



MINISTERUL
SĂNĂTĂȚII



INSTITUTUL NAȚIONAL
DE SĂNĂTATE
PUBLICĂ



CENTRUL NAȚIONAL DE
EVALUARE ȘI PROMOVAREA
SĂNĂTĂȚII DE SĂNĂTATE



CENTRUL REGIONAL

ANALIZĂ DE SITUAȚIE

SĂPTĂMÎNA EUROPEANĂ DE PREVENIRE A CANCERULUI DE COL UTERIN 22-28 ianuarie 2017

1. Introducere

Cu toate că programele de screening au redus substanțial incidența și mortalitatea în țările vestice, iar vaccinarea antiHPV continuă ofensivă împotriva acestei patologii, cancerul de col uterin rămâne o problemă importantă de sănătate publică, în special în țările medii și subdezvoltate.

De aceea, Săptămâna Europeană de Prevenire a Cancerului de Col Uterin (desfășurată în perioada 22-28 ianuarie 2017) reprezintă o oportunitate pentru educația populației în privința simptomelor, a etiologiei/factorilor de risc și a modalităților de prevenire.

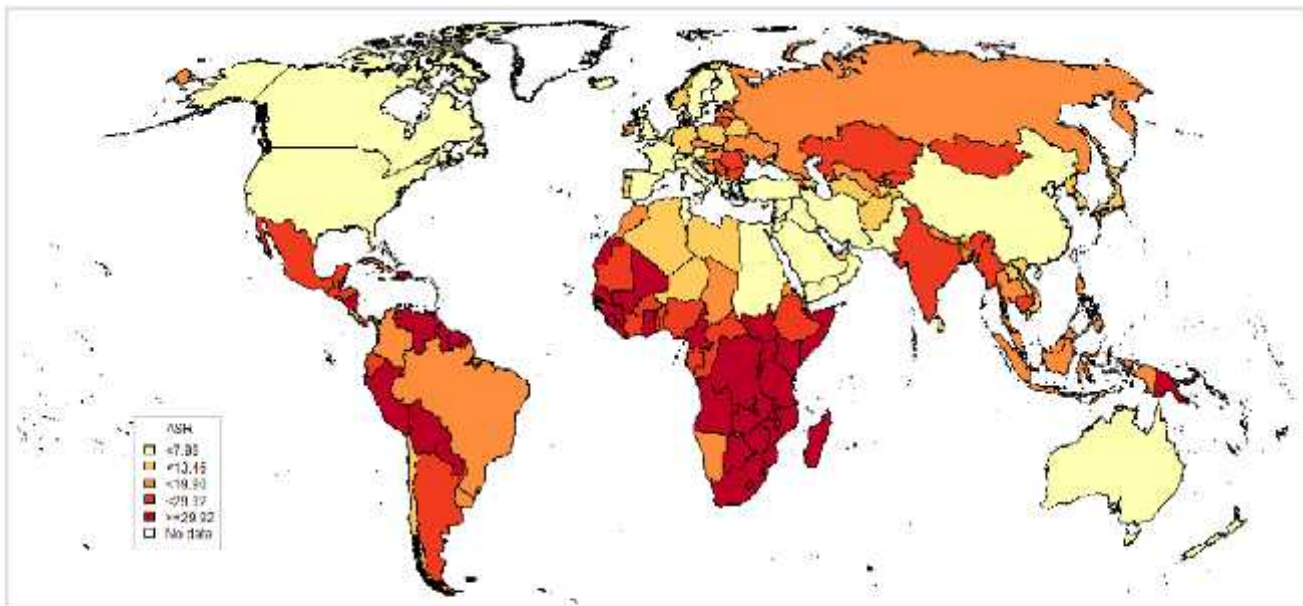
În cadrul campaniei din anul 2016, 15 DSP județene (Alba, Arad, Bacău, Buzău, Cluj, Constanța, Dolj, Hunedoara, Iași, Maramureș, Mureș, Neamț, Olt, Timiș și Vâlcea) au realizat activități de informare și distribuire a materialelor referitoare la prevenirea cancerului de col uterin.

2. Cancerul de col uterin în lume

Incidență: Conform GLOBOCAN și Cancer Today, incidența mondială în anul 2012 a fost de 527.624 cazuri noi. Cancerul de col uterin se află pe locul 4 ca localizare neoplazică la genul feminin și pe locul 2 la femeile cu vârstă cuprinsă între 15 și 44 de ani. 85% din cazuri apar în țările în curs de dezvoltare, fără programe populare adecvate de screening.

Cele mai ridicate rate de incidență sunt în America Centrală/de Sud și Africa Sub-Sahariană. Cele mai mici au fost în Orientul Mijlociu, America de Nord, Australia, Noua Zeelandă, China și Europa de Vest.

Pe teritoriul Statelor Unite ale Americii, în anul 2014 au fost estimate 12.360 cazuri noi de cancer cervical și 4.020 de decese. În anul 2015 au fost estimate 12.900 cazuri noi și 4.100 de decese, iar în anul 2016 au fost estimate 12.990 cazuri noi și 4.120 decese prin cancer de col uterin. În această țară, este pe locul 8 ca frecvență printre neoplaziile aparute la femei, vârsta medie în momentul diagnosticării este de 48 ani, iar incidența este crescută în rândul femeilor hispanice, urmate de cele afro-americane și cauziene.



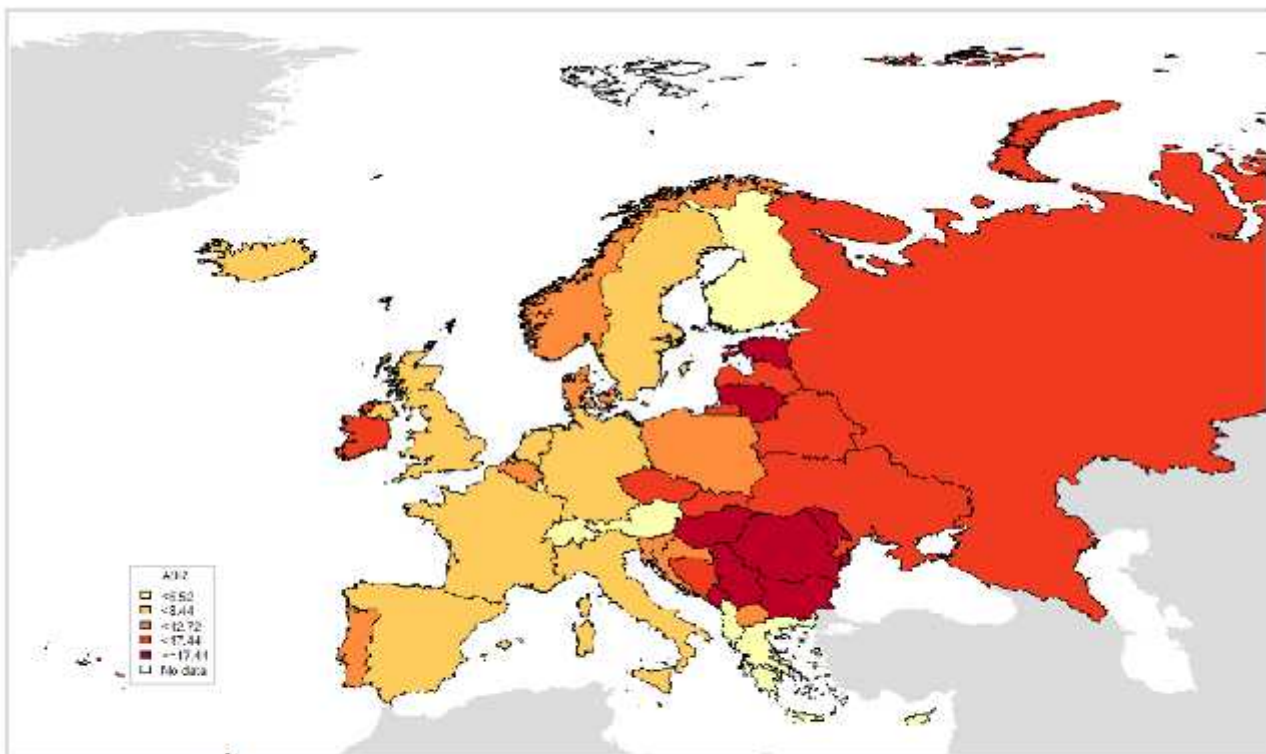
Data accessed on 15 Nov 2015.

