

INFECȚIA CU HUMAN PAPILLOMA VIRUS

THE HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION

CLAUDIA MEHEDIŢU*, MIHAELA PLOTOGEA*, MARINA ANTONOVICI*, CEZARIN TODEA**

Rezumat

Papilomavirusurile cuprind o varietate de virusuri, peste 100 tulpini cunoscute, cu tropism pentru tegumente și mucoase. Alături de leziunile benigne pe care le poate determina, o serie de tulpini sunt incriminate în apariția cancerului de col uterin. Tratamentul infecției HPV cuprinde o varietate de metode distructive sau medicamentoase; la tineri virusul poate deveni nedetectabil în aproximativ 24 de luni de la infecție. În ultimii ani s-a încercat pe scară largă vaccinarea tinerilor împotriva HPV cu scopul de a reduce riscul de apariție a neoplaziei cervicale, oro-faringiale, a neoplazimelor vaginale sau anale precum și a leziunilor benigne genitale sau tegumentare.

Cuvinte cheie: HPV, veruci, cancer col uterin, tratament HPV, vaccin HPV.

Intrat în redacție: 5.11.2013

Acceptat: 9.11.2013

Summary

Papillomaviruses comprise a large variety of viruses, over 100 known strains, with tropism for teguments and mucous membranes. Besides the benign lesions that they may cause, some strains are considered responsible for the occurrence of cervical cancer. The treatment of the HPV infection includes a variety of destructive or pharmaceutical treatments; in young patients the virus may become undetectable within 24 months from the infection. Recently scientists have tried to vaccinate on a large scale the young generation against the HPV in order to reduce the risk of cervical, oropharyngeal, vaginal or anal neoplasias and also that of genital or tegumentary benign lesions.

Key words: HPV, verrucae, cervical cancer, HPV treatment, HPV vaccine.

Received: 5.11.2013

Accepted: 9.11.2013

Human Papilloma Virus (HPV) este un virus din familia papilomavirusurilor care afectează omul, având tropism pentru tegumente și mucoase (gât, gură, picioare, degete, unghii, anus și col uterin)^[1]. Au fost descoperite până în prezent peste 100 de tipuri de HPV, 40 dintre acestea putând afecta zona genitală. Majoritatea tipurilor cunoscute de HPV nu determină niciun simptom la om. Cu toate acestea, unele tipuri pot provoca veruci (negi), în timp ce un număr mic

The human Papillomavirus (HPV) is a virus of the papillomaviruses family which affects the human body and has a tropism for teguments and mucous membranes (throat, mouth, legs, fingers, nails, anus and uterine cervix)^[1]. So far scientists have discovered over 100 types of HPV, out of which 40 may affect the genital region. The majority of all these types cause no symptoms in the human host. Nonetheless, some types may cause verrucae (warts) while a small number may

* Spitalul Clinic Nicolae Malaxa.
The Nicolae Malaxa Clinical Hospital.

** U.M.F. Cluj-Napoca.
U.M.F. Cluj-Napoca.

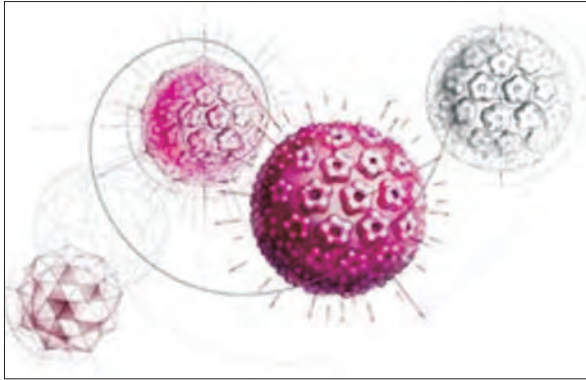


Fig 1. Structura HPV
Fig 1. Structure of HPV

poate crește riscul de dezvoltare a mai multor tipuri de cancer, precum cancerul colului uterin, penisului, vaginului, anusului sau orofaringelui (partea orală a faringelui)^[2]. Conform unor studii recente, infecția cu HPV poate crește și riscul de boli cardiovasculare.

Tulpinile de HPV 16 și 18 sunt tulpinile cu risc oncogen crescut, recunoscute a provoca aproape toate cazurile de cancer de col uterin, ele crescând de asemenea și riscul de a dezvolta cancer orofaringian^[3]. Potrivit unui studiu publicat în JAMA, în ianuarie 2012, bărbații sunt mai susceptibili decât femeile la infecții orale cu HPV.

