PAP, cel mai eficient program axat pe acest tip de screening necesită un examen PAP la fiecare an, cu recomandarea de a intra în program de la 18-21 ani sau de la debutul vieții sexuale. Aceste recomandări au fost înlocuite cu co-testarea și cu creșterea intervalelor la 3-5 ani.
- Experiența statelor care au efectuat zeci de ani citologia cervicală ca metodă de screening pentru determinarea leziunilor CIN3 sau a carcinomului *in situ* au observat că nu a scăzut incidența prin adenocarcinom, în ciuda unor implementări riguroase care au dus la scăderea incidenței carcinoamelor cu celule scuamoase [33].
- Testarea ADN HPV a devenit noul standard în detecția cancerului cervical la nivel internațional și există state care deja au renunțat la citologie în favoarea testării ADN HPV. Detecția precoce a leziunilor CIN3/AIS care sunt tratate reduce incidența prin cancer cervical

pentru următorii 4-5 ani [34] și a deceselor asociate cancerului cervical pentru următorii 8 ani [35].

- Un avantaj incontestabil este faptul că testarea primară a ADN HPV poate fi făcută individual de către fiecare femeie, ceea ce crește screening-ul femeilor netestate anterior și la care apar de obicei cazurile de cancer cervical. Această metodă este foarte recomandată în țările unde există reticențe față de testul PAP sau de contactul cu medicul și unde nivelul de trai este relativ scăzut, cum este cazul României. Autotestarea poate fi la fel de acurată ca și în cazul în care ar fi recoltată de către un clinician[36].
- Trecerea de la testarea PAP la co-testare și apoi doar la autotestarea ADN HPV necesită o perioadă de tranziție, care trebuie planificată și în funcție de vaccinarea HPV.
- Vaccinarea HPV de succes ar trebui să scadă ratele de infecție și implicit, numărul cazurilor de cancer cervical și astfel nu se vor mai efectua controale inconfortabile pentru femeie la cabinetul medical.
- Deoarece acceptanța vaccinării HPV nu se va realiza curând și chiar dacă se va realiza, autotestarea ADN HPV este calea de urmat în screening-ul cancerului cervical în România, la ritm de 5 ani.
- Anxietatea care premerge vizitei la cabinetul medical poate fi diminuată prin autotestare, aderența la alte acte medicale poate crește ulterior datorită faptului că dacă se vor supune unei colposcopii o fac pentru că există un motiv.
- Un program control al cancerului de succes trebuie să scadă numărul cazurilor de cancer, să scadă decesele prin cancer și în același timp să scadă metodele inutile de testare sau tratament.

6.2.2. Măsuri generale

- Politicile de sănătate publică trebuie ajustate după prioritizarea bolilor cu impact într-o populație.
- Deși riscul de cancer cervical pe durata unei vieți este de doar 2% la persoanele netestate prin screening, situația României impune măsuri energice de control al acestei afecțiuni. Testarea aparent inutilă a 98% dintre femei este de preferat în fața ratelor de mortalitate crescută prin cancer cervical care se înregistrează în România și la nivel mondial.
- Deoarece citologia PAP este slab sensibilă și nu detectează decât 50-70% dintre leziunile prezente [37], se cere completarea testării cu determinarea tipurilor ADN HPV, care detectează în rată de 95% stările precanceroase printr-o singură testare. Un test ADN HPV negativ astăzi înseamnă că femeia testată are un risc scăzut de cancer cervical pentru următorii câțiva ani. În plus, având în vedere că infecția HPV este autolimitantă, testarea HPV are rată mare de fals-pozitivități, ceea ce va determina femeia să se prezinte la medic pentru teste adiționale.
- Programele de sănătate trebuie să fie finanțate constant, iar beneficiarii acestora trebuie monitorizați la ritm stabilit.
- Informațiile despre drepturile populației privind păstrarea stării de sănătate și drepturile de-a participa la examene medicale periodice pentru surprinderea unei afecțiuni în stare curabilă trebuie aduse la cunoștință tuturor.
- Medicii implicați în programele preventive trebuie remunerați corespunzător, în funcție de rezultatele obținute.
- Convocarea și efectuarea controalelor medicale preventive trebuie să devină rutina fiecărui medic.
- Constrângerea pacienților de a participa la acțiunile preventive prin anularea dreptului la unele servicii medicale în cazul neefectuării controalelor medicale regulate și de prevenție.

