

**Proiect depus în cadrul Competiției Naționale pentru Proiecte de Cercetare
organizată de Societatea Română de Dermatologie - Ianuarie 2014**

**Evaluarea necesității unui program / strategii naționale de educație
pentru sănătate în domeniul infecției cu HPV (Human Papilloma
Virus) ca factor major în prevenirea, depistarea precoce și tratarea
infecțiilor genito-uro-anale cu HPV și a patologiei tumorale induse
de acestea**

1. Introducere

Infețiile genito-anale cu HPV (Human Papilloma Virus) reprezintă una din marile probleme de actualitate nu numai a venerologiei, dar și a altor specialități datorită pe de o parte creșterii explozive în ultima vreme iar pe de altă parte datorită demonstrării rolului oncogen al unor tipuri de virusuri (1).

Sunt astăzi descrise peste 200 de tipuri de HPV, 40 dintre acestea fiind transmise pe cale sexuală și doar câteva asociate cu diferite forme de cancer, dintre care legătura cea mai demonstrată fiind cu cancerul de col uterin ce ocupă locul doi ca incidență după cancerul de sân. Transmiterea infecției se face prin contactul cu o leziune cutanată sau mucoasă și necesită mici soluții de continuitate. Perioada de incubare variază între 3 săptămâni și 8 luni, apariția leziunilor fiind în strânsă dependență de imunitatea locală și sistemică. Existând un număr imposibil de precizat de purtători sănătoși și de pacienți cu forme subclinice. Rata de transmitere pe cale veneriană a infecțiilor cu HPV în sfera genito-anală este de aproximativ 40%, justificând doar pentru aceste cazuri termenul de vegetatii veneriene și includerea în grupul Infecțiilor cu Transmitere Sexuală, pentru restul de cazuri pretându-se mai corect termenul de veruci ano-genitale sau condiloame acuminat (2). La nivelul colului uterin pot exista sau coexista cele două tipuri distincte de HPV cele care determină displazie respectiv cancer de col și cele care determină apariția condiloamelor acuminat, diferențierea clinică a leziunilor, la acest nivel fiind aproape imposibil de efectuat (3,4). Ca în orice boală infecțioasă nivelul de cunoaștere al populației precum și conștientizarea existenței riscului oncogen al unor tipuri de HPV transmise preponderent pe cale sexuală, precum și cunoașterea măsurilor de protecție a transmiterii bolii pot constitui un factor important și activ de combatere / reducere a riscului contractării bolii dar și al dezvoltării în special al cancerului de col.

2. Obiective și activități

1. Studierea incidenței infecțiilor genito-anale cu HPV în populație la nivelul județului Mureș și a diferitelor forme clinice, pe parcursul a 12 luni.

-1-



Infecțiile cu HPV a zonei genito-anale transmise pe cale sexuală sunt incluse în grupa Infecțiilor cu Transmitere Sexuală fără raportare obligatorie. Aceste infecții cu HPV sunt abordate din punct de vedere diagnostic și terapeutic de mai multe specialități – dermato-venerologie, urologie, obstetrică-ginecologie, planificare familială și mai recent boli infecțioase. Toate acestea determină lipsa datelor epidemiologice legate de incidența în România a acestor infecții cu HPV. Noi ne propunem să determinăm incidența reală a acestei afecțiuni în populația unui județ prin urmărirea prezenței leziunilor caracteristice infecției cu HPV respectiv a diagnosticului de infecție HPV din zona genito-anală în toate unităților sanitare din sistemul public și privat, de spital și ambulatorii de specialitate din următoarele specialități – dermato-venerologie, urologie, obstetrică-ginecologie, planificare familială, pe baza unor fișe de raportare lunară. De asemenea se va monitoriza activitatea unui număr de cabinete de medicină de familie din mediul urban și rural eșantionate ca reprezentative atât din punct de vedere populațional cât și al etniei, mediului de proveniență și geografic la nivel județean.

