

Universitatea „Ovidius” din Constanța
Școala Doctorală de Medicină
Domeniul de doctorat Medicină

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Analiza relației dintre infecția HIV și apariția unor afecțiuni neoplazice

Conducător de doctorat:
Prof. Univ. Dr. Rugină Sorin

Student-doctorand:
Chirilă Sergiu Ioachim

CUPRINS:

Introducere	7
I. Rolul agenților infecțioși în oncogeneză	9
I.1 Introducere	9
I.2 Virusul Epstein-Barr	10
I.2.1 Rolul Virusului Epstein-Barr în apariția cancerului la om	11
I.3 Virusul Hepatic B	12
I.3.1 Rolul VHB în apariția neoplaziilor	16
I.4 Virusul Hepatic C	17
I.4.1 Rolul VHC în apariția neoplaziilor	20
I.5 Virusul herpetic uman tip 8	21
I.5.1 Rolul Virusului Herpetic Uman tip 8 în apariția neoplaziilor	21
I.6 Virusul Papiloma Uman	22
I.6.1 Rolul Virusului papiloma uman în apariția neoplaziilor	23
I.7 Virusul leucemiei umane cu celule T tip 1	24
I.7.1 Rolul virusului leucemiei umane cu celule T tip 1 în apariția neoplaziilor	24
II. Aspecte epidemiologice referitoare la infecția HIV	33
II.1 Descoperirea virusului	33
II.2 Epidemiologia infecției HIV	34
II.3 Epidemia HIV în România	36
II.4 Acoperirea cu tratament antiretroviral	37
III. Infecția cu Virusul Imunodeficienței Umane	43
III.1 Descrierea virusului imunodeficienței umane	43
III.1.1 Morfologie	43
III.1.2 Genomica HIV	45
III.1.3 Heterogenitatea moleculară a HIV-1	47
III.2 Căi de transmitere	48
III.2.1 Transmiterea prin contact sexual	49
III.2.2 Transmiterea prin sânge și produse de sânge	50
III.2.3 Transmiterea materno-fetală	50
III.3 Ciclul de replicare	50
III.3.1 Intrarea	50
III.3.2 Transcripția inversă	50
III.3.3 Integrarea	51
III.3.4 Transcripția	51
III.3.5 Translația	51
III.3.6 Asamblarea	51
III.3.7 Eliberarea și maturarea	51
III.4 Evoluția infecției HIV	51
III.4.1 Sindromul acut HIV	53
III.4.2 Stadiul asimptomatic	54
III.4.3 Boala simptomatică	55

III.4.4	Clasificarea HIV la adolescenți și adulți	55
IV.	Relația dintre afecțiunile maligne și infecția cu virusul HIV	63
IV.1	Generalități	63
IV.2	Neoplaziile definitorii SIDA	63
IV.2.1	Sarcomul Kaposi	63
IV.2.2	Limfomul non-Hodgkin	64
IV.2.3	Cancerul de col uterin	65
IV.3	Neoplaziile nedefinitorii SIDA	65
IV.3.1	Cancerul anal	65
IV.3.2	Canceralele organelor genitale	66
IV.3.3	Canceralele de piele	66
IV.3.4	Cancerul pulmonar	66
IV.3.5	Cancerul hepatic	66
V.	Material și metodă	70
V.1	Studiul incidenței principalelor tipuri de neoplazii în populația generală	70
V.2	Studiul populației infectate HIV	72
V.2.1	Teste statistice utilizate	74
VI.	Rezultate	77
VI.1	Incidența neoplaziilor în populația generală	77
VI.1.1	Toate formele de neoplazii	77
VI.1.2	Canceralele bronhopulmonare	80
VI.1.3	Neoplaziile cutanate	83
VI.1.4	Cancerul de sân	85
VI.1.5	Cancerul de col uterin	87
VI.1.6	Cancerul de stomac	89
VI.1.7	Cancerul de prostată	91
VI.1.8	Cancerul colorectal	93
VI.1.9	Cancerul hepatic	95
VI.1.10	Cancere de pancreas	98
VI.1.11	Cancere vezica urinară	100
VI.2	Structura lotului de pacienți	103
VI.2.1	Repartiția pe sexe a pacienților	103
VI.2.2	Repartiția în funcție de mediul de proveniență	104
VI.2.3	Analiza lotului în funcție de vârstă	106
VI.2.4	Distribuția în funcție de anul intrării în studiu	113
VI.2.5	Durata participării în studiu	115
VI.2.6	Număr Limfocite CD4	116
VI.2.7	Stadiul clinic al bolii	118
VI.2.8	Stadiul bolii	119
VI.3	Analiza deceselor	120
VI.3.1	Analiza statistică a vârstei la deces	120
VI.3.2	Repartiția pe sexe a pacienților decedați	122
VI.3.3	Repartiția pe medii de proveniență a pacienților decedați	126

VI.3.4	Repartiția pacienților în funcție de numărul limfocitelor CD4	130
VI.3.5	Repartiția pacienților în funcție de stadiul clinic al bolii	134
VI.3.6	Analiza mortalității	135
VI.4	Analiza incidenței neoplaziilor	143
VI.4.1	Distribuția în funcție de vârstă a pacienților cu neoplazii	143
VI.4.2	Distribuția pe sexe a pacienților cu neoplazii	145
VI.4.3	Distribuția pe medii de proveniență a pacienților cu neoplazii	145
VI.4.4	Distribuția în funcție de statusul imunologic	146
VI.4.5	Distribuția pacienților cu neoplazii în funcție de stadiul clinic al bolii	147
VI.4.6	Distribuția pacienților cu neoplazii în funcție de stadiul bolii	147
VI.4.7	Distribuția pacienților cu neoplazii în funcție de supraviețuire	148
VI.4.8	Evaluarea riscului de neoplazie.....	149
VI.4.9	Evaluarea riscului de dezvoltare a unei neoplazii nedefinitorii SIDA.....	167
VI.5	Incidența neoplaziilor la populația infectată HIV.....	170
VI.5.1	Incidența neoplaziilor nedefinitorii SIDA.....	173
VII. Discuții		178
VII.1	Incidența neoplaziilor definitorii SIDA în populația generală	179
VII.2	Caracteristicile pacienților infectați HIV	180
VII.3	Incidența neoplaziilor la populația infectată HIV.....	182
VII.4	Managementul pacienților infectați HIV cu neoplazii.....	184
VII.4.1	Contextul legislativ actual	184
VII.4.2	Propuneri de îmbunătățire a managementului pacienților infectați HIV	185
VIII. Concluzii		197
IX. Bibliografie		200
Lista Figuri		225
Lista Tabele		230

Cuvinte Cheie: HIV, Neoplazie, Incidență

Teza de doctorat cuprinde:

Partea generală alcătuită din patru capitole însumând 62 de pagini
Partea personală alcătuită din patru capitole însumând 129 de pagini
238 de referințe bibliografice
90 de figuri
99 de tabele

Notă: Tabelele și figurile inserate în rezumatul tezei de doctorat păstrează numerotarea originală din teză. Cuprinsul din rezumat este cel regăsit în cadrul tezei de doctorat.