- Medicul de familie și ginecologul trebuie să abordeze cu tact și constant femeile care apelează la serviciile lor, pentru a îndepărta barierele dintre medic și pacient.
- Se cere asigurarea accesului la controalele preventive a întregii populații, indiferent de mediul de viață al acesteia, calitatea de asigurat sau nu.
- Rolul mediatorilor sanitari și a asistenților sociali trebuie completat cu atribuții de informare și convocare a populației asistate la controalele medicale periodice.
- Se cere educarea adolescenților în privința fumatului și a sexului neprotejat, cu recomandarea amânării activității sexuale.
- Se cere informarea populației în privința: etiologiei cancerului cervical; factorilor de risc; evoluției în stadii ale cancerului cervical; măsurilor de prevenire prin vaccinare HPV și screening continuu, cu o abordare bazată pe dovezi, cu detalierea măsurilor preventive și de screening.
- Se propune utilizarea măsurătorii DALY în vederea evaluării impactului acțiunilor întreprinse, respectiv a efectelor screening-ului asupra mortalității și poverii bolii determinate de cancerul cervical.
- Se recomandă evaluarea calității vieții, a beneficiilor programelor de screening, a eficienței și a raportului cost/beneficiu al intervențiilor prin metoda QALY.
- Se poate aplicarea un chestionar pentru evaluarea progreselor pe care le-a făcut populația feminină în ceea ce privește asimilarea elementelor de viață sanogenă după campanii susținute de educație sanitară, pentru a reflecta eficiența metodelor de depistare precoce din cadrul măsurilor de sănătate publică.

6.2.3. Măsuri pentru acceptarea vaccinării HPV

- Prezentarea produselor vaccinale tuturor părinților, cu descrierea limitelor și succeselor pe care le are vaccinarea.
- Prezentarea costurilor care ar trebui suportate de familii pentru vaccinarea HPV, dacă nu există un program gratuit.
- Consultarea părinților informați corect și complet asupra necesității introducerii acestui vaccin în programul național de vaccinare și obținerea acceptului sau refuzului lor, în vederea achiziționării unui număr corespunzător de doze de vaccin.
- Introducerea vaccinării HPV ca o vaccinare de rutină în programul național de vaccinare, având în vedere rata înaltă a incidențelor prin cancer cervical, după acceptul populației.
- Odată introdusă această vaccinare, se cere urmărirea acoperirii vaccinale HPV și atingerea țintei de cel puțin 85% persoane eligibile vaccinate.

6.2.4. Măsuri pentru acceptarea screening-ului cancerului cervical

- Se cere instituirea registrelor naționale de cancer cervical cu cuprinderea tuturor femeilor eligibile, programarea lor, anunțarea prin apeluri la domiciliu.
- Se cere ca fiecare femeie eligibilă pentru screening-ul cancerului cervical să fie informată de asupra riscurilor la care este expusă și a drepturilor pe care le are de a-și evalua periodic sănătatea aparatului reproducător.
- Accesul la screening-ul cancerului cervical trebuie să fie asigurat gratuit.
- Mesajele despre eficacitatea testelor PAP trebuie să ajungă la toate femeile și la toți medicii.
- Se poate apela la autotestare HPV atunci când femeia dorește, scopul final fiind cunoașterea riscului ei pentru cancerul cervical.

- Screening-ul pentru cancerul cervical, care s-a efectuat în lume între anii 1950-2000 doar prin testul PAP, trebuie completat cu determinarea genotipurilor HPV prezente.
- Screening-ul pentru cancerul cervical trebuie să respecte calendarul de repetare anual, la 3 ani, la 5 ani sau la nevoie, pentru a nu scăpa stadiile curabile.
- Screening-ul pentru cancerul cervical trebuie completat cu screening-ul cancerului mamar, care ocupă primul loc în patologia oncologică a femeii din România.
- Screening-ul cancerului cervical trebuie efectuat cu resursele umane și în cabinetele existente, dacă nu este posibilă înființarea unor centre dedicate.
- Educația sanitară a femeilor se impune la orice vârstă. În același timp, o mamă informată va educa o fetiță informată. O persoană neinformată despre metodele profilactice este întotdeauna prima victimă a cancerului.
- Screening-ul cancerului cervical trebuie inserat în societate prin campanii media, strategii individuale, educație în școli și scrisori personale de invitație.
- Informările despre cancere în general și despre cancerul cervical în special, trebuie oferite adolescenților cât mai devreme, pe principiul că o generație familiarizată cu metodele de screening va influența și generația următoare.
- Femeii trebuie să i se acorde atenție specială, deoarece femeia este în același timp cea care crește și educă copilul, dar și cea care este uneori singura proptă a acesteia; afectarea stării ei de sănătate afectează și generațiile următoare.