ASR: Age-standardized rate. Standardized rates have been estimated using the direct method and the World population as the reference.
Rates per 100,000 women per year

For Sudan, South Sudan: Estimates for Sudan and South Sudan

Data sources: Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>

Figura nr. 1: Distribuția mondială a ratelor de incidență standardizată pe vârstă a cancerului de col uterin (2012)



Data accessed on 15 Nov 2015.

ASR: Age standardized rate. Standardized rates have been estimated using the direct method and the World population as the reference.

*European countries included in the Seven Framework programme PREHEDICT project (43 countries). Please refer to Introduction (link) to see PREHEDICT project aim and coverage.

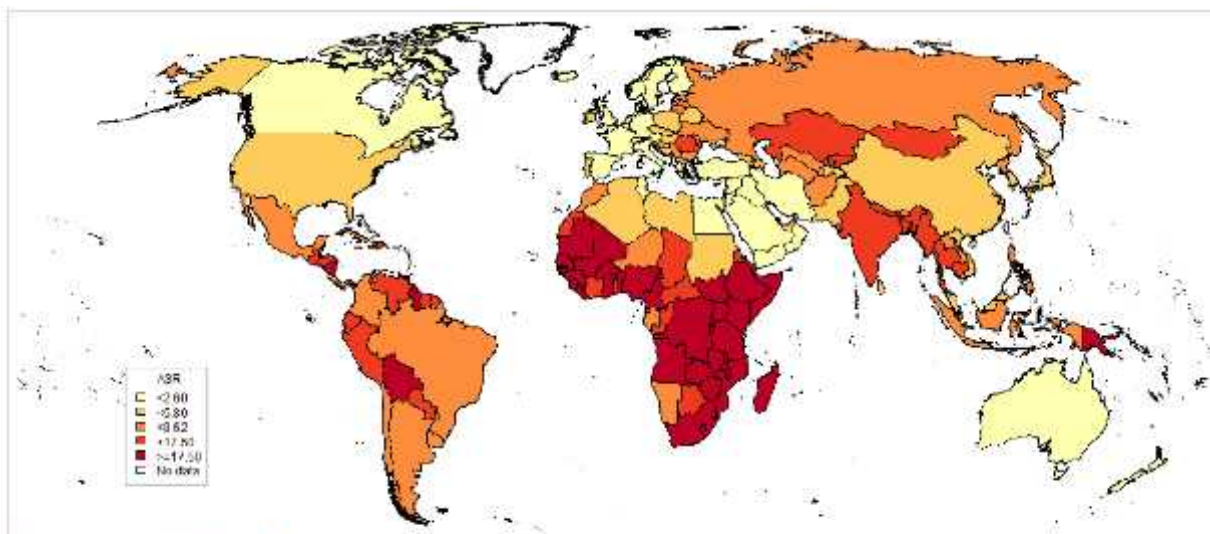
Rates per 100,000 women per year

Data sources: Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>

Figura nr. 2: Repartiția ratelor de incidență standardizată pe vârstă a cancerului de col uterin în Europa (2012)

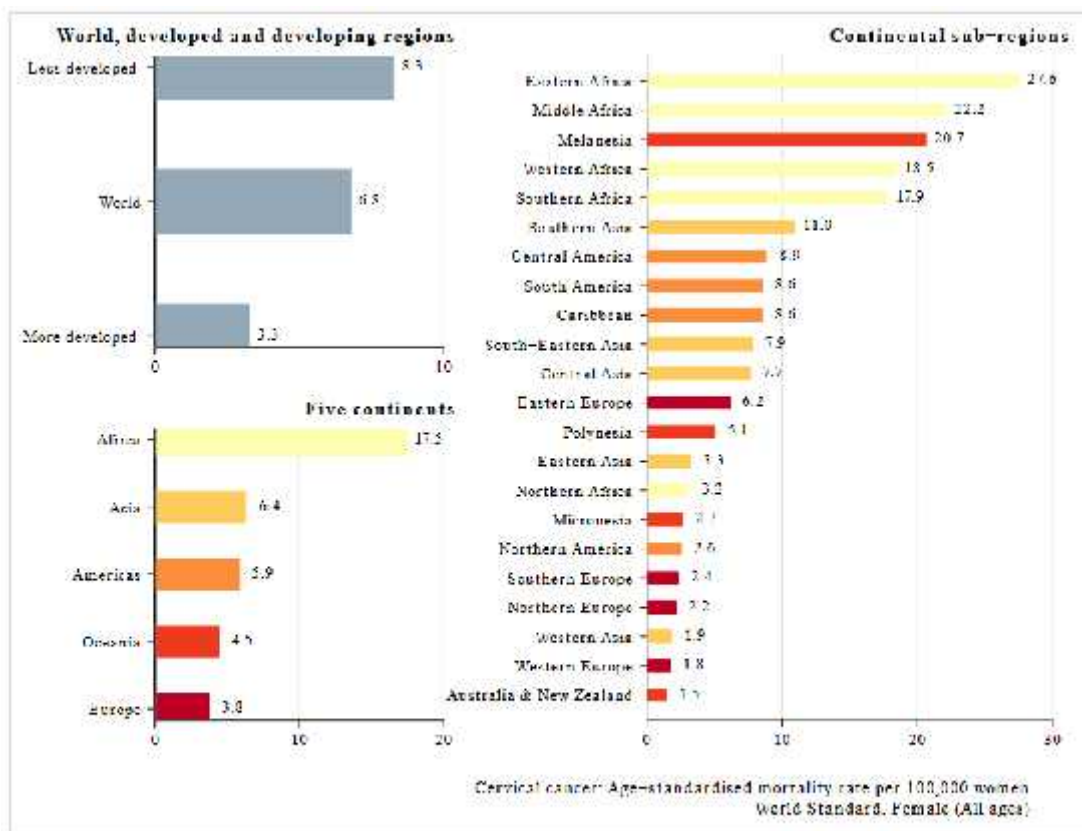
Mortalitate: La nivel mondial, ratele de mortalitate prin cancerul de col uterin sunt substanțial mai mici decât incidența, cu un raport al mortalității la incidență de 50,3%. În anul 2012 s-au înregistrat 265.672 de decese, cu a 4-a rată de mortalitate prin cancer la sexul feminin și a 2-a la femeile tinere cu vârsta cuprinsă între 15 și 44 de ani. Aproape 90% din decesele prin cancer de col uterin au avut

loc în ri în curs de dezvoltare: 60.100 de decese în Africa, 28.600 în America Latin și Caraibe și 144.400 în Asia. India, a doua ar ca popula ie din lume, totalizeaz 25% (67.500) din decesele provocate de cancerul de col uterin. În Africa de Est, Central și de Sud, ca i în Melanezia, cancerul de col uterin este principala cauza neoplazic de deces la femei.



Data accessed on 15 Nov 2015.
 ASR: Age-standardized rate. Standardized rates have been estimated using the direct method and the World population as the reference;
 Rates per 100,000 women per year.
 For Sudan, South Sudan: Estimates for Sudan and South Sudan
 Data sources: Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F GLOBOCAN 2012 v1.3, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.

Figura nr. 3: Distribu ia mondial a ratelor de mortalitate standardizat pe vârst prin cancer de col uterin



Data accessed on 15 Nov 2015.
 Rates per 100,000 women per year.
 Data source:
 Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F GLOBOCAN 2012 v1.3, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.

Figura nr. 4: Reparti ia ratelor de mortalitate standardizat pe vârst a cancerului de col uterin pe regiuni și subregiuni

3. Cancerul de col uterin în Europa și în România

Pentru anul 2012, în Europa s-au estimat 58.373 cazuri noi de cancer de col uterin, cu o rată de incidență standardizată pe vârstă (RSI) de 11,4 la 100.000 și 24.385 de decese, cu o rată standardizată de mortalitate (RSM) de 3,8. Cancerul de col uterin ocupă locul 6 în rândul localizărilor neoplazice la sexul feminin în Europa și locul 2 în rândul femeilor cu vârsta cuprinsă între 15 și 44 de ani. De asemenea, este a 7-a cauză de mortalitate prin cancer la femeile de pe continentul nostru și a 2-a în rândul tinerelor între 15 și 44 de ani.