Introducere

Cu o medie de aproximativ 2 milioane decese ca urmare a complicațiilor SIDA la nivel mondial în ultimii 11 ani (conform datelor oficiale furnizate de UNAIDS), infecția cu virusul HIV reprezintă o reală problemă ce afectează întregul glob.

În ultimii 30 de ani, epidemia HIV a devenit una dintre principalele afecțiuni ce preocupă atât comunitatea științifică, precum și întreaga opinie publică. Evoluția tratamentelor și disponibilitatea tot mai mare a acestora a dus la o rată de supraviețuire crescută a pacienților infectați cu virusul imunodeficienței umane. Această îmbunătățire a supraviețuirii în cazul persoanelor infectate are ca efect creșterea nevoii de servicii medicale specifice pentru bolile cronice, servicii adaptate nevoilor speciale ale pacienților imunodeprimați.

Încă de la primele cazuri descrise în literatura de specialitate s-a observat frecvența crescută a anumitor tipuri de neoplazii, acestea fiind recunoscute în literatură ca fiind definitorii SIDA. Odată cu disponibilitatea tratamentelor antiretrovirale înalt active (HAART), incidența și prevalența acestora la pacienții infectați cu virusul imunodeficienței umane au suferit modificări semnificative. În același timp, există o proporție în creștere a afecțiunilor ce aparent nu au legătură cu infecția HIV, precum bolile cardiovasculare, insuficiențe organice cu evoluție lent progresivă și alte afecțiuni cronice. Cercetările recente identifică o creștere a incidenței neoplaziilor nedefinitorii SIDA la pacienții infectați cu HIV.

În lucrarea de față mi-am propus să analizez incidența neoplaziilor, la pacienții aflați în tratament HAART.

Obiectivele secundare ale tezei sunt:

- analiza incidenței diferitelor tipuri de neoplazii la populația din județul Constanța;
- analiza descriptivă a unor indicatori medicali și demografici ai pacienților HIV aflați în tratament;
- identificarea riscului de deces și calcularea indicatorilor de mortalitate la pacienții infectați HIV aflați în tratament;
- analiza unor indicator medicali și demografici ai pacienților infectați HIV care au fost diagnosticați cu neoplazii;
- identificarea unor factori ce influențează apariția neoplaziilor la pacienții infectați HIV;

- realizarea de propuneri în vederea îmbunătățirii cadrului legislativ referitor la monitorizarea și prevenția infecției HIV, în funcție de rezultatele cercetării;
- realizarea de propuneri în vederea îmbunătățirii managementului pacienților infectați HIV, în funcție de rezultatele cercetării.

Prin obiectivele propuse și prin modul de abordare a temei, studiul aduce date noi legate incidența patologiei neoplazice la pacienții infectați cu HIV.

O altă particularitate a studiului, în context internațional, este dată de specificul infecției cu HIV în arealul studiat reprezentat de circulația unui subtip extrem de rar întâlnit la nivel mondial și de tipologia epidemiei. Datele astfel obținute aduc o contribuție importantă la studiul infecției HIV și al asocierii acesteia cu neoplaziile, iar corelarea lor cu datele existente la nivel global oferă o imagine de ansamblu mai bine conturată.

Partea Generală

Partea generală este structurată în patru capitole. În cadrul acestora am sintetizat datele existente legate de rolul pe care virusurile în au în apariția unor afecțiuni neoplazice la om, modul în care a evoluat epidemia cu virusul imunodeficienței umane la nivel mondial și național, aspecte ce țin de particularitățile evoluției infecției cu virusul imunodeficienței umane și aspecte cunoscute legate de rolul pe care virusul îl are în apariția neoplaziilor la om.

Capitolul I – Rolul agenților infecțioși în oncogeneză

Capitolul este structurat în subcapitole ce analizează aspecte ce țin de epidemiologie, structură și rolul pe care unele virusuri îl au în apariția neoplaziilor la om. Virusurile analizate sunt Epstein-Barr, Hepatic B, Hepatic C, Virusul uman herpetic tip 8, Papiloma uman și al leucemiei umane cu celule T tip 1.

Capitolul II – Aspecte epidemiologice referitoare la infecția HIV

În acest capitol am reevaluat date referitoare la primele descrieri ale infecției HIV la nivel mondial și național. Importanța acestei reevaluări este dată de modul în care au fost descoperite primele cazuri de infecție HIV,

respectiv serii de cazuri de neoplazii rare la pacienți adulți, tineri, homosexuali de sex masculin.

În continuare capitolul descrie, prin utilizarea celor mai recente date epidemiologice disponibile, evoluția infecției HIV la nivel mondial și la nivel național. Aceste informații au rolul de a evidenția răspândirea infecției la nivel mondial și național, particularitățile legate de aspectele specifice întâlnite în România, respectiv răspândirea largă a subtipului F1, un subtip rar întâlnit la nivel global și cohorta mare de pacienți cu supraviețuire de lungă durată.

În finalul capitolului am evidențiat rolul major pe care introducerea terapiei antiretrovirale înalt active l-a avut în modificarea evoluției naturale a infecției.

Capitolul III – Infecția cu Virusul Imunodeficienței Umane

Capitolul al treilea are ca principal scop descrierea în detaliu a virusului imunodeficienței umane, a morfologiei, aspectelor genetice, a modului de transmitere și ciclului de replicare. Un capitol aparte este reprezentat de analiza evoluției naturale a infecției și a clasificărilor clinice și imunologice utilizate în practica medicală la ora actuală.

Capitolul IV – Relația dintre afecțiunile maligne și infecția cu virusul HIV

Ultimul capitol al părții generale reprezintă o analiză a aspectelor cunoscute și demonstrate până la momentul actual cu privire la relația dintre afecțiunile neoplazice și prezența infecției cu HIV. Din punct de vedere al neoplaziilor analizate, acestea sunt considerate a fi definatorii, respectiv nedefinatorii SIDA.

Printre neoplaziile definatorii SIDA se numără sarcomul Kaposi, limfomul non-Hodgkin și cancerul de col uterin. Acestea au fost recunoscute încă de la începutul epidemiei ca afecțiuni cu o largă răspândire printre acești pacienți.

Dintre neoplaziile nedefinatorii SIDA am analizat prezența cancerului anal, cancerelor organelor genitale, cancerelor de piele, cancerului pulmonar și cancerului hepatic. În cazul acestora, unele studii au evidențiat existența unei incidențe ce a variat în timp, observându-se creșteri ale acesteia ulterior utilizării terapiei antiretrovirale înalt active și de asemenea, în unele cazuri, o incidență mai crescută la pacienții ce nu urmează tratament specific.