Infecția genitală cu HPV este cea mai frecventă ITS (infecție cu transmitere sexuală), conform statisticilor CDC (Centrul pentru Controlul și Prevenirea Maladiilor) din Statele Unite ale Americii, întrucât cele peste 40 de tipuri care pot infecta zonele genitale afectează atât bărbații cât și femeile, putând infecta și orofaringele^[3,4].

Majoritatea persoanelor infectate cu HPV nu conștientizează acest lucru, întrucât nu au semne sau simptome. Mare parte a infecțiilor cu HPV la femeile tinere sunt temporare. În majoritatea cazurilor infectate, femeile tinere nu rămân infectate pentru mult timp și astfel nu există nicio consecință pe termen lung^[5]. Conform CDC peste 70% dintre femeile tinere înlătură infecția în termen de 12 luni, iar procentul crește la 90% dacă se consideră o perioadă de 24 de luni. Cu toate acestea, în 5-10% din cazuri, infecția persistă.

Infecția cu HPV persistentă pe termen lung crește riscul de a dezvolta leziuni precanceroase

increase the risk to develop several types of cancers such as cervical cancer, cancer of the penis, vagina, anus or oropharynx (the oral part of the pharynx)^[2]. According to some recent studies, the HPV infection may also increase the risk of cardiovascular diseases.

Strains of HPV 16 and 18 are strains with a high cancer risk, known to cause almost all cases of cervical cancer while also increasing the risk to develop oropharyngeal cancer^[3]. According to a study published in JAMA in January 2012, men are more susceptible to oral HPV infections than women.

According to the CDC (The Center for Disease Control and Prevention) statistics from the United States of America, the genital HPV infection is the most frequent STI (sexually transmitted infection); this is because those over 40 types which may infect the genital region affect both men and women and they may also infect the oropharynx^[3,4].

Most people infected with HPV are not aware of this because they seldom show any symptoms or signs. Most of the HPV infections in women are temporary. In the large majority of infected cases, young women do not stay infected for long and therefore there is no long term consequence^[5]. According to CDC, over 70% of the young women get rid of the infection within 12 months and the percentage goes up to 90% if we consider a 24 months period. Nevertheless, in 5-10% of the cases the infection persists.

A long-lasting HPV infection increases the risk to develop pre-cancerous lesions of the cervix which finally, within five to ten years, may develop into cervical cancer^[6]. In this period, progresses may be treated or turned into pre-cancerous lesions. In some cases the treatment may lead to loss of fertility. However, cancer may be prevented.

Signs and symptoms of the HPV infection

In most cases, HPV infection shows no visible signs or symptoms^[1]. As previously mentioned, in 90% of the cases the body's immune system destroys HPV within 24 months. It is impossible to determine which one of the infected people will develop health problems, including cancer. Certain types of HPV may cause genital verrucae both in men and in women. In a small percentage

ale colului uterin care în cele din urmă, într-un interval de cinci până la zece ani, pot evolua către cancer de col uterin^[6]. În această perioadă, progresele pot fi tratate sau convertite în leziuni pre-canceroase. În unele cazuri, tratamentul poate duce la pierderea fertilității. Cu toate acestea, cancerul poate fi prevenit.

Semnele și simptomele de infecție cu HPV

În majoritatea cazurilor, infecția cu HPV nu dă semne sau simptome vizibile^[1]. Așa cum am menționat anterior, în 90% din cazuri, sistemul imunitar al organismului distruge HPV în termen de 24 de luni. Este imposibil de determinat care dintre persoanele infectate urmează să dezvolte probleme de sănătate, inclusiv cancer. Anumite tipuri de HPV pot determina veruci genitale atât la bărbați cât și la femei. Într-un procent mic de cazuri, pacienții pot dezvolta veruci la nivelul căilor respiratorii superioare (papilomatoza respiratorie recurentă)^[3].