Tabel nr. 1: RSI a cancerului de col uterin: Europa, 2012

| Area | N cases | Crude rate ^a | ASR ^c | Cumulative risk (%) ages 0-74 years ^b | Ranking of CC | |
|------------------------|---------|-------------------------|------------------|---|---------------|-------------------|
| | | | | | All women | Women 15-44 years |
| Europe | 58,373 | 15.2 | 11.4 | 1.1 | 6 | 2 |
| Eastern Europe | 33,882 | 21.7 | 16.3 | 1.5 | 4 | 2 |
| Belarus | 924 | 18.1 | 13.2 | 1.3 | 5 | 3 |
| Bulgaria | 1,354 | 32.8 | 24.5 | 2.3 | 4 | 3 |
| Czech Republic | 1,016 | 18.9 | 14.1 | 1.3 | 9 | 2 |
| Hungary | 1,178 | 22.5 | 18.0 | 1.6 | 4 | 3 |
| Poland | 3,513 | 17.7 | 12.2 | 1.2 | 6 | 2 |
| Republic of Moldova | 475 | 95.7 | 19.6 | 1.9 | 3 | 1 |
| Romania | 4,243 | 39.4 | 25.6 | 2.8 | 3 | 2 |
| Russian Federation | 15,342 | 20.0 | 15.3 | 1.4 | 5 | 2 |
| Slovakia | 607 | 21.6 | 16.1 | 1.6 | 5 | 2 |
| Ukraine | 5,230 | 21.5 | 16.6 | 1.5 | 4 | 2 |
| Northern Europe | 5,382 | 10.6 | 8.7 | 0.8 | 10 | 3 |
| Denmark | 963 | 12.9 | 10.6 | 0.9 | 10 | 3 |
| Estonia | 186 | 25.8 | 19.9 | 1.9 | 4 | 2 |
| Finland | 145 | 5.2 | 4.3 | 0.4 | 19 | 4 |
| Iceland | 14 | 8.6 | 7.9 | 0.7 | 12 | 3 |
| Ireland | 357 | 15.6 | 13.6 | 1.3 | 7 | 3 |
| Latvia | 284 | 23.6 | 17.3 | 1.8 | 5 | 2 |
| Lithuania | 615 | 34.9 | 26.1 | 2.5 | 3 | 1 |
| Norway | 294 | 11.9 | 9.8 | 0.9 | 10 | 3 |
| Sweden | 451 | 9.5 | 7.4 | 0.7 | 12 | 3 |
| United Kingdom | 2,659 | 8.4 | 7.1 | 0.6 | 13 | 3 |
| Southern Europe | 9,285 | 11.6 | 8.5 | 0.8 | 11 | 2 |
| Albania | 93 | 5.8 | 5.0 | 0.5 | 8 | 3 |
| Andorra | - | - | - | - | 8 | 3 |
| Bosnia & Herzegovina | 359 | 18.5 | 13.7 | 1.3 | 4 | 2 |
| Croatia | 325 | 14.3 | 10.0 | 1.0 | 10 | 3 |
| Cyprus | 31 | 6.8 | 4.1 | 0.4 | 11 | 3 |
| Greece | 421 | 7.3 | 5.2 | 0.5 | 11 | 2 |
| Italy | 2,918 | 9.4 | 6.7 | 0.6 | 15 | 3 |
| Macedonia | 171 | 16.6 | 12.4 | 1.3 | 6 | 2 |
| Malta | 12 | 5.7 | 3.8 | 0.3 | 16 | 6 |
| Montenegro | 76 | 23.6 | 20.2 | 1.8 | 4 | 2 |
| Portugal | 720 | 13.1 | 9.0 | 0.9 | 7 | 2 |
| San Marino | - | - | - | - | 1 | 1 |
| Serbia | 1,501 | 30.3 | 21.8 | 2.2 | 4 | 2 |
| Slovenia | 139 | 13.4 | 10.5 | 0.9 | 13 | 3 |
| Spain | 2,511 | 10.6 | 7.8 | 0.8 | 10 | 2 |
| Western Europe | 9,824 | 10.2 | 7.3 | 0.7 | 14 | 4 |
| Austria | 363 | 8.4 | 5.8 | 0.6 | 14 | 4 |
| Belgium | 639 | 11.6 | 8.6 | 0.8 | 9 | 4 |
| France | 2,562 | 8.8 | 6.8 | 0.6 | 12 | 4 |
| Germany | 4,985 | 13.0 | 8.2 | 0.8 | 13 | 3 |
| Luxembourg | 24 | 9.1 | 4.9 | 0.6 | 13 | 16 |
| Monaco | - | - | - | - | 2 | 2 |
| Netherlands | 750 | 8.9 | 6.8 | 0.6 | 11 | 3 |
| Switzerland | 190 | 4.8 | 3.6 | 0.3 | 17 | 4 |

Data accessed on 15 Nov 2015.

ASR: Age-standardized rate. Standardized rates have been estimated using the direct method and the world population as the reference. Standardized rates have been estimated using the direct method and the world population as the reference.

Ranking of cervical cancer incidence to other sites among all women ages 15-44 years according to highest incidence rates (ranking 1st). Ranking is based on crude incidence rates (total number of cervical cancer cases). Ranking using ASR may differ.

^a Rates per 100,000 women per year.

^b Cumulative risk (incidence) is the probability or risk of individuals getting from the disease during ages 0-74 years. For cancer, it is expressed as the % of new born children who would be expected to develop from a particular cancer before the age of 75 if they had the rates of cancer observed in the period in the absence of competing causes.

Data source:

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F, GLOBOCAN 2012 v11.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>

Tabel nr. 2: RSM a cancerului de col uterin: Europa, 2012

| Area | N cases | Crude rate ^a | ASR ^c | Cumulative risk (%) ages 0-74 years ^b | Ranking of CC | |
|------------------------|---------|-------------------------|------------------|---|---------------|-------------------|
| | | | | | All women | Women 15-44 years |
| Europe | 24,404 | 6.4 | 3.8 | 0.4 | 7 | 2 |
| Eastern Europe | 15,436 | 9.9 | 6.2 | 0.6 | 7 | 1 |
| Belarus | 372 | 7.3 | 4.7 | 0.5 | 6 | 2 |
| Bulgaria | 437 | 11.4 | 7.0 | 0.7 | 7 | 1 |
| Czech Republic | 315 | 5.9 | 3.2 | 0.4 | 11 | 2 |
| Hungary | 461 | 8.8 | 5.3 | 0.6 | 7 | 3 |
| Poland | 1,858 | 9.4 | 5.4 | 0.6 | 6 | 2 |
| Republic of Moldova | 210 | 11.4 | 7.9 | 0.8 | 8 | 1 |
| Romania | 1,909 | 17.3 | 10.8 | 1.2 | 4 | 1 |
| Russian Federation | 7,371 | 9.6 | 6.1 | 0.6 | 7 | 1 |
| Slovakia | 232 | 8.2 | 5.2 | 0.6 | 7 | 1 |
| Ukraine | 2,271 | 9.4 | 6.4 | 0.6 | 6 | 2 |
| Northern Europe | 1,983 | 8.9 | 2.2 | 0.2 | 16 | 2 |
| Denmark | 97 | 8.4 | 1.9 | 0.2 | 15 | 4 |
| Estonia | 80 | 11.1 | 5.9 | 0.7 | 7 | 2 |
| Finland | 53 | 1.9 | 1.0 | 0.1 | 19 | 3 |
| Iceland | 2 | 1.2 | 0.4 | 0.0 | 18 | 23 |
| Ireland | 101 | 4.4 | 3.3 | 0.3 | 12 | 2 |
| Latvia | 135 | 11.2 | 6.3 | 0.6 | 8 | 2 |
| Lithuania | 231 | 12.5 | 7.5 | 0.8 | 6 | 1 |
| Norway | 101 | 4.1 | 2.3 | 0.2 | 14 | 2 |
| Sweden | 187 | 3.9 | 1.9 | 0.2 | 17 | 5 |
| United Kingdom | 979 | 3.1 | 1.8 | 0.2 | 16 | 2 |
| Southern Europe | 3,526 | 4.4 | 2.4 | 0.2 | 13 | 3 |
| Albania | 35 | 2.2 | 1.8 | 0.2 | 12 | 6 |
| Andorra | - | - | - | - | 12 | 12 |
| Bosnia & Herzegovina | 89 | 4.6 | 2.7 | 0.3 | 8 | 2 |
| Croatia | 140 | 6.2 | 3.2 | 0.3 | 12 | 3 |
| Cyprus | 17 | 3.1 | 1.5 | 0.1 | 11 | 9 |
| Greece | 308 | 3.6 | 1.8 | 0.2 | 11 | 4 |
| Italy | 1,016 | 3.3 | 1.6 | 0.2 | 16 | 7 |
| Macedonia | 81 | 7.9 | 5.1 | 0.6 | 8 | 3 |
| Malta | 3 | 1.4 | 0.8 | 0.1 | 17 | 23 |
| Montenegro | 26 | 8.1 | 5.8 | 0.7 | 8 | 3 |
| Portugal | 390 | 7.1 | 3.7 | 0.4 | 6 | 2 |
| San Marino | - | - | - | - | 2 | 2 |
| Serbia | 609 | 12.2 | 7.7 | 0.8 | 5 | 2 |
| Slovenia | 64 | 6.1 | 3.0 | 0.3 | 12 | 4 |
| Spain | 848 | 3.6 | 2.1 | 0.2 | 13 | 3 |
| Western Europe | 3,479 | 3.6 | 1.8 | 0.2 | 15 | 4 |
| Austria | 178 | 4.1 | 2.0 | 0.2 | 13 | 5 |
| Belgium | 219 | 4.0 | 1.9 | 0.2 | 15 | 4 |
| France | 1,167 | 3.6 | 1.9 | 0.2 | 14 | 3 |
| Germany | 1,566 | 3.8 | 1.7 | 0.2 | 16 | 4 |
| Luxembourg | 18 | 4.9 | 2.4 | 0.3 | 10 | 24 |
| Monaco | - | - | - | - | 2 | 2 |
| Netherlands | 242 | 2.9 | 1.6 | 0.2 | 17 | 5 |
| Switzerland | 94 | 2.4 | 1.1 | 0.1 | 18 | 9 |