Partea Specială

Aceasta cuprinde patru capitole, respectiv Material și metodă, Rezultate, Discuții și Concluzii.

Material și metodă

Studiul incidenței principalelor tipuri de neoplazii în populația generală

Pentru a studia incidența cancerelor la nivelul județului Constanța am realizat un studiu observațional pentru perioada 2007 – 2014. Sursa informațiilor este Raportul principalilor indicatori de sănătate pentru județul Constanța din perioada 2007-2014.

Indicatorii evaluați în acest capitol sunt următorii:

- Incidența totală - rata de incidență este numărul de cazuri noi ce apar într-o populație, într-o anumită perioadă de timp. În lucrarea mea am raportat incidența la 100.000 de persoane și perioada de timp este de 1 an, dacă nu se specifică într-un alt mod. Astfel, în cadrul textului am utilizat noțiunea de persoane-an în cazul raportării incidențelor în populația generală, respectiv pacienți-an în cazul raportării incidențelor la pacienții infectați HIV. În cazul cancerelor care sunt specifice doar unei anumite părți a populației (respectiv cancere care apar doar la un anumit sex), incidența a fost calculată luând în calcul doar populația aflată la risc. În cazul cancerului de sân am recurs la aproximarea că toate cazurile au fost înregistrate în cazul femeilor. La baza acestei decizii s-au aflat datele din 2013 respectiv 2014, unde nu s-a înregistrat niciun caz de cancer de sân la bărbați și datele din literatura de specialitate care indică o incidență mai mică de 1 caz/100.000 persoane-an. Astfel, excluderea bărbaților din cadrul populației aflate la risc oferă o estimare mai bună și o imagine mai bună asupra riscului de a dezvolta cancer de sân.

- Incidența specifică în mediul urban - Rata de incidență este reprezentată de numărul de cazuri noi la populație într-o anumită perioadă de timp pentru oamenii care trăiesc în zonele urbane.

- Incidența specifică în mediul rural - Rata de incidență este reprezentată de numărul de cazuri noi la populație într-o anumită perioadă de timp, în cadrul unei populații ce trăiește în zonele rurale.

- Incidența specifică pe sexe pentru anii 2013 și 2014 reprezentată de numărul de cazuri noi de neoplazii la populația de sex masculin, respectiv feminin.

Pentru calculul intervalelor de încredere am utilizat metodele statistice specifice pentru distribuții Poisson.

Studiul populației infectate HIV

Pentru a studia incidența cancerelor în populația infectată HIV am realizat un studiu de tip cohortă. Am analizat un lot de 566 pacienți infectați HIV care s-au încadrat în criteriile de includere și de excludere stabilite anterior. Apariția afecțiunilor neoplazice a fost evaluată la intervale regulate de timp.

Informațiile au fost obținute din foile de observație ale Spitalului de Boli Infecțioase Constanța, respectiv Centrului de Excelență din Constanța din cadrul fundației Baylor. Am considerat ca dată de început a studiului anul 2007, perioada de urmărire fiind până în anul 2014. Astfel s-au obținut informații pe o perioadă semnificativă de timp.

Criteriile de includere în studiu sunt reprezentate de:

- Confirmarea infecției HIV;
- Pacientul să urmeze tratament antiretroviral.

Criteriile de excludere sunt:

- Diagnostic de neoplazie în antecedente;
- Lipsa de complianță.

La momentul includerii în studiu au fost consemnate următoarele informații:

- Vârsta;
- Sexul;
- Mediul de proveniență;
- Valori CD4;
- Stadiul clinic și imunologic al bolii/

La evaluările ulterioare s-au urmărit:

- Diagnosticarea cu afecțiuni neoplazice;
- Supraviețuirea.

Pentru analiza incidenței afecțiunilor neoplazice am utilizat rata incidenței, raportând numărul de cazuri noi identificate la unitatea pacienți-an. Această metodă permite o estimare reală, deoarece factorul timp

reprezintă parte integrantă a calcului efectuat și în același timp permite luarea în calcul a tuturor subiecților studiului, pentru fiecare fiind calculată perioada la risc, iar prin suma acestora se obține numărul total de pacienți-an.

Pentru calculul intervalelor de încredere am utilizat metodele statistice specifice pentru distribuții Poisson.

Rezultate

Incidența tuturor formelor de neoplazii

În perioada studiului se observă variații semnificative ale incidenței totale a cancerelor la nivelul județului Constanța. Incidențele cele mai crescute au fost înregistrate în anul 2008, urmat de anul 2014, cu valori de 346,66 cazuri/100.000 persoane-an, respectiv 346,02 cazuri/100.000 persoane-an. Incidența cea mai scăzută s-a observat în anul 2011, având o valoare de 298,79 cazuri/100.000 persoane-an. Analizând figura 12 se observă variația în limite largi a incidenței tuturor formelor de neoplazii.

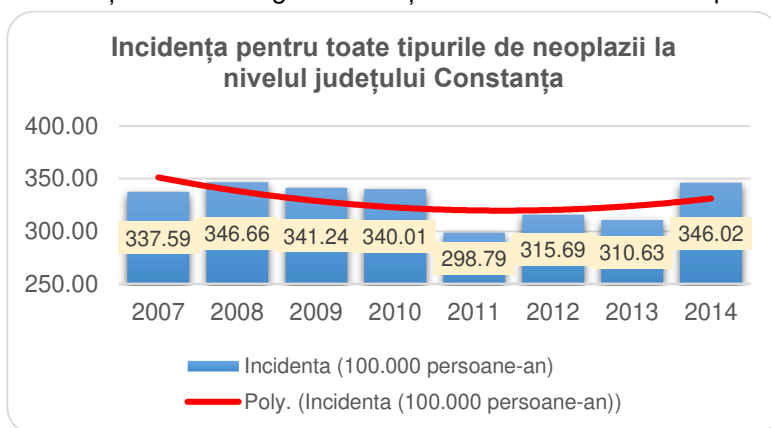


Figura 12 Incidența pentru toate tipurile de neoplazii în populația generală

O posibilă explicație a incidenței crescute mai ales în anii 2007-2010 urmată de o scădere ar putea fi reprezentată de o mai atentă urmărire a stării de sănătate a populației generale în perioada 2007-2008, fapt realizat prin Programul Național de Evaluare a Stării de Sănătate în Asistența Medicală Primară. În anul 2014 se observă o creștere accentuată a incidenței cancerelor în populația generală, revenind la o valoare de peste 346 de cazuri noi la 100.000 persoane-an.