Unele tipuri de HPV pot modifica structura celulelor din organism, acestea putând în cele din urmă să devină canceroase, ducând la cancer de col uterin, printre altele. Tipurile de HPV care cauzează veruci genitale sunt diferite de cele cauzatoare de cancer^[5]. Există cel puțin 120 de tipuri de HPV. Tipurile 16, 18, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, și 82 pot cauza cancer - sunt cancerigene și cu transmitere sexuală^[7]; ele pot duce în cele din urmă la dezvoltarea:

- Neoplaziei cervicale intraepiteliale (CIN) - cancer de col uterin^[8]
- Neoplazie intraepitelială peniană (PIN) - cancer de penis. Jumătate din toate tumorile de penis, inclusiv cele maligne, sunt legate de formele cele mai obișnuite de HPV cu transmitere sexuală.
- Neoplazie intraepitelială anală (AIN) - cancer anal

Tipuri de virus HPV și semnele și simptomele sau bolile cu care se asociază:

2, 7 - verucile comune care afectează, în general, degetele, mâinile și zonele din jurul unghiilor. În majoritatea cazurilor singura lor problemă este aspectul lor. Cu toate acestea, ele pot sângera uneori; unii pacienți pot prezenta dureri, dar acest lucru este neobișnuit.

of cases, patients may develop verrucae on the higher respiratory tract (recurrent respiratory papillomatosis)^[3].

Some types of HPV may change the structure of the body cells which may finally become cancerous and lead to cervical cancer, among others. The types of HPV which cause genital verrucae are different from those which cause cancer^[5]. There are at least 120 types of HPV. Types 16, 18, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, and 82 may cause cancer - they are carcinogenic and sexually transmitted^[7]; they may lead to the development of:

- Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) - cervical cancer^[8]
- Penile intraepithelial neoplasia (PIN) - penis cancer. Half of all penis tumors, including the malign ones, are linked to the most common sexually transmitted HPV types.
- Anal intraepithelial neoplasia (AIN) - anal cancer

Types of HPV virus and signs and symptoms or diseases they are associated with:

2, 7 - common verrucae which affect in general fingers, hands and areas around the nails. In most cases their only problem is the aspect. Nevertheless, they may bleed sometimes; some patients may show pains but this is uncommon.

1, 2, 4, 63 - plantar warts. Small lesions on the soles of the feet; usually they look like a cauliflower, with very small (petechial) haemorrhages under the skin. When scratched, they may bleed. Patients may experience pain when walking or in case of prolonged orthostatism. They may look similar to corns or calluses.

3, 8, 10 - flat warts. Most of the times they look like flat lesions, more pigmented than the skin around them. They may surface on the knees, elbows, joints, hands, neck or face and they usually affect young adults, teenagers and small babies.

6, 11, 42, 44 and others - anogenitalverrucae, frequently shaped like a cauliflower. In women they usually surface on the vulva, but they may also be found in the vagina, on the cervix and close to the anus. In men, they may appear on the penis, around the anus and on the scrotum. They are rarely painful and usually do not cause any discomfort.



Fig 2. Veruci comune
Fig 2. Common verrucae



Fig 3. Veruci comune
Fig 3. Common verrucae



Fig 4. Condilomatoza vulvu-perineală
Fig 4. Vulvoperinealcondilomatosis



Fig 5. Condilomatoza vulvu-perineală
Fig 5. Vulvoperinealcondilomatosis

1, 2, 4, 63 - negii plantari. Mici leziuni care apar pe tălpile picioarelor; arată de obicei ca o conopidă, cu hemoragii foarte mici (petesii), sub piele. Când sunt zgâriate ele pot sângera. Pacienții pot prezenta durere la mersul pe jos sau ortostatism prelungit. Ele pot fi similare bățăturilor sau calusurilor.

3, 8, 10 - negi plăți. De cele mai multe ori se manifestă prin leziuni plate, care sunt mai pigmentate decât pielea din jurul lor. Ele pot apărea pe genunchi, coate, încheieturi, mâini, gât sau față afectând de obicei adulții tineri, adolescenții și copiii mici.

6, 11, 42, 44 și altele - veruci anogenitale, frecvent conopidiforme. La femei apar, de obicei, pe vulvă, dar pot fi, de asemenea, găsite și în vagin, pe colul uterin și aproape de anus. La bărbați, ele pot apărea pe penis, în jurul anusului, și pe scrot. Acestea sunt rareori dureroase și de obicei nu cauzează disconfort.

6, 16, 18, 31, 53, 58 - leziuni anale.

6, 16, 18, 31, 53, 58 - anal lesions

Genital cancer is determined by those HVP strains which are known as having a high cancer risk^[2,8], i.e.:

- 16, 18, 31, 45 - The highest risk

- 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59 - average or high risk

- 26, 53, 66, 68, 73, 82 - probably high risk

In the early stages of the cervical cancer the signs and symptoms are extremely rare. The screening is performed through gynaecological examination^[9,10] plus the Babes - Papanicolau cytological test^[6] at regular intervals; the test may detect pre-cancerous changes which occur on the cervix and which may develop into cancer.