Data accessed on 15 Nov 2015.

ASR: Age-standardized rate. Standardized rates have been estimated using the direct method and the World population as the reference.

Standardized rates have been estimated using the direct method and the World population as the reference.

Ranking of cervical cancer mortality to other cancers among all women ages 15-44 years according to highest mortality rates (ranking 1st). Ranking is based on crude mortality rate/actual

number of cervical cancer deaths. Ranking using ASR may differ.

^a Rate per 100,000 women per year.

^b Cumulative risk (mortality) is the probability or risk of individuals dying from the disease during ages 0-74 years. For cancer, it is expressed as the % of new born children who would be expected to die from a particular cause before the age of 75 if they had the rates of cancer observed in the period in the absence of competing causes.

Data source:

Forlay J, Soerjomataram I, Bray F, Dikshit R, Eser S, Mallouros C, Rebelo M, Ferlay J, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.2: Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IASO CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2012. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.

Toate aceste rate contureaz următorul context european:

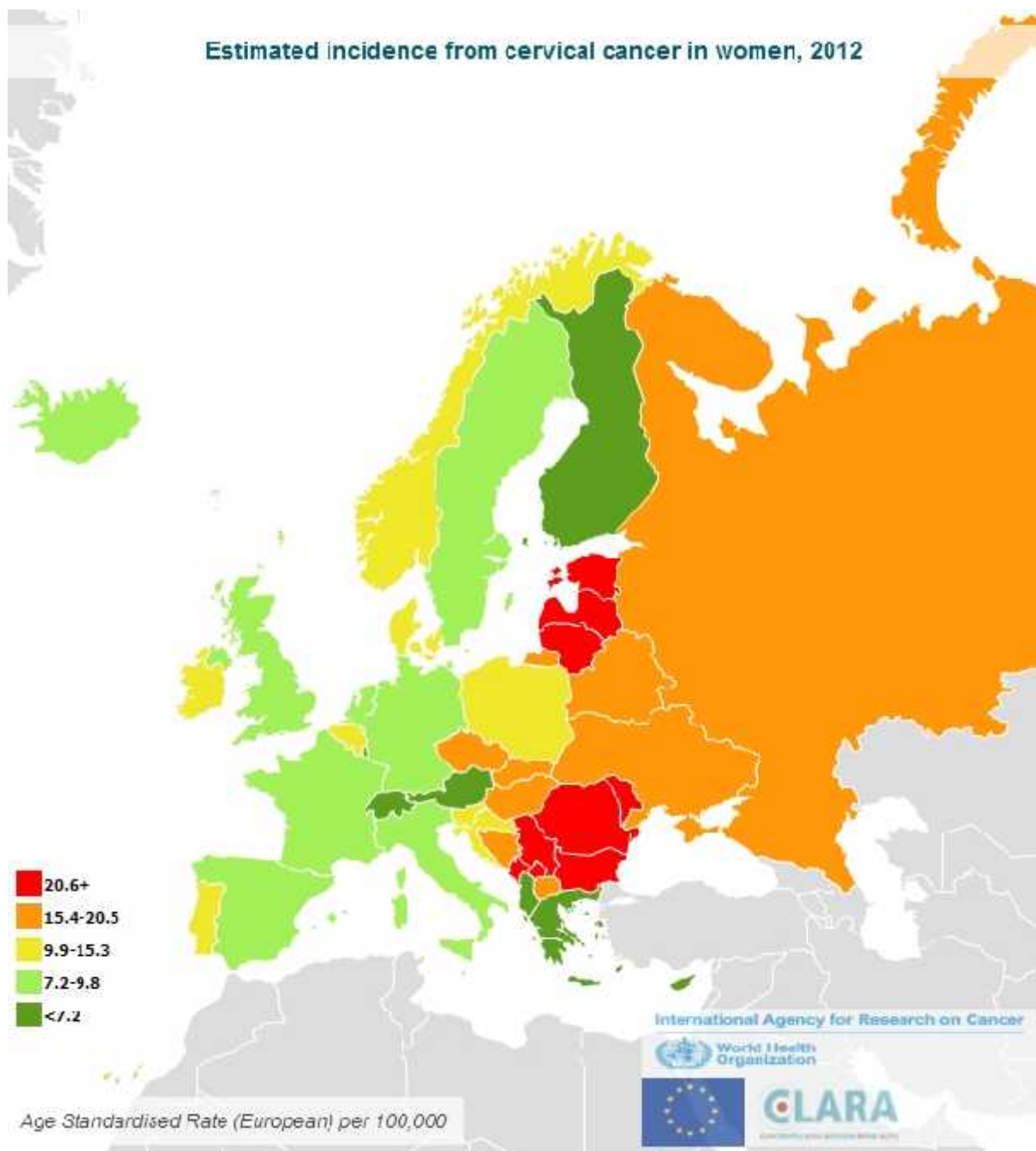


Figura nr. 5: Distribuția incidenței standardizate a cancerului de col uterin: Europa, 2012