În tabelul următor sunt rezumate valorile medii ale incidenței tuturor formelor de cancer, atât în populația generală cât și pe sexe și medii. Trebuie menționată valoarea de 338,85 cazuri nou diagnosticate /100.000 persoane-an. (Tabel VI)

Tabel VI Incidența neoplaziilor pentru perioada studiată

	Incidența 100.000 persoane-an	Interval Încredere 95%
Total	338,85	333,99 – 343,76
Urban	302,89	297,36 – 308,50
Rural	418,31	408,66 – 428,13
Masculin	407,08	391,19 – 422,69
Feminin	253,47	241,18 – 265,53

Structura lotului de pacienți

Repartiția pe sexe a pacienților

Din totalul celor 566 de pacienți care au fost incluși în acest studiu, 255 au fost de sex feminin, iar 311 de sex masculin.



Figura 42 Repartiția în funcție de sex

Repartiția în funcție de mediul de proveniență

Majoritatea pacienților provin din mediul urban, numărul acestora fiind de 389. Aproximativ o treime dintre pacienți au domiciliul stabil în mediul rural.

Deși la prima vedere acest aspect ar indica o prevalență crescută a infecției în cadrul populației din mediul urban, dacă datele se compară cu cele oficiale ale ultimului recensământ efectuat în anul 2011, se observă faptul că această distribuție este în concordanță cu distribuția populației

generale la nivelul județului Constanța, care are o proporție de 68,85% din populație cu domiciliul în mediul urban. În figura 43 am reprezentat grafic distribuția pacienților în funcție de mediul de proveniență.

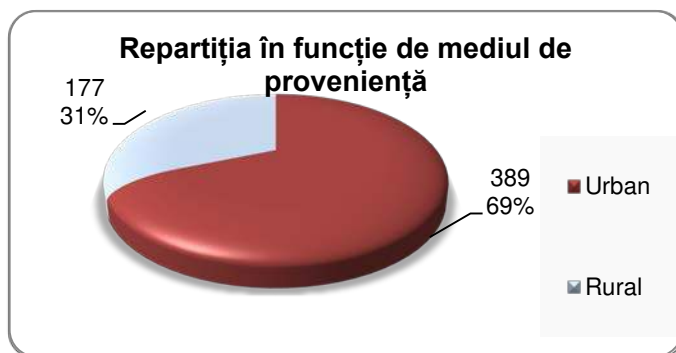


Figura 43 Repartiția în funcție de mediul de proveniență

Analiza lotului în funcție de vârstă

Vârsta medie la momentul intrării în studiu este de 25,79 ani cu deviația standard de 10,86 ani. Mediana este de 20 de ani iar vârsta cel mai des întâlnită este de 19 ani. Aceasta este în concordanță cu profilul epidemiologic al infecției HIV înregistrat în țara noastră, respectiv cu o cohortă mare de copii infectați în ultima perioadă a anilor 1980, respectiv începutul anilor 1990 (Tabel XXI).

Tabel XXI Analiza descriptivă a lotului în funcție de vârstă

N	566
Media	25,79
Eroare Standard a Mediei	,456
Mediana	20,00
Modul	19
Valoare Minimă	18
Valoare Maximă	62
Amplitudinea Variației	44
Abaterea Standard	10,860
Varianța	117,940
Asimetria	1,518
Eroarea Standard a Asimetriei	,103
Boltirea	1,100
Eroarea Standard a Boltirii	,205

Analizând distribuția pe grupe de vârstă a lotului, la momentul începerii urmăririi, de asemenea se observă predominanța clară a pacienților cu vârsta mai mică de 20 de ani. Aceștia reprezintă aproximativ 41% din cazuri, iar persoanele cu vârsta mai mică de 30 de ani reprezintă aproape 75% din total (Figura 47).

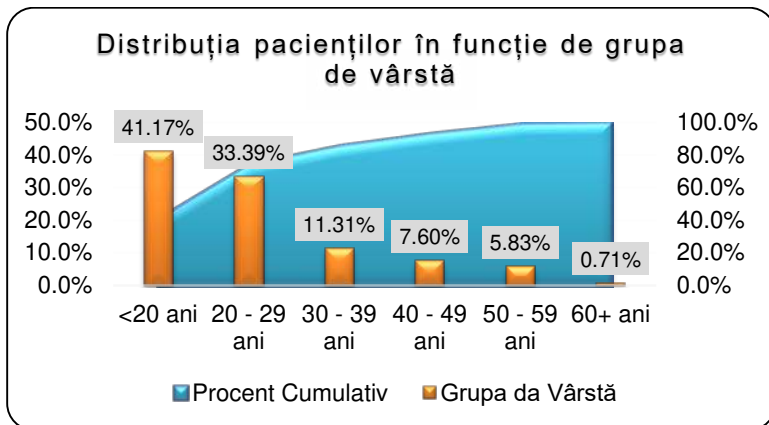


Figura 47 Distribuția pacienților în funcție de grupa de vârstă

Analiza deceselor

Pe perioada studiului s-a înregistrat un număr de 87 de decese în rândul pacienților. Procentual, decesele reprezintă 15,37% din totalul pacienților incluși în acest studiu (Figura 55).

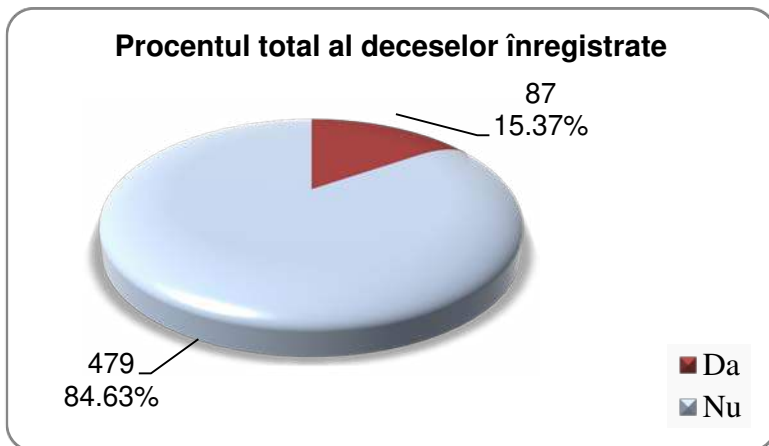


Figura 55 Procentul pacienților decedați

Analiza statistică a vârstei la deces

Vârsta medie a pacienților decedați este de 31,86 ani, cu o abatere standard de 12,775 ani.

În graficul următor, respectiv Figura 57, am analizat comparativ vârsta la înrolarea în studiu, a pacienților decedați cu a pacienților rămași în viață la finalul perioadei de follow-up. Ambele grupuri prezintă distribuții cu asimetrie la dreapta, aspect dat de predominanța persoanelor cu vârstă tânără. Diferențe semnificative se observă în cazul proporției pacienților cu vârsta mai mare de 25 de ani, procentul acestora fiind semnificativ mai mare în rândul pacienților decedați. Astfel, în cazul pacienților decedați, procentul acestora este de 45,99%, în timp ce în rândul pacienților care nu au decedat pe perioada studiului procentul este de 27,98%.