6.2.5. Măsuri pentru difuzarea rezultatelor obținute

- Realizarea de buletine informative lunare, cu prezentarea ratelor de vaccinare HPV pentru fiecare județ, a numărului de teste PAP efectuate, a leziunilor identificare, a genotipurilor HPV identificate, a tratamentului administrat.
- Prezentarea estimărilor pentru luna viitoare a numărului de beneficiare ale acestui program, în cadrul urmăririi eficienței programului.
- Prezentarea în aceste buletine a sumelor consumate pentru aceste intervenții și provenienta lor.

Bibliografie:

1. Hoffman, B.; Schorge, J.; Schaffer, J.; Halvorson, L.; Bradshaw, K.; Cunningham. F. *Williams GINECOLOGIE* , ediția a 2-a; editura Hipocrate, București, România, 2015, p. 692-979.
2. Zanoschi Ch. *Tratat de anatomie ginecologică,* Editura Scripta Manent, Iași, România, 2004, p. 203-223, 478-579.
3. Kurman R.J., Hedrick Elleson L., Ronnett B.M. *Blaustein`s Phatology of the Female Genital Tract*, 6th ed., Editura Springer Science and Business Media, London, Anglia, 2011, p. 156-188.
4. Dragan M., Bogdan F., Dema E., Litvac E., Schneider F., Dinca C. *Histologie*, vol II, editura Lito ITM, Timișoara, România, 1985, p.401-407.
5. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R., Torre l., Jemal A.;Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries; *CA CANCER J CLIN* **2018**, p. 394-422.
6. Globocan 2018 -Cervical cancer incidence Disponibil online: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf (accesat în 07.02.2019).
7. Globocan 2018 -Cervical cancer incidence in Europe, Disponibil online: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/908-europe-fact-sheets.pdf (accesat în 07.02.2019).
8. Globocan 2018 -Cervical cancer incidence in Romania, Disponibil online:https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/642-romania-fact-sheets.pdf (accesat în 07.02.2019).
9. Furău Gheorghe. *Cancerul de col uterin în Spitalul de Obstetrică-Ginecologie „Dr. Salvator Vuia" Arad*, Editura „Vasile Goldiș" University Press, Arad, România, 2004 p. 5-141.
10. Dașcău Voicu, Furău Gheorghe, Păiușan Lucian, Radu Adriana, Furău Cristian, Para Cristina, Stănescu Casiana, Onel Cristina, Ulgut Corina. Statistical comparison of Gynecologic cancer age groups in the ob-gyn Department of the Arad County Hospital during 2000-2004 period, *Jurnal Medical Aradean (Arad Medical Journal)* Vol. XV, issue 1-4, **2012**, p. 16-21.
11. Gheorghe Furău; Voicu Dașcău; Cristian Furău; Lucian Păiușan; Adriana Radu; Casiana Stănescu. Gynecological Cancer Age Groups at the "Dr. Salvator Vuia" Clinical Obstetrics and Gynecology Hospital during the 2000-2009 Period, *Maedica - A Journal of Clinical Medicine*, Volume 6 No.4 **2011**, p.268-271.
12. V. Dașcău, G. Furău, L. Păiușan, A. Radu, C. Furău, C. Para,C. Stănescu, C. Onel, C. Ulgut, Statistical Comparisons of Gynecologic Cancer Age Groups in the Ob-Gyn Department of the Arad County Hospital during the 1998-2012 Period, *Monduzzi Editoriale | Proceedings*, **2014**, p. 455-460.
13. Crosbie E., Einstein M., Franceschi S., Kitchener H., Human papillomavirus and cervical cancer, *Lancet*, **2013**; 382, p. 889–899.
14. Kis E., Kelemen B., Székely G., Human Papilloma Virus infection and cervical cancer in Romania, *Studia Universitatis Babeș-bolyai Biologia*, LX, 1, **2015** p. 155-164.
15. Popescu, I.; Ciuce. C. Obstetrics and Gynecology. *Tratat de chirurgie, vol. V Obstetrică-Ginecologie*, Coordonator: Peltecu, G., ediția a II-a, Editura Academiei Române, București, România, 2014, p 3-17, 139-227.
16. Bernard E. Craina M, *Ghidul furnizorilor în cadrul programului de screening an cancerului de col*, Editura Mitron, 2014, Timișoara, România, p. 27-103.
17. Koss L., Melamed MR., KOSS` Diagnostic Cytology and its Histopatologic Bases, fifth edition, *Lippincott Williams Wilkins*, **2006**, Philadelphia, p. 1592-1597.
18. TATARU, A.-L., FURAU, G., AFILON, J., IONESCU, C., DIMITRIU, M., BRATU, O.G., TIT, D.M., BUNGAU, S., FURAU. C. The situation of cervical cancers in the context of female genital cancers clustering and burden of disease in Arad County, Romania, Journal of Clinical Medicine, 8, nr. 1, **2019**, 96.
19. Nicol, A.F.; de Andrade, C.V.; Gomes, S.C., Jr.; Brusadelli, M.G.; Lodin, H.M.; Wells, S.I.; Nuovo, G.J. The distribution of novel biomarkers in carcinoma-in-situ, microinvasive, and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Ann. Diagn. Pathol.* **2018**, 115–122.
20. Sunassee Ashwyna. Cervix Carcinoma WHO classification of cervical tumors, 2016, Disponibil online: http://www.pathologyoutlines.com/topic/cervixWHO.html (accesat în 21.07.2018).
21. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant human papillomavirus virus-like particle vaccines, Geneva, 12 to 16 October 2015.
22. Voidăzan Septimiu, Monica Tarcea , Silviu-Horia Morariu, Claudia Andreea Nistor, Cosmina Cristiona Uzun, Minodora Dobreanu. Cunoștințe, practice și bariere în vaccinarea împotriva infecției cu Human Papillomavirus; abordarea unui Human Papillomavisrus. Abordarea unui grup de medici din România, *Management în sănătate*, XIX, **2015,** p. 34-39.
23. Ordin de Administrație publică 537/2012, Ordin privind aprobarea Normelor metodologice pentru realizarea si raportarea activitatilor specifice in cadrul subprogramului de screening pentru depistarea precoce activa a cancerului de col uterin, Monitorul Oficial al României, Nr.394 din 13 iunie 2012.