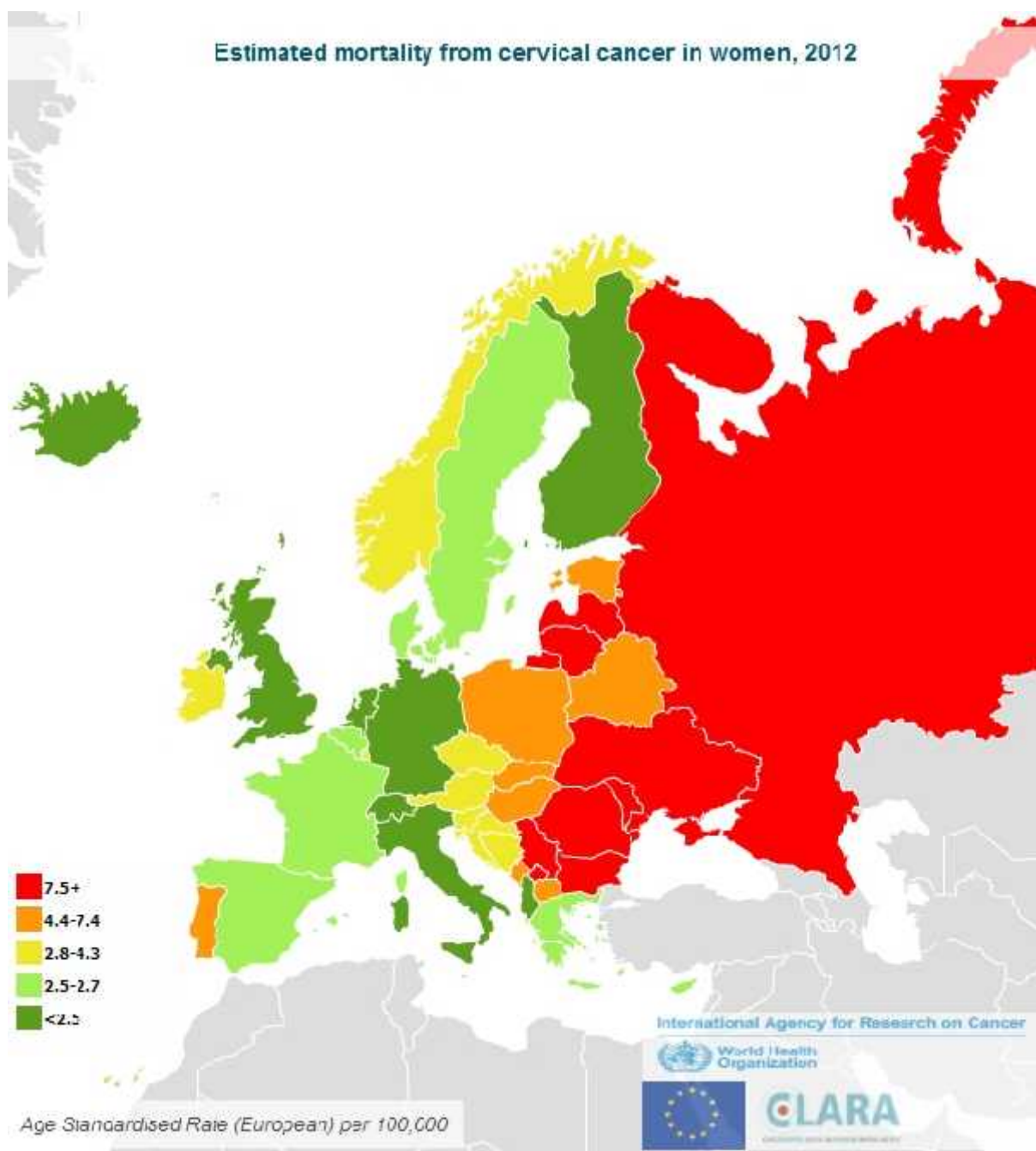


Figura nr. 6: Distribuția mortalității standardizate a cancerului de col uterin: Europa, 2012

Pentru anul 2014, dintre statele care au furnizat date, se estimează că cele mai mari rate de incidență au fost în România (31,51 la 100.000), Bulgaria (27,41) și Letonia (25,01), iar cea mai mică în Malta (4,21). Cele mai mici rate de mortalitate au raportat Finlanda (1,25), Malta (1,4), Spania (1,78) și Norvegia (1,79). România a raportat cea mai crescută rată de mortalitate (11,94 la 100.000), fiind urmată de Republica Moldova (8,48), Lituania (8,29) și Serbia (8,15).

Tabel nr. 3. Incidența și mortalitatea estimată prin cancer de col uterin: Europa, 2014

| Țări | RSI la sexul feminin, prin cancer cervical | Țări | RSM la sexul feminin, prin cancer cervical |
|-----------------------|--|----------|--|
| Armenia | 14,56 | Austria | 2,45 |
| Belarusia | 17,26 | Croația | 4,32 |
| Bosnia și Herțegovina | 13,87 | Cehia | 4,28 |
| Bulgaria | 27,41 | Finlanda | 1,25 |
| Danemarca | 14,47 | Germania | 2,44 |

| | | | |
|----------------|-------|----------|-------|
| Ungaria | 22,33 | Ungaria | 5,91 |
| Italia | 4,88 | Letonia | 7,56 |
| Letonia | 25,01 | Lituania | 8,29 |
| Malta | 4,21 | Malta | 1,4 |
| Olanda | 8,58 | Norvegia | 1,79 |
| Norvegia | 13,23 | Polonia | 6,27 |
| Moldova | 16,53 | Moldova | 8,48 |
| Romania | 31,51 | Romania | 11,94 |
| Suedia | 11,31 | Serbia | 8,15 |
| Turkmenistan | 10,64 | Spania | 1,78 |
| Marea Britanie | 9,41 | Ucraina | 7,55 |

România î i men ine ratele înalte de inciden i mortalitate prin cancer de col uterin. Este a patra cauz de mortalitate prin cancer la femeile din România, dup cancerul mamar, colorectal i cel pulmonar, dar prima în rândul femeilor tinere, între 15 i 44 de ani.

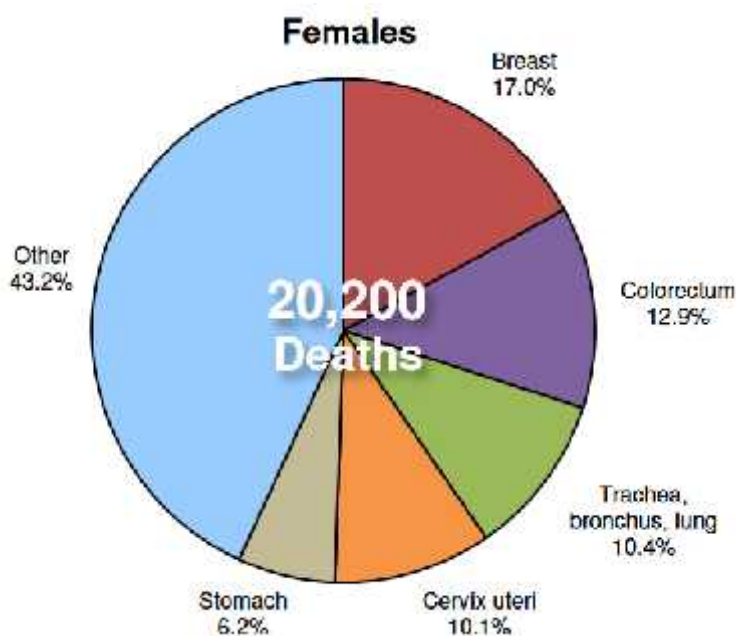


Figura nr. 7: Profilul mortalit ii prin cancer la femeile din Romania

Tendințe globale: Variația geografic mare în ceea ce prive te ratele cancerului de col uterin reflect diferențele de disponibilitate a screening-ului (care poate detecta i facilita eliminarea leziunilor precanceroase) i diferențele privind prevalența infecției cu HPV.

În multe ri occidentale, în care au fost stabilite programe de screening, ratele cancerului de col uterin au sc zut chiar cu 65% în ultimele patru decenii. În Norvegia, ratele de mortalitate au sc zut de la 6,3 la 100.000 de locuitori în anul 1970, la 1,5 în 2011. S-au înregistrat sc deri i în unele zone cu inciden mare, cum ar fi Columbia, Filipine, India, probabil datorit îmbun t irii activit ilor de screening i a condi iilor socio-economice. rile în care ratele cancerului de col uterin au fost în cre tere sunt Uganda i unele state din Europa de Est (Estonia, Lituania, Bulgaria). Ratele extrem de sc zute din Orientul Mijlociu i unele regiuni din Asia, reflect prevalen a sc zut a infec iilor cu HPV, ca urmare a dezaprob rii activit ii sexuale extraconjugale, în timp ce afectarea femeilor tinere din multe ri europene, din Asia Central , Japonia i China, reflect schimb rile survenite în comportamentul sexual. Turismul i afluxul de imigran i sunt, de asemenea, incriminate în cre terea probabilit ilor de expunere la HPV.