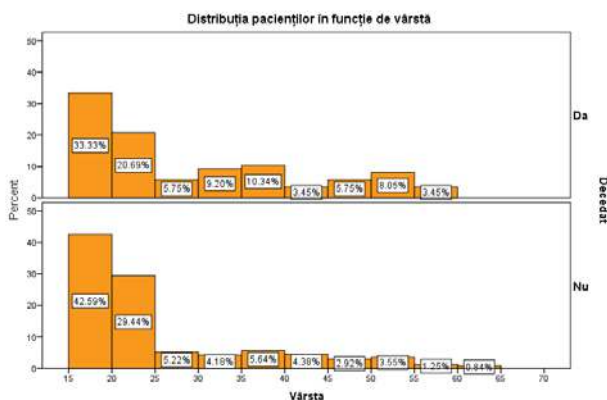


Figura 57 Distribuția pacienților în funcție de vârstă la intrarea în studiu

Analiza distribuției pacienților în funcție de statusul imunologic și deces

Următorul pas al analizei este reprezentat de evaluarea gradului de asociere între nivelul numărului de celule CD4 și decesul pacienților. Se poate observa faptul că în cazul pacienților care au decedat, aproximativ un sfert au prezentat valori ale numărului de celule CD4 mai mici de 200, în timp

ce în cazul pacienților în viață procentul acestora este de aproximativ două ori mai mic (Figura 63).

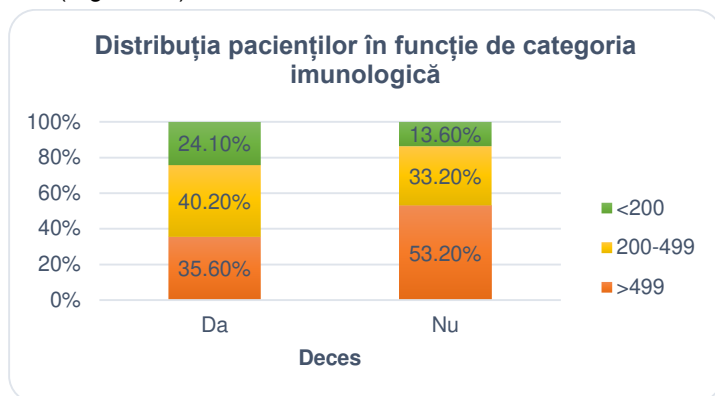


Figura 63 Distribuția pacienților în funcție de categoria imunologică

Rezultatul este semnificativ statistic, $p=0,004$, indicând o asocierie semnificativă statistic între deces și numărul de celule CD4 scăzut (Tabel L).

Tabel L Testul Chi-pătrat asocierie categorie imunologică-deces

	Valoare	df	p Estimat (2 cozi)
Testul Chi-Pătrat	10,991	2	,004
Corecția Yates			
Raportul de Verosimilitate	10,705	2	,005
Testul Mantel-Haenszel	10,957	1	,001
Număr cazuri	566		

1. 0 celule (0.0%) au valori așteptate mai mici de 5. Numărul minim așteptat este 15.22.

Analiza mortalității

Mortalitatea calculată pentru întreaga perioadă a studiului la nivelul întregului lot studiat este de 22,56 decese/1.000 pacienți-an, cu interval de încredere 95% estimat cuprins între 17,76 și 27,36 decese/1.000 pacienți an (Tabel LII).

Tabel LII Rată mortalitate (/1000 pacienți-an)

Mortalitate	Interval încredere 95% Exact	
	Limita inferioară	Limita Superioară
22,56	18,07	27,82

Mortalitatea în funcție de sex

Rata de mortalitate specifică pentru sexul feminin este de 22 decese/1.000 pacienți-an, cu interval de încredere 95%, 14,90 – 29,11 decese/1.000 pacienți-an (Tabel LIII)

Tabel LIII Rata specifică de mortalitate pe sexe (/1000 pacienți-an)

Group	Mortalitate	Interval încredere 95%	
		Limita Inferioară	Limita Superioară
Feminin	22,00	15,57	30,20
Masculin	23,00	17,02	30,41
Total	22,56	18,07	27,82

În continuare, pentru a putea realiza o comparație între ratele de mortalitate între populația de sex feminin și cea de sex masculin, am aplicat metode de standardizare directă.

Rezumarea comparării ratelor de mortalitate, stratificat, pentru sexul feminin respectiv sexul masculin este reprezentată în figura 65. Se observă faptul că nu există diferențe semnificative statistic nici la nivelul ratelor de mortalitate specifice pe grupe de vârstă, nici la nivel general. Un raport mai mare de 1 reprezintă un risc de mortalitate mai mare pentru sexul feminin.

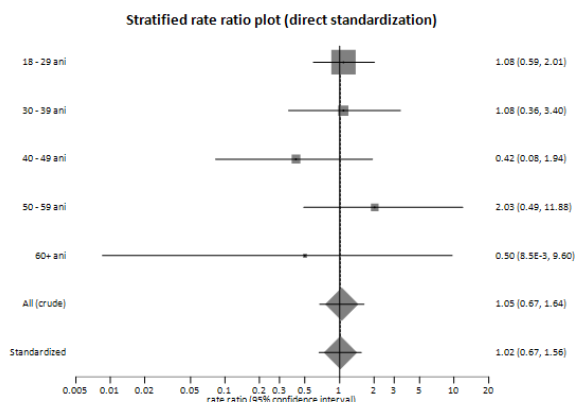


Figura 65 Grafic raport mortalitate standardizată, compartiv pe sexe

Analiza incidenței neoplaziilor

Din totalul celor 566 de pacienți care au fost incluși în acest studiu, 21 au fost diagnosticați cu diferite forme de malignități. Aceasta reprezintă o incidență cumulată de 3,7% (Figura 67)

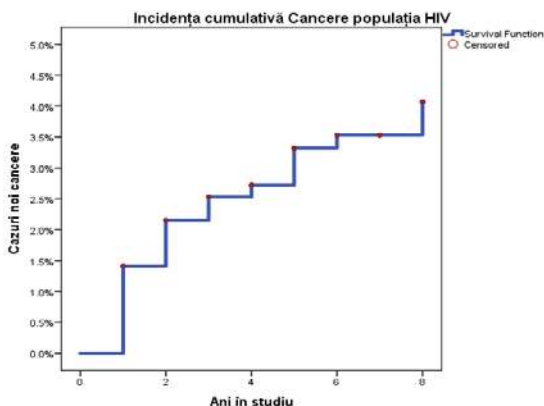


Figura 67 Incidența cumulativă a cancerelor

Distribuția în funcție de statusul imunologic

Din punct de vedere al numărului de celule CD4, se observă faptul că peste jumătate dintre pacienții care au dezvoltat diferite patologii neoplazice pe perioada studiului au prezentat valori ale numărului de celule CD4 cuprinse în intervalul 200 – 499 celule/mm³. Doar 14% dintre pacienți au avut valori ale celulelor CD4 mai mari de 499 de unități (Figura 71).