24. Populatia Romaniei pe localități ianuarie 2016. Disponibil online: http://www.insse.ro/cms/sites/default/files/field/publicatii/populatia_romaniei_pe_localitati_la_1ianuarie2016_0.pdf (accesat in 01.04.2018).

25. Health statistics and information systems. Disponibil online: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/tools_national/en/(accesat în 22.03.2018).

26. The Institute for Health Metrics and Evaluation. Disponibil online: http://www.healthdata.org/ (accesat în 09.10.2018).

27. Global Burden of Disease. The Institute for Health Metrics and Evaluation. Disponibil online: http://www.healthdata.org/gbd (accesat în 22.03.2018).

28. Weinstein, Milton C.; Torrance, George; McGuire, Alistair (2009). "QALYs: The Basics". *Value in Health,* **2009***,* p. S5–S9.

29. Wolfgang Greiner, Tom Weijnen et all , A single European currency for EQ-5D health states, *The European Journal of Health Economics, formerly: HEPAC*, **2003**, p. 222–231.

30. Therapeutic Decision Making. Disponibil online: http://www.vhpharmsci.com/decisionmaking/Therapeutic_Decision_Making/ vol1 number 6 (accesat în 12.09.2018).

31. Derrick, B; White, P (). "Comparing Two Samples from an Individual Likert Question". *International Journal of Mathematics and Statistics* **2017**, p. 1–13.

32. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Romania. Summary Report.. *Cervical Cancer: Recent Research and Review Studies,* **2015**.

33. Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, et al. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States—a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol,* **2000,** p. 97–105.

34. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*, **2014**;383:524–32.

35. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* **2009**;360:1385–94.

36. Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJ, et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol* **2014**;15:172–83.

37. Kulasingam SL, Havrilesky L, Ghebre R, et al., Screening for Cervical Cancer: A Decision Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force, *Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US)*; **2011** May.