Astfel, în Spania s-a observat stoparea trendului descendent al ratelor cancerului de col uterin. Mortalitatea prin cancer cervical a început s scad în anul 1981 i s-a oprit în 2003, de când se

men ine constant în platou. Studiul "The end of the decline in cervical cancer mortality in Spain: trends across the period 1981–2012" arată că programele actuale de prevenție, care se bazează pe screening-ul populațional, nu sunt capabile să reducă în continuare ratele, în absența unor adaptări impuse de disponibilitatea testării HPV și de introducerea vaccinării anti-HPV în programul de vaccinare finanțat din fonduri publice.

În SUA, rata mortalității prin cancerul cervical a scăzut cu aproximativ 74% în ultimii 50 de ani datorită practicării screening-ului populațional.

4. Factori de risc și simptomatologie

Infecția cu virusul Papilloma uman (HPV): Studiile epidemiologice au demonstrat că factorul etiologic principal pentru dezvoltarea carcinomului preinvasiv sau invaziv de col uterin este infecția persistentă cu HPV. Tipurile de HPV care favorizează apariția cancerului de col uterin sunt, de obicei, transmise prin contact sexual.

Incidența cancerului de col este corelată cu prevalența infecției cu HPV în populație. În rile cu incidență mare pentru neoplazia de col uterin, prevalența infecțiilor cronice cu HPV variază între 10 și 20%, în timp ce în rile cu incidență redusă, este cuprinsă între 5 și 10%.

HPV cuprinde un grup de peste 200 de virusuri înrudite, dintre care cel puțin 12 sunt asociate cu patologia neoplazică. HPV 16 este asociat cu aproximativ 55-60% din cazurile de cancer de col uterin, iar HPV 18 este implicat într-un procent de 10-15% din cazuri. Alte opt subtipuri (31, 33, 35, 45, 51, 52, 56 și 58) sunt asociate cu majoritatea celorlalte cazuri de cancer cervical. Infecția cu HPV subtipurile 16 și 18 poate crește riscul de dezvoltare a neoplaziei cervicale intraepiteliale de 11 până la 16,9 ori.

Infecția cu HPV apare cel mai frecvent la adolescente și femei tinere, la debutul deceniului 3 de viață. Prevalența infecției crește de la vârsta de 14 până la 24 de ani, dar apoi scade treptat până la 59 de ani. La femeile tinere, în special sub 21 de ani, infecția este tranzitorie, iar majoritatea leziunilor de col uterin asociate se vor rezolva spontan, în aproximativ 8 luni. De asemenea, cele mai multe anomalii de col uterin asociate se vor rezolva în mod spontan în rândul acestor femei. În cazul persistenței infecției cu HPV, crește și riscul dezvoltării leziunilor maligne.

Imunosupresia: Femeile care primesc terapie imunosupresoare pentru boli autoimune, neoplazice sau pentru transplant de organe, cele cu HIV/SIDA, prezintă risc crescut de progresare a displaziilor de col uterin în leziuni canceroase.

Fumatul: crește riscul pentru mai multe tipuri de cancer, inclusiv pentru cel de col uterin.

Numărul mare de sarcini: Trei sau mai multe sarcini la termen pot să crească riscul de a dezvolta cancer de col uterin. În plus, femeile care au primul sarcin la termen au avut loc înainte de 17 ani, sunt aproape de două ori mai susceptibile de a dezvolta cancer de col uterin mai târziu în viață, comparativ cu femeile care au primul sarcin a avut loc la 25 de ani sau peste această vârstă.

Contraceptivele orale: Consumul contraceptivelor orale pe perioade lungi de timp pare să crească riscul de cancer cervical. Un studiu a raportat dublarea riscului pentru femeile ce au utilizat aceste produse timp de peste cinci ani, dar și revenirea la normalitate după 10 de ani de la întrerupere.

Comportamentul sexual: Debutul timpuriu al activității sexuale, în timpul pubertății sau înainte de 18 ani; existența mai multor parteneri sexuali; existența unui partener de sex masculin care a avut mulți parteneri sexuali, toate cresc riscurile de cancer de col uterin. Prezervativele oferă un anumit grad de protecție pentru infecția cu HPV și alte boli cu transmitere sexuală, atunci când sunt utilizate constant și corespunzător.

Greutatea corporală: Un studiu observațional pe 1125 femei cu vârste între 18-65 de ani care prezentau infecții cu HPV a arătat că femeile supraponderale au un risc cu 25% mai mare de a dezvolta cancer de col uterin, iar femeile cu obezitate moderată au un risc cu 70% mai crescut. De asemenea, femeile supraponderale și obeze au un risc foarte crescut de deces cauzat de cancerul de col uterin.

Antecedentele heredo-colaterale de cancer de col uterin: Femeile care au mamă sau soră au avut cancer de col uterin, au un risc de apariție a bolii de două până la trei ori mai mare.

Bolile cu transmitere sexual : Femeile cu antecedente de boli cu transmitere sexual au un risc crescut de displazie de col uterin și cancer.

Un alt factor de risc cunoscut este **statutul socio-economic** precar.

Simptomatologia clinic : Stadiile timpurii nu cauzează adesea semne sau simptome evidente. După cancerizarea celulelor cervicale și invadarea esuturilor învecinate, cel mai frecvent simptom este sângerarea vaginal anormal . Sângerările pot apărea între menstrule regulate sau pot să apară după contacte sexuale, dușuri sau examene pelvine. Sângerarea menstrual poate fi mai lungă și/sau mai intensă decât de obicei. Sunt semnificative și sângerarea postmenopauză, secreția vaginală neobișnuită, durerea pelvină și dispareunia.

5. Principalele direcții de control – Vaccinarea antiHPV și programele de screening

Vaccinarea antiHPV: Conferă un grad ridicat de protecție împotriva displaziei de col uterin, cancerului de col uterin (atât față de carcinomul cu celule scuamoase, cât și față de adenocarcinom), dar poate oferi protecție și față de neoplasmul anal, orofaringian, vulvar, vaginal și penian.

Există 3 vaccinuri subunitare aprobate de Food and Drug Administration (FDA): Cervarix® (GlaxoSmithKline Biologicals), Gardasil® (Merck & Co., Inc) și Gardasil 9® (Merck & Co., Inc).

Cervarix-ul protejează împotriva subtipurilor 16 și 18, iar Gardasil-ul (cunoscut sub numele de Silgard în Europa), previne infecția determinată de subtipurile 16, 18, 6 și 11. La sfârșitul anului 2014, FDA a aprobat Gardasil-ul 9, care protejează împotriva a 9 tulpini: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 și 58. Cele cinci tulpini suplimentare, față de care Gardasil 9 oferă protecție (31, 33, 45, 52 și 58) nu sunt incluse în vaccinurile anterioare, ceea ce determină prevenirea a aproximativ 90% din cazurile de cancer de col uterin.

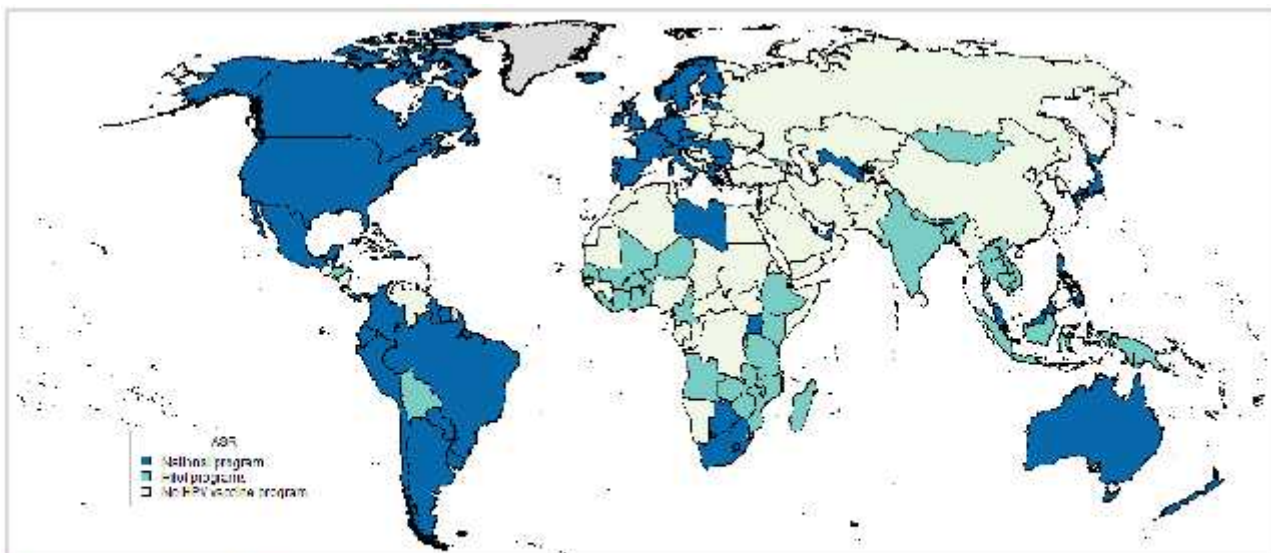
Vaccinurile au eficacitate maximă când se administrează înainte de orice contact cu HPV.