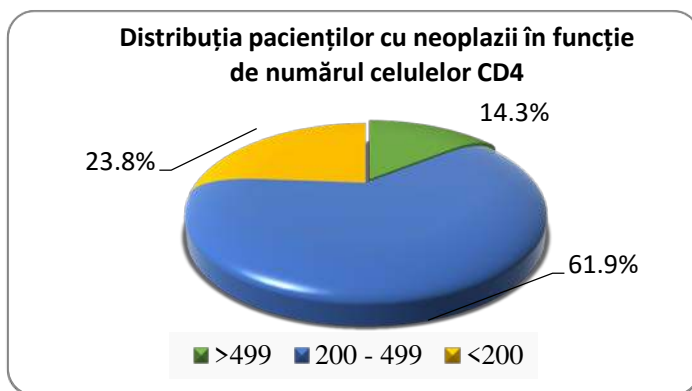


Figura 71 Distribuția pacienților cu neoplazii în funcție de numărul celulelor CD4

Evaluarea riscului de neoplazie

Numărul mediu al celulelor CD4 la pacienții care nu au dezvoltat afecțiuni oncologice este de 527,19, cu mediana de 517 și abaterea standard de 276,98. În cazul pacienților care au dezvoltat afecțiuni oncologice,

numărul mediu de celule CD4 a fost de 347,67, cu mediana de 315 și deviația standard de 218,89. Se observă faptul că pacienții care pe durata studiului nu au dezvoltat malignități prezintă valori semnificativ mai mari ale numărului de celule CD4.

Analiza graficului distribuției numărului de celule CD4 (Figura 79) este edificatoare. Astfel se observă faptul că pacienții diagnosticați cu diverse forme de neoplazii prezintă o distribuție a valorilor concentrată în zona 200 – 400 celule CD4, în acest interval situându-se aproximativ 50% dintre cazuri. De asemenea procente semnificative sunt înregistrate și la valori inferioare, cu aproximativ un sfert dintre pacienți cu valori sub 200 celule CD4/mm³.

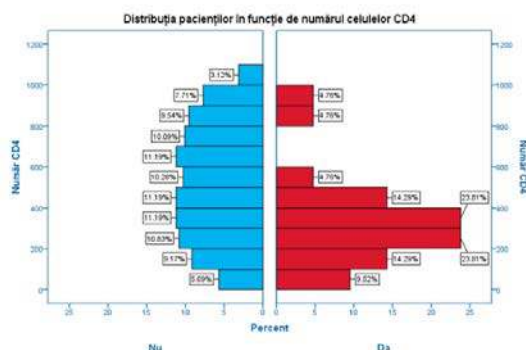


Figura 79 Distribuția pacienților în funcție de numărul de celule CD4 și apariția afecțiunilor oncologice

Rezultatul testului statistic (Tabel LXXIV) este semnificativ statistic ($U=3547,5$, $Z=-2,96$, $p=0,03$). Acest rezultat confirmă rezultatele observate în cadrul analizei statistice descriptive unde mediana numărului de celule CD4 este semnificativ mai mică la pacienții care au dezvoltat malignități, și de asemenea confirmă și observațiile efectuate asupra graficului distribuției acestor valori.

Tabel LXXIV Testul Mann-Whitney U comparare număr celule CD4 în funcție de apariția neoplaziilor

	Număr CD4
Mann-Whitney U	3547.500
Wilcoxon W	3778.500
Z	-2.958
p (2 cozi)	.003

1. Variabila independentă: Neoplazie

Model matematic pentru estimarea riscului de apariție a neoplaziilor la pacienții infectați cu HIV în funcție de caracteristicile demografice și numărul de limfocite CD4

Am realizat un model matematic utilizând metoda regresiei logistice pentru a determina factorii ce se asociază cu o creștere a riscului de apariție a neoplaziilor la pacienții infectați HIV. În modelul matematic am inclus caracteristicile demografice legate de vârstă, sex și mediul de proveniență, precum și numărul de limfocite CD4. Modelul este semnificativ statistic ($X^2(4)=24,69$, $p<0,001$ (Tabel LXXVII).

Tabel LXXVII Testarea semnificației statistice a modelului matematic bazat pe caracteristicile demografice și numărul limfocitelor CD4
Omnibus Tests of Model Coefficients

		Chi-square	df	p
Step 1	Step	24.688	4	.000
	Block	24.688	4	.000
	Model	24.688	4	.000

Rezultatul este nesemnificativ statistic pentru sex și pentru mediu ($p=0,078$, respectiv $p=0,528$). Modelul este semnificativ statistic pentru vârstă și pentru numărul limfocitelor CD4 (Tabel LXXVIII).

Tabel LXXVIII Variabilele modelului logistic pentru estimarea riscului de neoplazie pe baza indicatorilor demografici și a numărului de limfocite CD4

	Coeficient de Regresie	S.E.	Wald	df	p	Raportul Cotelor	IC 95% Raportul Cotelor	
							Limita Inferioară	Limita Superioară
Sex(1)	.891	.506	3.101	1	.078	2.439	.904	6.578
Mediu(1)	.326	.518	.398	1	.528	1.386	.503	3.822
Vârsta	.059	.017	12.765	1	.000	1.061	1.027	1.096
Număr CD4	-.003	.001	9.169	1	.002	.997	.995	.999
Constant	-4.493	.878	26.159	1	.000	.011		

Astfel, riscul de apariție a neoplaziilor la persoanele infectate HIV crește odată cu înaintarea în vârstă ($OR=1,061$ (IC 95% 1,027 – 1,096), $p<0,001$), pentru fiecare an adăugat riscul fiind cu 0,061 mai mare. În reprezentarea grafică, sub forma de funcție, se observă cum riscul crește odată cu înaintarea în vârstă (Figura 82).

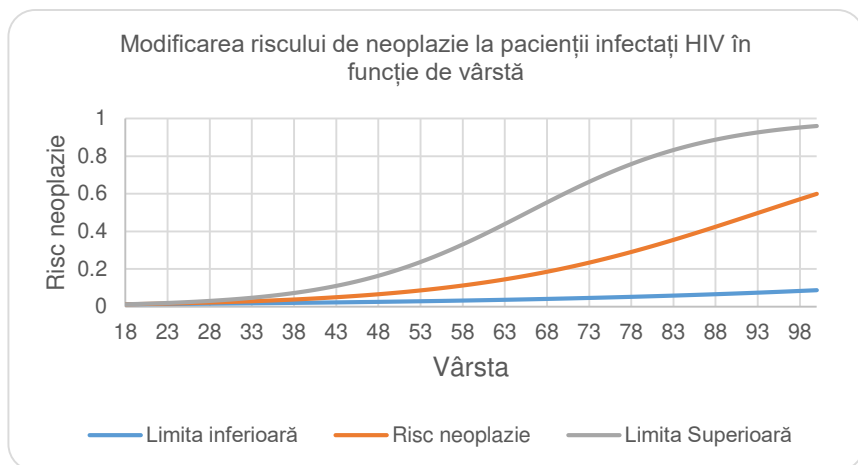


Figura 82 Modificarea riscului de neoplazie la pacienții infectați HIV în funcție de vârstă

Probabilitatea de apariție a neoplaziilor este de asemenea influențată, conform modelului matematic realizat, și de numărul limfocitelor CD4. ($OR=0,997$ (IC 95% 0,995 – 0,999)). Astfel, pentru creșterea cu o unitate a valorii numărului limfocitelor CD4, riscul de apariție a neoplaziilor scade cu 0,003. Pentru o exprimare mai clară am reprezentat grafic rezultatul sub forma modificării riscului în funcție de numărul de limfocite CD4 (Figura 83).

