

### III.2.1. CANCERUL DE COL UTERIN ȘI HPV

Cancerul cervical (cancerul de col uterin), după un mare număr de cercetători, are ca factor etiologic principal infectarea cu tulpini de HR ale HPV (Kessler, 1976<sup>40</sup>; WHO, 1987<sup>41</sup>; zur Hausen, 1991<sup>42</sup>). Se afirmă că ADN-ul HPV este pozitivat în 99,7% din cancerurile scuamoase ale colului uterin (Walboomers *et al.*, 1999<sup>43</sup>). După alți cercetători cancerul are mai multe cauze - este multifactorial -, aceștia acordând infecției cu acest virus un rol mai redus, cel de cofactor (Castellsague și colaboratorii 2006<sup>44</sup>; Reshmi *et al.*, 2011<sup>45</sup>). Alți autori afirmă că rolul HPV în cauzalitatea cancerelor de col uterin este mult mai redus: unele studii afirmă că nu există o paritate între cancerurile de col uterin și pozitivarea infectării cu HPV (Castle *et al.*, 2002<sup>46</sup>). Prin urmare, cel puțin la nivelul logicii, infectarea cu tulpini de HR ale HPV nu este o condiție obligatorie a debutului cancerelor de col uterin. Oricum, majoritatea studiilor privind implicarea tipurilor HPV de HR în cancerurile de col uterin sunt de acord într-o privință: numai infectarea cu HPV nu este o cauză suficientă pentru debutul cancerului.

Cele mai incriminate tipuri ale HPV implicate în cancerurile de col uterin sunt tipurile deHR 16 și 18, dar pot fi și altele: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 66 și 68 (Mork *et al.*, 2001<sup>47</sup>; Schlecht *et al.*, 2007<sup>48</sup>; Spanos *et al.*, 2009<sup>49</sup>; Tornesello *et al.*, 2014<sup>50</sup>).

Cercetătorii - cei mai mulți - apreciază că cele mai înalte riscuri oncogene aparțin tulpinilor

16și 18: sunt implicate în 70% din cancerurile de col uterin, 50% dintre acestea revenind tipului

<sup>40</sup> Kessler, I.I. (1976), *Human cervical cancer as a venereal disease*, Cancer Res, 36:78–91.

<sup>41</sup> WHO (1987), *Genital human papillomavirus infections and cancer: memorandum from a WHO meeting*, Bull, 65, WHO, pp. 817–827.

<sup>42</sup> zur Hausen, H. (1991), *Human papillomavirus in the pathogenesis of anogenital cancer*, Virology, 184:9–13 (toate referirile din această carte fac trimitere la această publicație).

<sup>43</sup> Walboomers, J.M., Jacobs, M.V., Manos, M.M., Bosch, F.X., Kummer, J.A., Shah, K.V. *et al.* (1999), *Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide*, J Pathol, 189:12–9 (toate referirile din această carte fac trimitere la această publicație).

<sup>44</sup> Castellsague, X., Diaz, M., de Sanjose, S. *et al.* (2006), *Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention*, J Natl Cancer Inst, 98:303–15 (toate referirile din această carte fac trimitere la această publicație).

<sup>45</sup> Reshmi, G., Ramachandran Surya, V.T., Jissa, P.S., Saneesh Babu, N.R., Preethi, W.S., Santhi, P.G., Jayaprakash, M., Radhakrishna Pillai, (2011), *C-T variant in a miRNA target site of BCL2 is associated with increased risk of human papilloma virus related cervical cancer - An in silico approach*, Genomics, 98, 189–193. (toate referirile din această carte fac trimitere la această publicație).

<sup>46</sup> Castle, P.E., Wacholder, S., Lorincz, A.T. *et al.* (2002), *A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women*, J Natl Cancer Inst., 94(18):1406-14.

<sup>47</sup> Mork, J., Lie, A.K., Glatte, E., Clark, S., Hallmans, G., Jellum, E., Koskela, P. *et al.* (2001), *Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck*, N Engl J Med, 344:1125–31 (toate referirile din această carte fac trimitere la această publicație).

<sup>48</sup> Schlecht, N.F., Burk, R.D., Adrien, L., Dunne, A., Kawachi, N., Sarta, C., Chen, Q., Brandwein-Gensler, M., Prystowsky, M.B., Childs, G. *et al.* (2007). *Gene expression profiles in HPV-infected head and neck cancer*, J Pathol, 213, 283–293.

<sup>49</sup> Spanos, W.C., Nowicki, P., Lee, D.W., Hoover, A., Hostager, B., Gupta, A., Anderson, M.E., Lee, J.H. (2009), *Immune response during therapy with cisplatin or radiation for human papillomavirus-related head and neck cancer*, Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 135, 1137–1146.