2. Stabilirea rolului și locului educației pentru sănătate în prevenirea, depistarea precoce și tratarea infecțiilor genito-anale cu HPV este subliniată de o serie de autori (5,6). Incidența relativ mare a infecției cu HPV, despre care vorbesc majoritatea autorilor este condiționată indisolubil de lipsa conștientizării riscurilor și a unui comportament sexual expus factorilor de risc (1,7). Determinarea modului în care gradul de informare și educație influențează direct atât conștientizarea riscurilor cauzate de un comportament sexual inadecvat, ca factor de risc în transmiterea și contractarea infecției cu HPV o vom realiza prin aplicarea de chestionare la trei loturi de persoane.

Lotul A1 - studenții anului I medicină (150 de respondenți) pentru determinarea nivelului de informație, a cuantumului de noțiuni deținute de populația cu un nivel mediu de pregătire ce influențează comportamentul sexual.

Lotul A2 – constituit din studenții anului VI medicină (150 de respondenți) la care comportamentul sexual ar trebui să fie influențat de suma de informații legate de toate aspectele infecției cu HPV necesare modelării unui comportament sexual adecvat, cu rol de diminuare a riscurilor transmiterii / contractării infecției cu HPV.

Lotului A3 – constituit din pacienți cu infecții genito-anale cu HPV, se va aplica chestionarul în vederea decelării prezenței factorilor de risc: parteneri sexuali multipli, utilizarea sau nu a metodelor contraceptive (prezervativ), jucării sexuale, etc.

3. Determinarea instrumentelor ce pot fi utilizate eficient în educația pentru sănătate. Chestionarele vor conține întrebări legate și de sursele de informare ale respondenților, gradul de încredere acordat diferitelor surse, atât pentru studenții facultăților de medicină, cât mai ales persoanelor ce prezintă leziuni caracteristice infecției cu HPV.

4. Evaluarea prezenței și a rolului diferitelor tipuri de virus HPV din grupele low-risk și high-risk în leziuni displazice și tumorale cutanate din sfera ano-genitală și a mucoasei genitale, precum și configurarea căilor de transmitere și a factorilor de risc prezenți la pacienții cu aceste leziuni, cunoscut fiind rolul oncogen al unor tipuri de HPV (8,9). Vom constitui trei loturi.

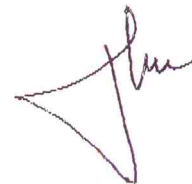


Lotul B1 – paciente ale Cabinetului de Planificare familială Tg. Mureș, unde se derulează programul național de screening pentru cancerul de col, (numărul de paciente este aproximativ 1000/an.) al căror rezultatul la testul Babeș-Papanicolau relevă prezența koilocitelor și respectiv a leziunilor displazice de tip LSIL și HSIL, elemente ce ridică suspiciunea infecției cu HPV. La un lot din aceste se vor selecta randomizat, folosind programe computerizate un număr semnificativ statistic de paciente pentru detectia HPV a 37 de genotipuri de HPV (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, IS39, CP6108) prin RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction) utilizând testul LINEAR ARRAY HPV Genotyping Test (CE-IVD) al firmei Roche a cărui cost este de 60 de euro/ analiză. La aceste paciente se vor aplica de asemenea chestionare privind evaluarea stării de sănătate, antecedentelor personale și ale partenerilor legate de infecția HPV, comportamentului sexual, nivelului de cunoștințe legate de HPV. Se va efectua examenul clinic al pacientelor și ale partenerilor în vederea evidențierii leziunilor determinate de HPV.

Lotul B2 – constituit din pacienți diagnosticați, în servicii de Dermatologie din clinicile universitare din Tg Mureș, Sibiu, Iași și București, cu leziuni cutanate sau mucoase displazice sau maligne din sfera genito-anala. La acești pacienți se va determina prezența și genotipul HPV-ului. Se va face examenul clinic general pentru identificarea altor leziuni specifice HPV-ului, se vor aplica chestionare și se va efectua examenul Babeș-Papanicolau la partenerii pacienților investigați.