Universitatea de Vest „Vasile Goldiş” din Arad
Școala Doctorală de Medicină
Doctorand TATARU ANA-LIANA

LISTA PUBLICAȚIILOR DIN TEMA DE DOCTORAT

1. ARTICOLE ISI

1.1. TATARU, A.-L., FURAU, G., AFILON, J., IONESCU, C., DIMITRIU, M., BRATU, O.G., TIT, D.M., BUNGAU, S., FURAU. C. The situation of cervical cancers in the context of female genital cancers clustering and burden of disease in Arad County, Romania, Journal of Clinical Medicine, 8, nr. 1, 2019, 96. https://doi.org/10.3390/jcm8010096 6 IF 5,583 (Q1).

2. ARTICOLE ISI PROCEEDINGS

2.1. TATARU Ana-Liana, BORU Casiana, ROȘU Loredana Ancuța, ONEL Cristina, DAȘCĂU Voicu, FURĂU Roxana Livia, FURĂU Marius Alexandru, JOMPAN Afilon. Cervical Cancer Incidence and Screening in Arad County, Proceedings of the 4th Congress of the Minimal Invasive Surgery in Ginecology, Filodiritto International Proceedings, First Edition February 2019, pp 624-629 ISBN 978-88-85813-48-9.

2.2. Bran, I. R. Toma, V. Toma, A. L. Tataru, E. D. Popovici. Cervical Cancer Clustering in Arad and cervical cancer screening programmes in Romania., 5th International Multidisciplinary Scientific Conference on Social Sciences and Arts SGEM 2018, www.sgemvienna.org, SGEM2018 Vienna ART Conference Proceedings, ISBN 978-619-7408-32-4 / ISSN 2367-5659, 19 - 21 March, 2018, Vol. 5, Issue 3.1; pp 587-594.

3. ARTICOLE B+ /BDI

3.1. Ana-Liana Tataru, Loredana Marc, Alexandru Marius Furău, Voicu Dașcău, Casiana Boru, Roxana Livia Furău, Cristian George Furău, Afilon Jompan. Incidence and mortality of cervical cancer in Arad county during 1957-2017, Jurnal Medical Aradean (Arad Medical Journal), Vol. XXI, 2018, pp. 12-16.

4. LUCRĂRI CU REZUMAT PUBLICAT ÎN REVISTE ŞI VOLUME DE CONFERINŢE CU REFERENŢI

4.1. A. L. Tataru, C. G. Furău, Gh. O. Furău, C. Boru, V. Dașcău, C. Onel. Cervical Cancer between 1957-2017 in Arad County, ARAD ACADEMIC DAYS, The XXVIIIth Edition, ARAD, May 23 - 25, 2018.

4.2. A. L. Tataru, C. G. Furău, Gh. O. Furău, C. Boru, C. Onel, V. Dașcău. Mortality caused by cervical cancer in Arad County, ARAD ACADEMIC DAYS, The XXVIIIth Edition, ARAD, May 23 - 25, 2018.

4.3. Tataru Ana-Liana, Cristian Furau, Rosu Loredana, Casiana Stanescu, Cristina Onel, Dascau Voicu, Gheorghe Furau. Cervical cancer in Arad county Romania, 12th Annual meeting of the Egon and Ann Diczfalusy Foundation, 11-12 mai 2018, ISBN: 978-615-00-1550-7 .

4.4. Tataru Ana-Liana, Rosu Loredana, Casiana Stanescu, Onel Cristina, Dascau Voicu, Furau Cristian, Afilon Jompan, Furau Gheorghe, Marius Furau. Cervical cancer – long term analysis on Public Health indicators, 11th annual meeting of the Egon and Ann Diczfalusy Foundation, 9th DKMT Conference of Obstetrics and Gynecology, 5-7 octombrie 2017, ISBN 978-973-108-779-5 .

4.5. Ana-Liana Tataru, Cristian Furău, Marius Furău, Voicu Dașcău, Mihai Dimitriu, Ionescu Crîngu, Victor Toma, Ioana-Rucsanda Toma, Gheorghe Furău, Afilon Jompan. Prevalența și circulația genotipurilor HPV cu risc înalt în Județul Arad. Al 4-Lea Congres

National de HPV si Primul Congres de Endometrioza și Infertilitate Est-Europeana, 14-16 Iunie, 2018.

5. LUCRĂRI STIINȚIFICE PREZENTATE POSTER LA CONFERINȚE

5.1. A. L. Tataru, C. G. Furău, Gh. O. Furău, C. Boru, C. Onel, V. Dașcău. Mortality caused by cervical cancer in Arad County, ARAD ACADEMIC DAYS, The XXVIIIth Edition, May 23 - 25, 2018 ARAD, România.