There are over 15 types which determine the epidermodysplasiaverruciformis:

-13, 32 - focal epithelial hyperplasia (oral)^[13]

-6, 7, 11, 16, 32 - oral papillomas

Cancerurile genitale sunt determinate de tulpinile HVP recunoscute cu risc oncogen crescut^[2,8], astfel:

- 16, 18, 31, 45 - Cel mai mare risc
- 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59 - risc mediu sau mare
- 26, 53, 66, 68, 73, 82 - Probabil grad ridicat de risc

În stadiile incipiente ale cancerului de col uterin extrem de rar apar semne și simptome. Screening-ul este realizat prin examinarea ginecologică^[9,10] completat cu testul citologic Babeș – Papanicolau^[6] la intervale regulate de timp, acesta putând detecta modificările precanceroase care apar la nivelul colului uterin, modificări care pot progresa spre cancer.

Peste 15 tipuri determină epidermodisplazia veruciformă:

- 13, 32 - hiperplazie epitelialafocală (oral)^[13]
- 6, 7, 11, 16, 32 - papiloame orale
- 16 - cancer oro-faringian
- 6,11 - papilomatoză laringiană

Cauzele infecției HPV

Virusul HPV, de obicei, intră în corpul uman prin soluții de continuitate la nivelul epidermului și mucoaselor (incizii, abraziuni). Principalul mod de transmitere este prin contact direct.

Transmiterea HPV^[5,7,11] genital se produce prin contact sexual (vaginal, oral și anal). Sexul oral poate duce la infectarea regiunilor orofaringiene și căilor respiratorii superioare.

Transmiterea verticală de la mamă la făt a HPV-ului în timpul nașterii este posibilă, dar acest lucru este rar. Atunci când aceasta se produce, sunt afectate sistemul respirator superior sau organele genitale ale nou-născuților.

Schimbul de obiecte contaminate este un mod mult mai puțin întâlnit de transmitere a HPV de la o persoană la alta. Contactul deget – sfera genitală este o cale de transmitere posibilă, dar nu una majoră.

Factorii de risc în infecția HPV

Comportamentul sexual^[1,8] – este cel mai important factor de risc; probabilitatea de a intra în contact cu HPV și în consecință de a se infecta crește direct proporțional cu numărul de



Fig 6. CIN III

Fig 6. CIN III

- 16 - oropharyngeal cancer
- 6,11 - laryngeal papillomatosis

Causes of the HPV infection

The HPV virus usually enters the human body through continuity solutions at the level of the epidermis and of the mucous membranes (incisions, abrasions). The main method of transmission is through direct contact.

The genital transmission of HPV^[5,7,11] happens during sexual intercourse (vaginal, anal and oral). Oral sex may lead to the infection of the oropharyngeal regions and of the higher respiratory tract.

The vertical transmission of HPV from mother to foetus during birth is possible, but rare. When it does occur, the higher respiratory tract or the genitalia of the new-born are affected.

The exchange of contaminated objects is a less common way of transmitting HPV from one person to the other. The contact of the finger with the genital region is a possible way of transmission, but not a major one.

Risk factors in the HPV infection

Sexual behaviour^[1,8] – is the most important risk factor; the probability to get into contact with HPV and in consequence to get an infection is directly linked to the number of sexual partners. The intimate contact with a partner who has had sexual relations with several people also increases the risk.

The young population ^[1,12] - children and teenagers are more susceptible to common

parteneri sexuali. Contactul intim cu un partener care a avut relații sexuale cu mai multe persoane crește, de asemenea, riscul.

Vârsta tânără^[1,12] - copiii și adolescenții sunt mai susceptibili la veruci comune. Deși negii plantari pot afecta adulții, ei sunt mai frecvenți la copii. Adolescenții și adulții tineri au mai multe șanse de a dezvolta veruci genitale.

Compromiterea sistemului imunitar - oamenii cu sistem imunitar incompetent au o șansă mai mare de a se infecta cu HPV. Exemple sunt pacienții care sunt HIV-pozitivi, pacienții care au suferit transplant de organe și se află în tratament medicamentos imunosupresor, cei care au primit chimioterapie sau cei cu diabet zaharat care nu-și controlează boala în mod corespunzător^[1,5].

Leziunile tegumentare - în cazul în care pielea prezintă soluții de continuitate, șansele de contactare a unei infecții HPV sunt crescute. Persoanele care obișnuiesc să își roadă unghiile au de asemenea un risc crescut de a dezvolta negi periunghiali.