Lotul B3 – pacienți proveniți din Clinica de Urologie care prezintă fie leziuni cutanate de cancer de penis, fie leziuni tumorale ale vezicii urinare. Informațiile privind implicațiile HPV în apariția cancerului de vezică sunt puține, iar studiile au deficiențe majore, începând cu numărul de pacienți limitat, nu a existat nici un grup de control și sau numai subtipuri limitate de virusuri HPV au fost investigate. Noi ne propunem să formăm un lot de studiu, format din cazurile nou diagnosticate de tumoră vezicală limitată la mucoasă (10,11). Aproximativ 100 de noi cazuri sunt raportate anual în Clinica de Urologie a Spitalului Clinic Județean Mureș, acești pacienți vor face obiectul unui lot din prezentul studiu la care vom aplica în tocmă metodologia studiului. Fiecare pacient va fi înregistrat într-o bază de date și va primi un număr de identificare. Va completa chestionarul standard, care va conține date demografice, epidemiologice, comportament sexual și antecedente personale sau ale contactilor în raport cu infecția cu HPV. De asemenea se va practica TUR-V (rezecție transuretrala de vezică) în scop curativ, de stadializare histopatologică și se vor preleva probe din tumoră în scopul determinării randomizate a prezenței infecției cu HPV. Randomizarea se va face utilizând programe informatice de randomizare în funcție de numerele de identificare ale pacienților. Astfel din întreg lotul care completează chestionarul vor fi selectați randomizat doar un număr semnificativ statistic de pacienți pentru detectia HPV prin RT-PCR (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction). În total sunt planificați 60 de pacienți din cele 3 loturi, în vederea efectuării testelor de depistare și genotipare a HPV pentru înscrierea în bugetul acordat. De la ceilalți pacienți se vor recolta și depozita în condiții speciale probele prelevate, pentru o examinare ulterioară, în raport cu fondurile ce vor fi obținute.

5. Studiul tuturor aspectelor clinice ale infecției cu HPV în sfera genito-uro-anală, a ponderii diferitelor căi de transmitere a HPV, existența și proporția cazurilor de



rezistență la infecția cu HPV și a factorilor care o pot determina precum și studierea eficienței diferitelor tehnici și produse medicale în terapia leziunilor cutanate din sfera genito-anală se va realiza prin studiul pacienților cu HPV din clinicile universitare de Dermato-venerologie din Tg. Mureș, Sibiu, Iași și București. Acești pacienți vor fi examinați clinic, anamnestic și se vor aplica chestionare privind datele personale, comportamentul sexual, antecedente personale și ale partenerului legate de infecții cu HPV, gradul de informare cu privire la infecția cu HPV și a riscurilor determinate de aceasta, sursele de informații utilizate, etc. Se va acorda o atenție deosebită existenței leziunilor mucoase sau cutanate specifice infecției cu HPV la nivelul întregului organ cutanat și al mucoaselor atât la pacient cât și la partener. Datele vor fi incluse în fișe personale. Partenerelor de sex feminin li se va efectua testul Babeș-Papanicolau, iar în cazul în care acesta va fi pozitiv vor fi introduse în grupul B1.

Datele vor fi prelucrate statistic folosind programul de statistica SPSS.

Pe parcursul întregii cercetări științifice vor fi respectate toate normelor interne și internaționale privind desfășurarea studiilor clinice și anume

- Solicitarea și obținerea acordului Comisiei de Etică a UMF Tg. Mureș
- Redactarea și semnarea de către fiecare participant atât pentru respondenții la chestionare cât și pentru pacienții cu HPV incluși în studiu a unui Consimțământ informat în 2 exemplare
- Calibrarea instrumentelor și aparatelor de determinare a prezenței HPV și a genotipizării cu respectarea întregului protocol
- Deținerea de către directorul de proiect a autorizației de Bune Practici în Studiile Clinice (GCP)

Cercetarea științifică se va desfășura folosind baza materială a UMF Tg. Mureș.