<sup>50</sup> Tornesello, M.L., Perri, F., Buonaguro, L., Ionna, F., Buonaguro, F.M., Caponigro, F. (2014), *HPV-related oropharyngeal cancers: from pathogenesis to new therapeutic approaches*, Cancer Lett., 351 (2), 198–205.

HPV16, iar 20% tipului HPV 18 (de Sanjosé *et al.*, 2010<sup>51</sup>; WHO/ICO, 2014<sup>52</sup>).

Sunt cercetări care susțin că ADN-ul HPV este prezent în peste 99% din cancerele cervicale (Walboomers *et al.*, 1999<sup>53</sup>). Evident, poate fi o mare diferență între prezența tulpinilor HPV de HR în cancerele de col uterin și între considerarea acestui virus ca fiind cauza principală a acestui tip de cancer.

Sunt și studii care, la un alt pol al concluziilor, apreciază că din totalul cancerelor femeilor numai 3,3% din cazuri s-au asociat cu HPV, iar în cazul bărbaților, numai în 2% din cazuri (Jemal *et al.*, 2013).

Cancerle de col uterin sunt, la nivelul întregii lumi, o importantă problemă de sănătate publică. Unele studii apreciază că 5% din totalitatea cancerelor revine celor de col uterin (Parkin, 2006<sup>54</sup>). Ca frecvență în rândul tuturor tipurilor de cancer, ca și în rândul cancerelor femeilor, informațiile sunt diferite, în funcție de autor și țara la care se referă. Mai apropiată de adevăr pare a fi media localizării cancerelor de col ca fiind undeva, între al doilea (în țările dezvoltate) și al patrulea (în țările sărace) cel mai frecvent cancer și cauză de deces prin cancer a femeilor (World Health Organization, 2014<sup>55</sup>).

Sunt și țări în care frecvența cancerelor cervicale este foarte redusă comparativ cu alte țări. Spre exemplu în Kuweit cancerul de col uterin este al șaselea tip de cancer, comparativ cu alte tipuri de cancer la femeile de toate vârstele, cu o uimitor de redusă rată de incidență: de 3-8 cazuri la 100.000 de femei pe an (WHO, 2010<sup>56</sup>). În trecut fie spus, cifrele acestea sunt posibile în Kuweit, țară cu un nivel de trai superior, cu o concepție clară despre igienă, cu parteneri sexuali circumciși, dar și cu reguli sexuale mai respectate decât în majoritatea țărilor lumii.

Cifrele indicate pentru fiecare țară în parte privind incidența cancerului cervical sunt diferite, iar diferența este dată de nivelul programelor de *screening* și de cel al tratamentului precoce a leziunilor precursore (precanceroase). ***Se estimează că în SUA, după anul 1960, incidența cancerului de col a scăzut cu 87%***. Sunt multe studii, care, vorbind despre eficiența vaccinurilor protectoare față de infectarea cu HPV, citează acest procent. Sunt și autori care, cu respect față de zeul Cronos, vor să-i mai tempereze pe elogiatorii efectelor vaccinurilor anti-HPV. Aceștia reamintesc faptul că scăderea incidenței cancerelor de col uterin la procentul menționat - începând cu 1960 - se datorează programelor de *screening*, în care testul citologic Babeș-Papanicolau a fost și rămâne punctul forte: vaccinările au fost aprobate abia în primul deceniu al secolului XXI.

---

<sup>51</sup> de Sanjosé, S., Quint, W.G.V., Alemany, L., Geraets, D.T., Klaustermeier, J.E., Lloveras, B. *et al.* (2010), *Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional survey*, *Lancet Oncol*, 11:1048-56.

<sup>52</sup> WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Summary report on HPV and cervical cancer statistics in Brazil. Health Ministry Press; 2014.

<sup>53</sup> Walboomers, J.M., Jacobs, M.V., Manos, M.M., Bosch, F.X., Kummer, J.A., Shah, K.V. *et al.* (1999), *Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide*, *J Pathol*, 189:12-9 (toate referirile din această carte fac trimitere la această publicație).

<sup>54</sup> În mare, în prezent, sunt 6 milioane de cazuri noi de infectare în fiecare an în America (Parkin, 2006).

<sup>55</sup> World Health Organization (2014), *World cancer report 2014*. International Agency for Research on Cancer. <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codcch=275&codcol=80&codlan=1>. Published 2014. (Accesat în data de 20.06.2016).

<sup>56</sup> WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre), *Human papillomavirus and related cancers in Kuwait*, Summary, Report 2010.