Diagnosticarea infecției cu HPV

Diagnosticul^[6,9,10] poate fi pus cu ușurință prin vizualizarea directă a leziunilor din sfera genitală^[14]. În cazul în care acestea nu sunt vizibile, se pot folosi următoarele teste de diagnostic:

- Test Babeș - Papanicolau - un eșantion de celule de la nivelul colului uterin (endo și exocol) și vaginului sunt colectate și trimise la laborator. Acest test poate determina modificările celulare, o structură anormală sugerând existența unui risc mai mare de a dezvolta cancer.
- Testul ADN^[15] este folosit în vederea detecției tulpinilor cu risc crescut pentru neoplazmele genitale. Sunt recoltate celule de la nivelul cervixului vaginal cu periute abrazive și trimise în vederea analizei în laborator. Un studiu a emis ipoteza conform căreia testarea ADN HPV este recomandată femeilor cu vârsta peste 30 de ani.
- Testul cu soluție de acid acetic se realizează aplicând acid acetic în zona genitală. Dacă infecția cu HPV este prezentă, zonele infectate se colorează în alb (epitelium acetoalb). Unele leziuni plate sunt dificil de detectat. Acest test

verrucae. Although the plantar warts may also affect the adults, they are more frequent among children. Teenagers and young adults are more likely to develop genital verrucae.

The breakdown of the immune system - people with an incompetent immune system are more likely to get an HPV infection - for instance HIV positive patients, patients who have suffered an organ transplant and are under immunosuppressive medical treatment, those who have received chemotherapy or those with diabetes who do not monitor their illness accordingly^[1,5].

Tegumentary lesions - if the skin shows solutions of continuity, the chances to contract an HPV infection are high. People who bite their nails also run a high risk of developing periungual warts.

Diagnosing the HPV infection

The diagnosis^[6,9,10] may be established very easily through a direct visual inspection of the genital lesions^[14]. If they are not visible, the following diagnosis tests may be used:

- The Pap smear - a sample of cervical and vaginal cells (endo and exo-cervical) are collected and sent to the lab. This test may determine any cellular change - an abnormal structure suggests a higher risk of developing cancer.
- The DNA test^[15] is used to detect high risk strains for genital neoplasms. They use abrasive brushes to collect cervical cells and send them to the lab for analysis. A study issued the theory that DNA HPV testing is recommended to women over 30.
- The acetic solution test is performed by applying acetic acid to the genital region. If there is an HPV infection, the infected areas are coloured in white (acetowhite epithelium). Some flat lesions are difficult to detect. This test comes to help doctors establish a diagnosis.

Therapeutic options in the HPV infection

When it comes to the treatment of HPV, there is no specific radical treatment. Nevertheless, in most of the cases the infection withdraws by

vine în ajutorul stabilirii diagnosticului de către doctor.

Opțiuni terapeutice în infecția HPV

În ceea ce privește tratarea HPV-ului, nu există tratament radical specific. Cu toate acestea, în cele mai multe din cazuri infecția se remite de la sine. Unii specialiști consideră totuși că eliminarea de către sistemul imun nu se face în totalitate, ci doar rămâne nedetectabil. Este dificil de apreciat dacă în aceste cazuri individul este în continuare infecțios sau nu.

Opțiunile terapeutice sunt următoarele^[16]:

A. Metode chimice: topice și injectabile

Metode distructive^[17]:

PODOFILINA, introdusă în 1924, complex ce conține podofilotoxină, alfa și beta peltatum ce inhibă mitozele și duce la necroză și edem celular. Se utilizează ca pudră uscată sau soluție cu ulei mineral, parafină lichidă și este contraindicată în sarcină. Are potențial oncogen și în consecință nu se administrează prelungit.

PODOFILOTOXINA, soluție 0,5% sau gel purificat de podofilină; nu trebuie spălată după aplicații și nu cauzează toxicitate sistemică.

5FLUOROURACIL, antimetabolit, concentrație 5%, contraindicat la femeile însărcinate, are acțiune foarte bună pe leziunile înalt keratinizate.

ACID TRICHLORACETIC, acțiune desicantă și coagulantă instantanee, mai ales pe condiloamele mici, putând fi utilizat până la o concentrație de 50%.

ACIDUL SALICILIC – unele preparate elimină treptat verucile, strat cu strat. El se eliberează fără prescripție medicală, dar indicația se limitează în cazul verucilor genitale deoarece pot fi iritant.