Cu toate acestea, vaccinarea este eficientă și în rândul femeilor care sunt deja active sexual. Într-un studiu pe 235 de femei tinere (97% active sexual înainte de a fi vaccinate complet sau parțial cu preparat antiHPV), anomalii cervicale au fost identificate cu 65% mai puțin la femeile ce au primit cel puțin o doză vaccinală.

De aceea, vaccinurile sunt adresate cu precizie fetelor cu vârsta de peste nouă ani, ca și femeilor cu vârsta de până la 26 de ani.

În Uniunea Europeană, majoritatea țărilor au implementat programe de vaccinare antiHPV destinate adolescentelor (tabelul nr.4), dar în țările în curs de dezvoltare, costul ridicat reprezintă o barieră importantă.

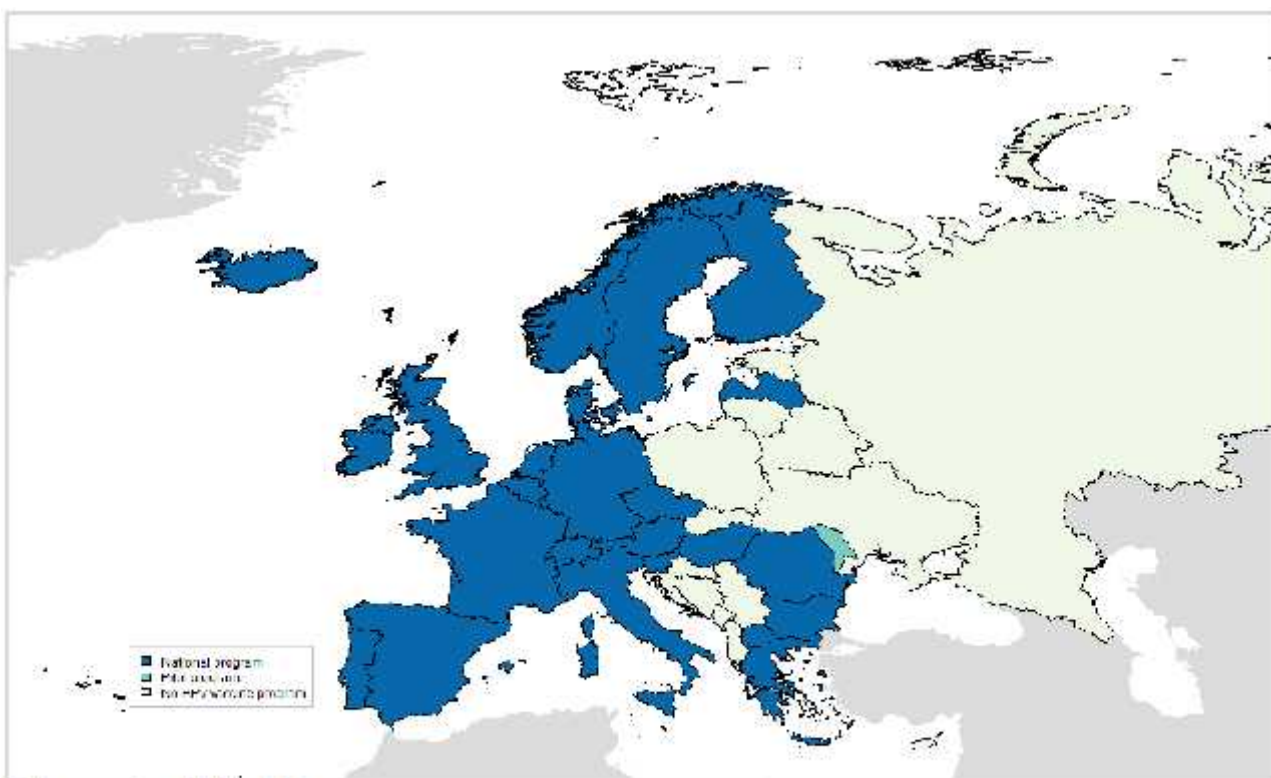
Vaccinarea nu oferă protecție împotriva tuturor tipurilor virale și nici împotriva infecțiilor deja existente, fapt pentru care, **chiar și femeile vaccinate trebuie incluse în programele de screening.**



Data accessed on 15 Nov 2015.

Data sources: Cervical Cancer Action: a global Coalition to stop Cervical Cancer (CCa). Progress in Cervical Cancer Prevention: The CCa Report card. Update August 2015, available at <http://www.cervicalcanceraction.org/pubs/pubs.php>. Annual WHO/UNICEF Joint Reporting Form (Update of 2015/July/15). Geneva, Immunization, Vaccines and Biologicals (IVB), World Health Organization. Available at http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/en/. Markowitz LE, Tsu V, Deeks SG, Cubie H, Wang SA, Vicari AS, Brotherton JM. Human papillomavirus vaccine introduction: the first five years. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 6:F139-48.

Figura nr. 8: Stadiul programelor de vaccinare antiHPV în lume



Data accessed on 15 Nov 2015.

Data sources: Cervical Cancer Action: a global Coalition to stop Cervical Cancer (CCa). Progress in Cervical Cancer Prevention: The CCa Report card. Update August 2015, available at <http://www.cervicalcanceraction.org/pubs/pubs.php>. Annual WHO/UNICEF Joint Reporting Form (Update of 2015/July/15). Geneva, Immunization, Vaccines and Biologicals (IVB), World Health Organization. Available at http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/en/. Markowitz LE, Tsu V, Deeks SG, Cubie H, Wang SA, Vicari AS, Brotherton JM. Human papillomavirus vaccine introduction: the first five years. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 6:F139-48.

Figura nr. 9: Stadiul programelor de vaccinare antiHPV în Europa

Tabel nr. 4: Politica de vaccinare antiHPV în populația feminină din Europa

| Country | Routine Immunization | | | |
|-------------|---------------------------|---------------|------------|---------------------------------|
| | HPV vaccination programme | Date of start | Target age | Full course HPV%(period) |
| Albania | No Program | - | - | - |
| Andorra | National program | - | 12 | - |
| Austria | National program | 2006 | 9 | - |
| Belarus | No Program | - | - | - |
| Belgium | National program | 2007 | 12-13 | Varies by region: 29-82% (2012) |
| Bosnia & H. | No Program | - | - | - |
| Bulgaria | National program | 2012 | 12 | - |
| Croatia | No Program | - | 15-26 | - |
| Cyprus | No Program | - | - | - |
| Czech Rep. | National program | 2012 | 18 | - |
| Denmark | National program | 2009 | 12 | 82% (2015) |
| Estonia | No Program | - | - | - |
| Finland | National program | 2013 | 11-12 | 68% (2015) |
| France | National program | 2007 | 11-14 | 25.0-29.8 (2012) ¹ |
| Germany | National program | 2007 | 9-14 | 40% (2012) |
| Greece | National program | 2008 | 11-18 | Varies by sources: 5-27% (2011) |
| Hungary | National program | - | 12 | - |
| Iceland | National program | 2011 | 12 | 88% (2014) |
| Ireland | National program | 2010 | 12-13 | 84.9% (2014) |
| Italy | National program | 2007-2008 | 12 | 71% (2014) |
| Latvia | National program | 2010 | 12 | 60.6 (2011) ² |
| Lithuania | No Program | - | - | - |
| Luxembourg | National program | 2008 | 12-18 | 17% (2009) |
| Macedonia | National program | 2010 | 12 | 65% (2012) |
| Malta | National program | 2012 | 12 | - |
| Moldova | Pilot program | - | 9-15 | - |
| Monaco | National program | 2011 | 14 | - |
| Montenegro | No Program | - | - | - |
| Netherlands | National program | 2010 | 12 | 61% (2014) |
| Norway | National program | 2009 | 12 | 79% (2014) |
| Poland | No Program | - | - | - |
| Portugal | National program | 2009 | 13 | 87% (2015) |
| Romania | National program | 2010 | 12 | <5% ² |
| Russia | No Program | - | 11-14 | - |
| San Marino | National program | 2009 | 11 | - |
| Serbia | No Program | - | - | - |
| Slovakia | No Program | - | - | - |
| Slovenia | National program | 2009 | 12 | 49% (2012) |
| Spain | National program | 2008 | 11-14 | 73% (2014) |
| Sweden | National program | 2012 | 10-12 | 80% (2014) |
| Switzerland | National program | 2008 | 11-14 | 51% (2013) |
| UK | National program | 2008 | 12-18 | 86% (2014) |
| Ukraine | No Program | - | - | - |