Sunt și întinse zone ale lumii - ca America de Sud sau India -, unde incidența cancerelor de col este foarte crescută încă. Această situație se datorează atât unui *screening* mai mult decât deficitar, cât și tratării leziunilor precanceroase sau și a cancerelor, cu întârzieri prea maride la debutul lor. Spre exemplu în Africa, la aproximativ 80.000 de femei diagnosticate cu cancer de col uterin, aproximativ 60.000 de femei mor anual din cauza acestei boli (Ferlay *et al.*, 2010<sup>57</sup>).

Reținem și faptul că nu toate leziunile precanceroase ale colului, în care se identifică tipuri ale HPV de HR evoluează spre cancer, unele putându-se remite spontan. Așa cum am mai spus, acest „spontan” nu este deloc explicat în studiile publicate. Unele dintre acestea vorbesc despre intervenția sistemului imun în remisia acestor leziuni și în negativarea infecției cu HPV, dar afirmația se limitează aproape numai la enunț, fără a explica ce condiții trebuie să îndeplinească imunitatea pentru a avea această eficiență.

Se estimează că femeile active sexual - într-un procent de circa 70% -, se infectează cu HPV și prezintă riscul dezvoltării ulterioare a unor anomalii ale colului uterin (Bahmanyar *et al.*, 2012). De asemenea, multe studii estimează că într-un procent de circa 90% - deci în majoritate -, infecțiile cu HPV se negativează fără vreun tratament, chiar și în cazul apariției leziunilor precanceroase. Prin urmare, numai circa 10% din infecții se cronicizează – devin persistente -, iar dacă tulpinile HPV sunt de HR, acestea pot fi identificate în leziunile precanceroase ale colului uterin. Dar și în această situație, numai un procent de aproximativ 5% din cazuri - cele care nu se supun negativării „spontane” -, evoluează înspre *adenocarcinomul in situ* (AIS) și apoi înspre *cancerul cervical intraepitelial* (CIN).

În studiile unor autori - dintre cei care afirmă că infectarea cu HPV nu este o condiție obligatorie a debutului malign, identificarea tulpinilor HPV de HR post colposcopie și în timpul terapiilor urmate, au mai ales darul de a spori considerabil stresul emotional al pacientelor diagnosticate cu cancer de col uterin (Cendejas *et al.*, 2015<sup>58</sup>; O'Connor *et al.*, 2016<sup>59</sup>).

Cancerile de col uterin, oricare ar fi ponderea infectării cu HPV în debutul lor, au cauze multifactoriale, unele dintre acestea fiind și cauze care favorizează infectarea cu HPV:

- infecții bacteriene - de genul celor din grupul BTS/ITS (boli cu transmitere sexuală/infecții cu transmitere sexuală);
- unele infecții virale - cum sunt cele cu HSV2 sau HIV;
- unele terapii hormonale neadecvate: spre exemplu cele cu estrogeni, care stimulează agresivitatea HPV în evoluția înspre cancerizare (Shai *et al.*, 2008<sup>60</sup>).
- contraceptivele orale (Tavares *et al.*, 2014<sup>61</sup>);
- igiena deficitară a contactelor sexuale: primul agent oncogen, cronologic vorbind, a fost indicat ca fiind smegma peniană, capabilă să inducă cancerogeneza chimică (Miron și Miron, 2001);
- fumatul: neuitatul fumat oricând se vorbește despre cauzele oricărui cancer etc.

---

<sup>57</sup> Ferlay, J., Shin, H.R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., Parkin, D.M. (2010), *Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008*, Int J Cancer, 127:2893–917.

<sup>58</sup> Cendejas, B.R., Smith-McCune, K.K., Khan, M.J. (2015), *Does treatment for cervical and vulvar dysplasia impact women's sexual health?* Am J Obstet Gynecol, 212:291.

<sup>59</sup> O'Connor, M., Gallagher, P., Waller, J. *et al.* (2016), *Irish Cervical Screening Research Consortium, Adverse psychological outcomes following colposcopy and related procedures: a systematic review*, BJOG, 123:24.

<sup>60</sup> Shai, A., Pitot, H.C., Lambert, P.F. (2008), *p53 Loss synergizes with estrogen and papillomaviral oncogenes to induce cervical and breast cancers*, Cancer Res., 68, 2622–2631.

<sup>61</sup> Tavares, M.C.M., de Macêdo, J.L., de Lima, Jr S.F. *et al.* (2014), *Chlamydia trachomatis infection and human papillomavirus in women with cervical neoplasia in Pernambuco-Brazil*, Mol Biol Rep., 41:865–74.