B. Metode fizice:

1. Electrocoagulare – sub anestezie locală sau generală; se poate utiliza în sarcină; risc de infecție și hemoragie, dezvoltă cicatrici vicioase și posibile stenoze anale.
2. Laser CO₂ –defocalizat, permite un baleiaj perilezional, vaporizant leziunile și ducând la o cicatrizare rapidă net superioară electrocoagulării.

itself. However, some specialists believe that the immune system does not eliminate the disease entirely, but just keeps it undetectable. It is difficult to assess whether in these cases the individual remains infectious or not.

The therapeutic options are the following^[16]:

A. Chemical methods: topic and injectable

Destructive methods^[17]:

PODOPHYLIN, placed on the market in 1924 - it is a complex which contains podophylotoxin, alpha and beta peltatum which inhibits mitoses and leads to necrosis and cellular edema. It is used as a dry powder or mineral oil, liquid paraffin solution and it is not recommended in pregnancies. It has cancer potential and therefore it is not administered for long periods.

PODOPHYLLOTOXIN, 0,5% solution or purified podophyllin gel; it does not have to be washed after application and it does not cause systemic toxicity.

5-FLUOROURACIL, antimetabolite, 5% concentration, not recommended to pregnant women, it works very well on highly keratinised lesions.

TRICHLOROACETIC ACID, instant desiccant and coagulant action, especially on the small condylomas; it may be used up to a concentration of 50%.

SALICYLIC ACID – some products eliminate the verrucae gradually, layer by layer. It is sold without medical prescription, but the recommendation is limited in the case of genital verrucae, as it may be irritating.

B. Physical methods:

1. Electrocoagulation - under local or general anaesthesia; it may be used during pregnancy; risk of infection and haemorrhage, it develops vicious scars and possible anal stenosis.
2. CO₂ laser - defocalised, it allows for a perilesional sweeping which vaporises the lesions and leads to rapid healing, much better than electrocoagulation.
3. Cryotherapy - it requires no anaesthesia, it may be used in pregnancy; it may be repeated; application 30-50 seconds with regression of the condylomas in 1-2 weeks; efficient for small, multiple lesions, especially for internal verrucae (meatus).

3. Crioterapia – nu necesită anestezie, se poate utiliza în sarcină; se poate repeta; aplicare 30-50 secunde cu regresia condiloamelor în 1-2 săptămâni; este eficace când leziunile sunt mici și multiple, mai ales pe verucile interne (meat).

C. Imunoterapia:

1. Interferonul – antiviral, imunomodulator, antiproliferativ, injectat direct intralezional.
2. Imiquimod (Aldara)^[18] – imunomodulator, modifică răspunsul imun prin aplicare locală eliberând citokine de către mononucleare și limfocite: IFN gama, TNF, IL. Nu are acțiune directă antivirală, nu se aplică perianal, uretral, vaginal, cervical, rectal și nu se cunoasc efectele aplicării în sarcină. Se prezintă sub formă de cremă 5%.

Profilaxia HPV

Prevenirea verucilor comune este dificil de realizat. Verucile plantare pot fi evitate prin menținerea extremităților inferioare într-un mediu curat și uscat. Se recomandă purtarea șosetelor curate și evitarea mersului în picioarele goale în jurul piscinelor sau vestiarelor sportive publice.

Verucile genitale recunosc că factori de risc infidelitatea în cuplu, parteneri sexuali multipli precum și contactul sexual neprotejat (cu metode de barieră). Folosirea prezervativului reduce riscul de infecție, dar nu oferă protecție completă. Abținerea totală de la orice contact genital și monogamia reciprocă pe durata întregii vieți reprezintă singurele metode eficiente de prevenire a infecției HPV. Riscul de infecție este redus la bărbații circumscși.

Vaccinarea HPV

În Statele Unite comitetele superioare recomandă vaccinarea de rutină^[19] a tinerilor, de sex masculin și feminin, începând cu vârsta de 11-12 ani. În cazul în care o persoană nu a fost complet vaccinată la vârsta indicată, se recomandă vaccinarea femeilor cu vârsta sub 26 de ani și a bărbaților sub 21 de ani.