Bibliografie

1. Giurcăneanu C, Bucur Gh – Boli transmise pe cale sexuală, Ed. Celsius, București 2000, pg. 396-432
2. Donders G, Parent D. – HPV Question and answers. Benign genital HPV infections, 2010, ISBN 9789081501996
3. Yarandi F, et al – Colposcopic and histologic findings in women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance, Aust N.Z.J Obstet.Gynecol., 44.6 (2004): 514-516
4. Sadan O, et al – Occurrence of cervical intraepithelial neoplasia in generally healthy women with exophytic vulvar condyloma acuminata, Infect. Dis. Obstet. Gynecol., 13.3 (2005), 141-143
5. Gunasekaran B, et al - Knowledge of human papillomavirus and cervical cancer among young women recruited using a social networking site. Sex Transm Infect. 2013 Jun;89(4):327-9
6. Hernandez ME, et al - HPV knowledge, attitudes, and cultural beliefs among Hispanic men and women living on the Texas-Mexico border., Ethn Health. 2009 Dec;14(6):607-24.



Societății Române de Dermatologie un Proiect de strategie națională de prevenție, depistare precoce și tratament al a infecțiilor genitale cu HPV și ca o componentă importantă a unei strategii naționale de prevenire a formelor de tumori maligne aflate în asociere directă cu tipurile oncogene de HPV.

		Numar
1	Articole ISI (publicare in extenso)	1
2	Articole Revista Societății Române de Dermatovenerologie (publicare in extenso)	2
3	Congres EADV (participare cu rezumat)	1
4	Conferințe națională SRD (participare cu rezumat)	2
5	Proiect de Strategie națională de prevenție, depistare precoce și tratament al a infecțiilor genitale cu HPV ca o componentă importantă a unei strategii naționale de prevenire a formelor de cancer în asociere directă cu tipurile oncogene de HPV	1

5. Justificarea bugetului solicitat

Bugetul alocat acestui proiect va fi destinat exclusiv achiziționării reactivilor și consumabilelor necesare depistării infecției cu HPV, respectiv genotipării.

În măsura posibilităților și necesarului sumele suplimentare vor fi asigurate de directorul de proiect prin atragerea de sponsorizări respectiv donații.

Nu vor fi alocate resurse financiare pentru diseminarea rezultatelor, pentru salarii și mobilități.

Suma destinată proiectului se va aloca în procent de 90%, respectiv echivalentul în lei a 3600 de euro, pentru identificarea și genotiparea HPV din leziuni cutanate și mucoase specifice infecției cu HPV precum și leziuni displazice și tumorale cu localizare în zona ano-genitală, iar 10% va fi destinată redactării și multiplicării chestionarelor ce vor fi aplicate loturilor de studiu.

Achizitie	Justificare	Pret estimativ (in lei)
Teste HPV	Depistare si identificarea serotip HPV	3600 euro (echivalent în lei) (Pret per analiza 60 euro)
Multiplicare chestionare		400 euro (echivalent în lei)
Mobilitati	Manifestare stiintifica	Buget
Participare la Congresul Academiei Europene de Dermatologie (lucrare în rezumat) Congresul Societății Române de Dermatologie (lucrare în rezumat)		0 (costurile vor fi suportate de echipei de cercetare)

6. Mentiiuni speciale

În cazul în care proiectul de cercetare va fi declarat câștigător și va fi finanțat de către Societatea Română de Dermatologie el se va derula prin Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu Mureș în urma semnării contractelor de finanțare cu susnumita instituție. Costurile suplimentare derulării proiectului revin exclusiv în sarcina directorului de proiect.

Tg. Mureș, 15.01.2014

Director proiect
Conf. univ. Dr. Silviu Horia Morariu

DR. SILVIU MORARIU
medic primar
cod 640288

DR. SILVIU MORARIU
medic primar
cod 640288