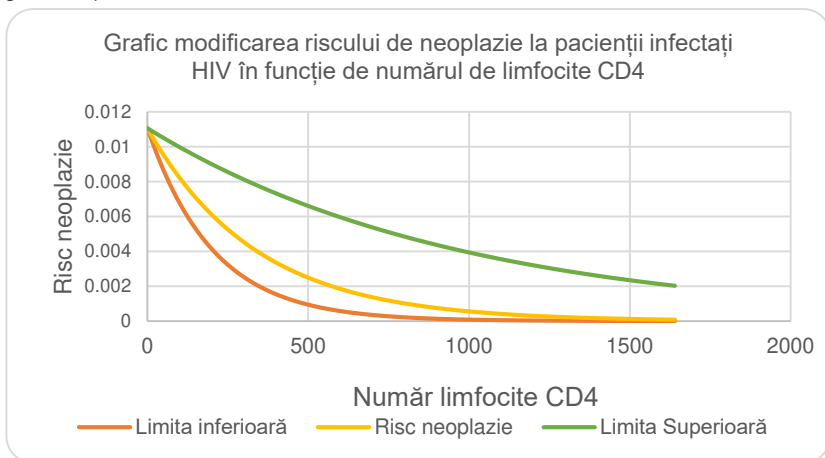


Figura 83 Modificarea riscului de neoplazie la pacienții infectați HIV în funcție de numărul de limfocite CD4

Incidența neoplaziilor la populația infectată HIV

Pe perioada studiului am înregistrat un număr de 21 cazuri de neoplazii (Figura 87). Din totalul neoplaziilor diagnosticate, cele mai des întâlnite sunt limfomul non-Hodgkin și Sarcomul Kaposi, împreună reprezentând 48% din totalul neoplaziilor.

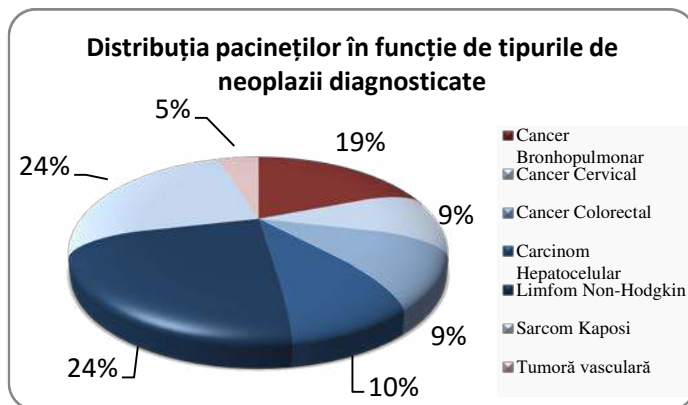


Figura 87 Distribuția pacienților în funcție de tipurile de neoplazii diagnosticate

Raportat la numărul persoanelor ce au participat la studiu și la perioada de urmărire, am calculat incidența brută a cancerelor. Aceasta este de 544,47 cazuri/100.000 pacienți-an, cu interval de încredere de 95% cuprins între 337,03 și 832,27 cazuri/100.000 pacienți-an (Tabel LXXXIX).

Tabel LXXXIX Incidența neoplaziilor la pacienții infectați HIV

Incidența	Interval încredere 95%	
	Limita Inferioară	Limita Superioară
544,465	337,032	832,272

Pentru o mai bună imagine asupra incidenței pe care o au cancerelor la populația infectată HIV, comparativ cu incidența cancerelor în populația generală, am aplicat metoda standardizării directe. Primul pas este reprezentat de calcularea incidențelor specifice pe grupele de vârstă luate în calcul (Tabel XC). Grupele de vârstă alese sunt în număr de patru, 18-29 ani, 30 – 39 ani, 40-49 ani și 50+ ani. Am luat această decizie ca urmare a

faptului că la vârste mai mari de 60 de ani numărul de pacienți infectați HIV în studiu este foarte mic, iar numărul de evenimente urmărite a fost 0.

Tabel XC Incidența cancerelor pe grupe de vârstă

Grupa Vârstă	Neoplazii	Pacienți-an	Rata Specifică
18 - 29 ani	8	2942	271,924
30 - 39 ani	4	408	980,392
40 - 49 ani	4	280	1428,571
50 + ani	5	227	2202,643

Pentru fiecare rată specifică am calculat intervalul de încredere 95%, rezultatul fiind evidențiat în tabelul următor (Tabel XCI)

Tabel XCI Interval de încredere 95% pentru ratele specifice de incidență pe grupe de vârstă

Grupa Vârstă	Incidența Specifică	IC 95%
18 - 29 ani	271,924	117,397 to 535,798
30 - 39 ani	980,392	267,124 to 2510,193
40 - 49 ani	1428,571	389,238 to 3657,710
50 + ani	2202,643	715,192 to 5140,234

Prin aplicarea ratelor specifice de incidență calculate la populația infectată HIV, la structura populației generale, se obține numărul de evenimente așteptate în populația generală, dacă incidența cazurilor ar fi identică cu cea observată la pacienții infectați HIV. Numărul estimat de cazuri astfel calculat este de 8017,85. Astfel, incidența standardizată calculată este de 1442,601 cazuri/100.000 persoane-an (Tabel XCII).

Tabel XCII Rata ajustată de incidență a cancerelor

Grupa Vârstă	Populația Standard	Rate Specifice	Evenimente Așteptate
18 - 29 ani	111135	271,924	302,203
30 - 39 ani	108035	980,392	1059,167
40 - 49 ani	97934	1428,571	1399,057
50 + ani	238687	2202,643	5257,423
Total	555791	1442,601	8017,849

Prin aplicarea ratei ajustate a incidenței la o populație infectată HIV care ar avea caracteristicile demografice, din punct de vedere al vârstei, pe care le are populația generală de la nivelul județului Constanța, numărul estimat de cazuri noi de neoplazii ar fi de 55,64, de peste două ori și jumătate mai mare decât numărul cazurilor observate în perioada studiată.

Prin aplicarea formulei de calcul, urmând modelul pentru rate mici Poisson, eroarea standard calculată este de 451,939 (Tabel XCIII).