Experții consideră că vaccinarea HPV este mai eficientă dacă este administrată înainte de începerea vieții sexuale. Academia Americană de

C. Immunotherapy:

1. Interferon – antiviral, imunomodulator, antiproliferativ, injectat direct pe leziune
2. Imiquimod (Aldara)^[18] – imunomodulator, it changes the immune response through local application, releasing cytokines from mononuclears and lymphocytes: IFN gama, TNF, IL. It has no direct antiviral action, it cannot be applied in the perianal, urethral, vaginal, cervical or rectal area and the effects of using it during pregnancy are unknown. It is marketed as 5% cream.

HPV Prophylaxis

The prevention of common verrucae is difficult to achieve. Plantar verrucae may be avoided by maintaining the lower extremities in a clean, dry environment. It is recommended to wear clean socks and avoid walking barefoot around pools or public sport lockers.

The risk factors for genital verrucae are couple infidelity, multiple sexual partners and unprotected sexual intercourses (with barrier methods). The use of condoms lowers the infection risk but does not provide full protection. Total abstinence from any genital contact and mutual life monogamy are the only efficient methods to prevent the HPV infection. The risk of infection is low in the case of circumcised men.

HPV vaccination

In the US, the higher committees recommend the routine vaccination^[19] of young females and males starting with the age of 11-12. If an individual was not entirely vaccinated at the indicated age, it is recommended to vaccinate women under 26 and men under 21.

Experts believe that HPV vaccination is more efficient if done before starting one's sexual life. In February 2012 the American Paediatric Academy argued that boys should be vaccine against HPV as a routine^[20].

In the UK there is a national programme for the routine vaccination of girls aged between 12 and 13. In 2008 a three years program was launched which provided vaccines for girls between 14 and 17. The vaccine was administered

Pediatrie, în februarie 2012, susținea că băieții ar trebui, vaccinați de rutină împotriva HPV^[20].

În UK există un program național de vaccinare de rutină a fetelor cu vârsta de 12-13 ani. În 2008 a fost demarat un program de 3 ani prin care se oferea vaccinare fetelor cu vârsta între 14-17 ani. Vaccinarea a fost efectuată în timpul gimnaziului și consta în administrarea a trei doze de vaccin într-o perioadă de 6 luni.

În România de asemenea s-a încercat în 2009 introducerea unui program național de vaccinare a fetelor de 9 ani, campanie eșuată din păcate prin neacceptarea părinților datorită vârstei fragede.

Pe piață există în acest moment **2 tipuri de vaccinuri HPV:**

- **Gardasil (Silgard)** – conceput pentru a proteja împotriva tulpinilor 6,11, 16 și 18. Tipurile 6 și 11 sunt incriminate în apariția a aproximativ 90% dintre verucile genitale.
- **Cervarix** – conceput pentru a proteja împotriva tulpinilor 16 și 18, deoarece fac parte din etiologia a aproximativ 70% dintre cancerle cervicale. În urma studiilor clinice realizate pe cohorte întinse s-au constatat de asemenea reacții încrucișate cu tulpinile HPV 45 și 31, oferind protecție și pe aceste tulpini. Cervarix conține de asemenea un adjuvant care stimulează răspunsul sistemului imun pentru o perioadă îndelungată. Cervarix de asemenea oferă o protecție eficientă împotriva cancerului anal.

De reținut că vaccinare nu este eficientă împotriva tulpinilor HPV deja existente. Cu toate acestea se recomandă vaccinare persoanelor HPV pozitive în vederea protecției în cazul infecției cu alte tulpini.

Cu toate că Gardasil (Silgard) este vaccinul de elecție în SUA, iar Cervarix în UK, începând cu septembrie 2012 Gardasil a devenit vaccinul cel mai folosit deoarece oferă protecție adițională și împotriva verucilor genitale^[20,21].

La nivel global cancerul de col uterin este al doilea ca frecvență în cancerle feminine^[22,23], după cancerul de sân și pe locul trei ca mortalitate. În 2008 s-a estimat că 473 000 de femei au dezvoltat neoplasm de col uterin, iar 253 500 au decedat în urma bolii. Dacă fiecare femeie ar fi fost vaccinată împotriva virusului HPV, sute de femei ar fi putut fi salvate anual.

in secondary school and it consisted of three doses in a 6 months period.

In 2009 Romania also tried to launch a national vaccination programme for 9-year-old girls ; unfortunately this campaign failed because the parents refused vaccination at such a young age.