5.2. Tataru Ana-Liana, Cristian Furau, Rosu Loredana, Casiana Stanescu, Cristina Onel, Dascau Voicu, Gheorghe Furau. Cervical cancer in Arad county Romania, 12th Annual meeting of the Egon and Ann Diczfalusy Foundation, 11-12 mai 2018, Budapesta, Ungaria. ISBN: 978-615-00-1550-7 Best poster award.

5.3. Tataru Ana-Liana, Rosu Loredana, Casiana Stanescu, Onel Cristina, Dascau Voicu, Furau Cristian, Afilon Jompan, Furau Gheorghe, Marius Furau. Cervical cancer – long term analysis on Public Health indicators, 11th annual meeting of the Egon and Ann Diczfalusy Foundation, 9th DKMT Conference of Obstetrics and Gynecology, 5-7 octombrie 2017, Orăștie, România. ISBN 978-973-108-779-5 Second prize poster award.

5.4. Ana-Liana Tataru, Cristian Furău, Marius Furău, Voicu Dașcău, Mihai Dimitriu, Ionescu Crîngu, Victor Toma, Ioana-Rucsanda Toma, Gheorghe Furău, Afilon Jompan. Prevalența și circulația genotipurilor HPV cu risc înalt în Județul Arad, Al 4-Lea Congres National de HPV si Primul Congres de Endometrioza si Infertilitate Est-Europeana, Sinaia, România 14-16 Iunie, 2018.

5.5. Tataru Ana-Liana, Altobelli Alessandra, Zaffora Clara, Popa Laura Claudia, Jompan Afilon, Gheorghe Furău. Invasive cervical cancer: a failure of screening, 10Diczfalusy Meeting, Budapest, Ungaria, 30 November – 2 December 2016.

6. LUCRĂRI PREZENTATE ÎN PLEN ÎN CADRUL CONGRESELOR

6.1. Cervical Cancer between 1957-2017 in Arad County, ARAD ACADEMIC DAYS, The XXVIIIth Edition, ARAD, May 23 - 25, 2018.

6.2. Mortality caused by cervical cancer in Arad County, ARAD ACADEMIC DAYS, The XXVIIIth Edition, ARAD, May 23 - 25, 2018.

6.3. Cervical cancer – long term analysis on Public Health indicators, 11th annual meeting of the Egon and Ann Diczfalusy Foundation, 9th DKMT Conference of Obstetrics and Gynecology, 5-7 octombrie 2017, Orăștie, România.

6.4. The profile of cervical cancer in Arad County, 20th DKMT Conference Enviroment, 7-8 Septembrie, 2018, Arad, România.

7. PREMII

7.1. Tataru Ana-Liana, Cristian Furau, Rosu Loredana, Casiana Stanescu, Cristina Onel, Dascau Voicu, Gheorghe Furau. Cervical cancer in Arad county Romania, 12th Annual meeting of the Egon and Ann Diczfalusy Foundation, 11-12 mai 2018, Budapeste, Ungaria ISBN: 978-615-00-1550-7. Best poster award.

7.2. Tataru Ana-Liana, Rosu Loredana, Casiana Stanescu, Onel Cristina, Dascau Voicu, Furau Cristian, Afilon Jompan, Furau Gheorghe, Marius Furau. Cervical cancer – long term analysis on Public Health indicators, 11th annual meeting of the Egon and Ann Diczfalusy Foundation, 9th DKMT Conference of Obstetrics and Gynecology, 5-7 octombrie 2017, Orăștie, România. ISBN 978-973-108-779-5. Second prize poster award.

7.3. F. Villani, E. Moratti, B. Minopoli, A. Fatuzzo, A.L. Tataru, V. Villani, L. Fatuzzo, C Furau, Vaginal cones for pelvic floor dysfunction: a right cost-effective choice, 10 Diczfalusy Meeting, 30 November – 2 December 2016, Budapesta, Ungaria. Second prize poster award.

7.4. Mican Romela, Nati Ionel Daniel, Iuga Viorica Simona, Sandor Florin Mihai, Furau Roxana, Tataru Ana Liana, Furau Gheorghe, Furau Cristian, Study of knowledge concerning sexual education in representative high schools from Arad, 10 Diczfalusy Meeting, 30 November – 2 December 2016, Budapesta Ungaria. Second prize poster award.