Data accessed on 15 Nov 2015.

Data source:

Cervical Cancer Action: a global Coalition to stop Cervical Cancer (CCA). Progress In Cervical Cancer Prevention: The CCA Report card. Update August 2015, available at <http://www.sccr.org/announcements.org/pubs/pubs.php>.

Annual WHO-UNICEF Joint Reporting Form (Update of 2015/July/15). Geneva, Immunization, Vaccines and Biologicals (IVB), World Health Organization. Available at http://www.who.int/cerebr/annualreport/annual_report_2015/en/

Workovic LK, Tsa V, Doske SI, Cukic H, Wieg SA, Vizard AN, Brotherton JM. Human papillomavirus vaccine introduction—the first five years. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30(Suppl 5):F139-48.

¹ L'Echantillon généralisé des ménages (EGM): Enquête nationale sur le vaccin contre le VPH pour les filles de troisième. *Epidemiol*. 30/12/12.

² Halje M, Seme K, Mrazek B, Kojunc B, Cuschiari K, Rogozkova S, et al. Human Papillomavirus Prevalence and Type Distribution, Cervical Cancer Screening Practices and Current Status of Vaccination Implementation in Central and Eastern Europe. *Vaccine* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.03.029>

Examenle de screening cervical: Programele eficiente de screening pot preveni până la 80% din cazurile de îmbolnăvire. Metodele citologice de screening sunt mai puțin eficiente în detectarea adenocarcinomului, dar utilizarea testării HPV poate ameliora această identificare.

Orientările europene recomandă în prezent testul Papanicolau la fiecare 3-5 ani, cu începere de la vârsta de 25 de ani și sistare la 65 de ani. Testarea HPV este utilizată în triajul leziunilor borderline, în supravegherea post-neoplazie cervicală intraepitelială, dar se poate folosi și în screening-ul primar, urmat de testarea citologică a femeilor HPV pozitive (cele pozitive și la citologie au indicație de colposcopie, cele negative vor repeta testarea HPV după un an). Repetarea testului după un rezultat HPV negativ se va face după 5 ani, cu debutul testării virale de la 30 de ani. Testul Papanicolau este încă recomandat femeilor sub 30 de ani.

Cele mai recente recomandări privind screening-ul pentru cancerul de col uterin, emise de Congresul American de Obstetrică și Ginecologie din 2013, sunt următoarele:

- ✓ Debutul screening-ului pentru cancerul de col uterin este la vârsta de 21 de ani; femeile și fetele mai tinere de 21 de ani nu trebuie examinate;
- ✓ Femeile între 21 și 29 de ani trebuie să repete testul Papanicolau la fiecare trei ani;
- ✓ Femeile între 30 și 65 de ani trebuie să repete testul Papanicolau și un test HPV la fiecare cinci ani. În cazul în care rezultatele ambelor teste sunt normale, posibilitatea ca să se dezvolte o displazie ușoară sau moderată în următorii patru până la cinci ani, este foarte scăzută. Este acceptabil să doar un test Papanicolau la fiecare trei ani;
- ✓ Oprirea screening-ului la femeile de peste 65 de ani, cu excepția celor ce au antecedente de displazie moderată/severă sau cancer. Chiar și la acestea se renunță la screening dacă au avut fie trei rezultate negative consecutive la testul Papanicolau, fie două negative la testarea HPV + Papanicolau în ultimii 10 ani, cu cel mai recent test efectuat în ultimii cinci ani. Dacă screening-ul a fost oprit după 65 de ani, acesta nu mai trebuie reluat;
- ✓ Ritmul de testare al femeilor cu antecedente de cancer de col uterin, infecție HIV, imunosupresie va fi decis de către clinician; tot acesta va lua decizia continuării screening-ului la pacientele histerectomizate subtotal;
- ✓ În cazul în care o femeie are un rezultat anormal la testul de depistare a cancerului de col uterin pot fi indicate teste suplimentare sau tratament. Medicul acesteia va stabili când poate reveni la screening-ul de rutină;
- ✓ Pentru femeile cu vârsta cuprinsă între 30-65 ani, combinația unui test Papanicolau plus un test de HPV poate prezice dacă displazia va fi diagnosticată în următorii câțiva ani, chiar și în cazul în care rezultatele testului Papanicolau sunt normale. În cazul în care rezultatele testelor HPV și Papanicolau sunt normale, șansa ca displazia ușoară sau moderată să se dezvolte în următorii patru-cinci ani este foarte scăzută.
- ✓ În cazul în care o femeie a avut o histerectomie care a conservat colul uterin, aceasta ar putea avea nevoie în continuare să fie supusă screening-ului pentru cancerul de col uterin. Dacă o femeie are nevoie să continue să efectueze teste de screening, depinde de motivul histerectomiei, dacă a fost îndepărtat colul uterin, și dacă are antecedente de displazie moderată sau severă. Femeile în această situație ar trebui să se consulte cu medicul lor.

Educația populației feminine, creșterea accesului și îmbunătățirea calității programelor de screening în grupul femeilor cu risc ridicat de peste 30 de ani, sunt componentele cheie ale eficientizării programelor pentru depistarea precoce a cancerului de col uterin.

Bibliografie

1. GLOBOCAN. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. Cancer Today, <http://gco.iarc.fr/today/home>
3. National Comprehensive Cancer Network. Cervical Cancer Version 1.2016; <http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/cervical.pdf>
4. American Cancer Society. Global Cancer Facts&Figures 3rd Edition. Atlanta, 2015; <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspsc-044738.pdf>
5. National Cancer Institute. Cervical Cancer Prevention – for health professionals; <http://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-prevention-pdq>
6. 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 the World. Summary Report 7 October 2016; www.hpvcentre.net
7. 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 Europe. Summary Report 7 October 2016; www.hpvcentre.net
8. EUCAN. <http://eco.iarc.fr/EUCAN/CancerOne.aspx?Cancer=25&Gender=2>
9. European Health for All database (HFA-DB) World Health Organization Regional Office for Europe; <http://data.euro.who.int/hfad/>
10. European mortality database (MDB) World Health Organization Regional Office for Europe; <http://data.euro.who.int/hfamdb>
11. World Health Organization - Cancer Country Profiles, 2014, Romania, http://www.who.int/cancer/country-profiles/rou_en.pdf
12. Marta Cervantes-Amat, Gonzalo López-Abente, Nuria Aragonés, Marina Pollán, Roberto Pastor-Barriuso and Beatriz Pérez-Gómez. The end of the decline in cervical cancer mortality in Spain: trends across the period 1981–2012; BMC Cancer 2015, 15:287; <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/15/287>
13. Life Extension - Cervical Dysplasia, <http://www.lifeextension.com/Protocols/Female-Reproductive/Cervical-Dysplasia/Page-01?p=1>
14. National Cancer Institute. Cervical Cancer Prevention – for health professionals; <http://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-treatment-pdq>
15. Giorgi Rossi P, Ronco G. The present and future of cervical cancer screening programmes in Europe. Curr Pharm Des. 2013;19(8):1490-7; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23016782>