At this moment on the market there are **2 types of HPV vaccines:**

- **Gardasil (Silgard)** – designed to provide protection against strains 6, 11, 16 and 18. Types 6 and 11 are considered responsible for causing approximately 90% of the genital verrucae.
- **Cervarix** – designed to provide protection against strains 16 and 18, because they are part of the etiology of about 70% of cervical cancers. Following the clinical studies done on large cohorts, scientists also discovered crossed reactions with HPV strains 45 and 31, meaning that it also protects against these strains. Cervarix also contains an adjuvant which stimulates the long-term response of the immune system. It also provides efficient protection against anal cancer.

It is to be noted that vaccination is not efficient against already existing HPV strains. Nevertheless, it is recommended to vaccinate HPV positive individuals, in order to protect them from infections with other strains.

Although Gardasil(Silgard) is the vaccine of choice in the States and Cervarix in the UK, as of September 2012 Gardasil became the most widely used vaccine, because it also provides additional protection against genital verrucae^[20,21].

On a global level, cervical cancer is the second most frequent female cancer^[22,23], after breast cancer and in terms of mortality it is the third. In 2008 it was estimated that 473 000 women developed cervical neoplasm and 253 500 died because of this illness. If each woman had been vaccinated against the HPV virus, hundreds of women could have been save each year.

Bibliografie/Bibliography

1. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecologic Oncology* 2010; 117(2 Suppl):S5–10.
2. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370(9590):890–907.
3. Jayaprakash V, Reid M, Hatton E, et al. Human papillomavirus types 16 and 18 in epithelial dysplasia of oral cavity and oropharynx: a meta-analysis, 1985–2010. *Oral Oncology* 2011; 47(11):1048–1054
4. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29(32):4294–4301.
5. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29(32):4294–4301.
6. Hariri S, Unger ER, Sternberg M, et al. Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2006. *Journal of Infectious Diseases* 2011; 204(4):566–573.
7. Moyer VA, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Cervical Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine* 2012; 156(12):880–91
8. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncology* 2011;12(7):663–672.
9. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007;370(9590):890–907.
10. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Colposcopy: Colposcopic Appearance of High-Grade Lesions. . Hagerstown, MD: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Retrieved January 4, 2012.
11. Division of STD Prevention (1999).). Prevention of genital HPV infection and sequelae: report of an external consultants' meeting. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved January 4, 2012.
12. Watson M, Saraiya M, Ahmed F, et al. Using population-based cancer registry data to assess the burden of human papillomavirus-associated cancers in the United States: overview of methods. *Cancer* 2008; 113(10 Suppl):2841–2854
13. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *New England Journal of Medicine* 2006; 354(25):2645–2654
14. Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009–2010. *JAMA* 2012; 307(7):693–703.
15. Chuang TY. Condylomata acuminata (genital warts). An epidemiologic view. *J Am Acad Dermatol.* Feb 1987;16(2 Pt 1):376–84
16. Nuovo GJ. Detection of human papillomavirus DNA in the lower genital tract. *Infect Urol.* 1994;87–93
17. Beutner KR, Wiley DJ, Douglas JM, Tyring SK, Fife K, Trofatter K, et al. Genital warts and their treatment. *Clin Infect Dis.* Jan 1999;28Suppl 1:S37–56
18. Gilson RJ, Ross J, Maw R, Rowen D, Sonnex C, Lacey CJ. A multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled study of cryotherapy versus cryotherapy and podophyllotoxin cream as treatment for external anogenital warts. *Sex Transm Infect.* Dec 2009;85(7):514–9.
19. Wagstaff AJ, Perry CM. Topical imiquimod: a review of its use in the management of anogenital warts, actinic keratoses, basal cell carcinoma and other skin lesions. *Drugs.* 2007;67(15):2187–210
20. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *International Journal of Cancer* 2004; 111(2):278–285.
21. Steinbrook R. The potential of human papillomavirus vaccines. *New England Journal of Medicine* 2006; 354(11):1109–1112.
22. Romanowski B. Long term protection against cervical infection with the human papillomavirus: review of currently available vaccines. *Human Vaccines* 2011; 7(2):161–169
23. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, et al. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2011;103(5):368–383
24. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations on the Use of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Males-Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR* 2011; 60(50):1705–1708. Retrieved December 27, 2011.

Conflict de interes
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Dr. Claudia Mehedintu
Strada Vergului nr 12, Sector 2, București
Tel.: 0722312976
E-mail: claudiamehedintu@yahoo.com

Correspondance address: Dr. Claudia Mehedintu
Strada Vergului nr 12, Sector 2, București
Tel.: 0722312976
E-mail: claudiamehedintu@yahoo.com