Tabel XCIII Calculul erorii standard a ratei ajustate de incidență

Grupa Vârstă	Incidența specifică	Populația standard	Pacienți-an	
18 - 29 ani	271,924	111135	2942	114158001673875
30 - 39 ani	980,392	108035	408	2804585069444440
40 - 49 ani	1428,571	97934	280	4893402222448980
50 -59 ani	2202,643	238687	227	5528099125637990
Total		555791	3857	6309313654994720
Eroarea Standard	451,939			

Astfel, în urma analizei incidenței tuturor formelor de cancer la populația infectată HIV și prin standardizarea față de populația adultă a județului Constanța, am obținut o rată ajustată a incidenței de 1.442,601/100.000 pacienți-an (IC 95% 653,567 – 2537,368).

Rata standardizată a incidenței, exprimată prin raportul dintre rata ajustată a incidenței cancerelor pentru pacienții infectați HIV raportată la rata incidenței cancerelor în populația generală este de $1.442,601/338,85 = 4,26$.

Deoarece intervalul de încredere 95% calculat pentru rata ajustată a incidenței este cuprins în intervalul 653,567 – 2537,368, interval ce nu se intersectează cu intervalul de încredere calculat pentru incidența cancerelor la populația generală și care este cuprins între 333,99 – 343,76, se poate concluziona faptul că diferența observată este semnificativă statistic, incidența cancerelor la populația infectată HIV fiind după ajustarea în funcție de vârstă, conform metodologiei, de peste patru ori mai mare.

Incidența neoplaziilor nedefinitorii SIDA

În urma analizei incidenței neoplaziilor nedefinitorii SIDA la populația infectată HIV, prin metoda standardizării directe având ca referință populația

județului Constanța, am obținut o rată ajustată a incidenței de 802,301/100.000 pacienți-an (IC 95% 238,443 – 1735,57).

Rata standardizată a incidenței, exprimată prin raportul dintre rata ajustată a incidenței neoplaziilor nedefinitorii SIDA raportată la incidența cancerelor în populația generală este de $802,301/338,85 = 2,37$. Astfel, riscul unui pacient infectat HIV de a dezvolta o neoplazie nedefinitorie SIDA este de aproximativ două ori și jumătate mai mare decât al unei persoane fără infecție HIV.

Deoarece intervalul de încredere 95% al incidenței standardizate a neoplaziilor nedefinitorii SIDA este cuprins între 238,443 și 1735,57, interval ce cuprinde în întregime incidența calculată pentru cancerelor observate în populația generală, respectiv 338,85 cu interval de încredere 95% cuprins între 333,99 și 343,76, nu se poate afirma cu un grad suficient de mare de încredere că diferența observată este semnificativă statistic.

Discuții

În cadrul tezei am analizat incidența cancerelor în populația generală la nivelul județului Constanța pe o perioadă de opt ani de zile prin utilizarea ca sursă de informație a rapoartelor oficiale ale Direcției de Sănătate Publică referitoare la principalii indicatori ai cunoașterii sănătății. Scopul acestei analize a fost acela de a calcula indicatori necesari pentru a putea evalua ulterior riscul persoanelor infectate HIV aflate sub tratament HAART din același areal geografic. Analiza realizată este una exhaustivă, cuprinzând atât incidențele calculate pentru fiecare an în parte, cât și incidența generală calculată pentru populația stabilită în județul Constanța. De asemenea, au fost calculate incidențe specifice în funcție de mediul de proveniență al pacienților și sexul acestora.

În studiul personal efectuat în cadrul Centrului Regional HIV/SIDA Constanța am analizat datele pentru un număr de 566 pacienți infectați HIV aflați în tratament HAART pentru o perioadă medie de 6,81 ani cu deviația standard de 2,06 ani și mediana de 8 ani. Se observă, deci, o perioadă semnificativă de urmărire a acestor pacienți.

Incidența cancerelor în populația din județul Constanța a fost estimată la 338,85 cazuri/100.000 persoane-an, cu interval de încredere de 95% cuprins între 333,99 și 343,76 cazuri noi/100.000 persoane-an. Raportat la datele existente ce cuprind estimarea incidenței cancerelor la

nivel european, care indică pentru România o incidență estimată pentru anul 2012 de 307,2 cazuri/100.000 persoane-an, se observă faptul că acestea sunt asemănătoare, cu o valoare calculată la nivelul județului Constanța mai mare decât valoarea estimată pentru anul 2012 la nivel național.

Studiul a evaluat un lot de 566 pacienți infectați HIV aflați sub tratament HAART. În context internațional particularitatea studiului de față este dată de specificul infecției HIV în România, respectiv de faptul că un procent cuprins între 70% și 90% dintre pacienți sunt infectați cu un subtip particular de virus, F1. Totodată, deși subtipul F1 este întâlnit frecvent atât în Brazilia cât și în Angola, studiile genetice au evidențiat faptul că între subtipul circulant majoritar în România și cel din Brazilia nu există legături directe, epidemiile din cele două țări, deși cu legături îndepărtate filogenetice, evoluând separat. Între subtipurile circulante în România și Angola au fost demonstrate legături filogenetice clare.

România prezintă o altă particularitate, fiind recunoscută de unii autori drept un caz special în epidemia globală cu virus HIV prin populația mare de copii infectați pe cale parenterală. Aceste evenimente au avut loc cu aproximativ 25 de ani în urmă, acești pacienți reprezentând și la ora actuală o proporție foarte mare din totalul pacienților infectați HIV, aspect ce este evidențiat în studiul de față prin modul în care pacienții sunt repartizați în funcție de vârstă (Figura 45).

În studiul realizat majoritatea pacienților au vârste tinere, la începerea acestuia aproximativ 41% având vârsta mai mică de 20 de ani, iar un procent de peste 25% având vârsta mai mare de 30 de ani (Figura 47). Nu s-au observat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește repartiția pe sexe sau medii de proveniență comparativ cu populația generală, și nici în ceea ce privește distribuția în funcție de vârstă între pacienții de sex feminin și cei de sex masculin. O diferență semnificativă statistic ($p=0,023$) s-a observat în ceea ce privește distribuția pacienților în funcție de vârstă pe medii de proveniență, pacienții din mediul rural având vârsta medie mai ridicată (Figura 49).

Managementul pacienților infectați HIV cu neoplazii

Conform legislației în vigoare, respectiv Hotărârea de Guvern nr. 206/2015 privind aprobarea programelor naționale de sănătate pentru anii 2015 și 2016 și a Ordinului nr. 386/2015 privind aprobarea normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate publică pentru anii 2015 și

2016, pacienții infectați HIV sunt incluși în Programul Național de Prevenire, Supraveghere și Control al Infecției HIV/SIDA.

Acest program cuprinde două direcții majore, respectiv activități în domeniul prevenirii și supravegherii infecției HIV/SIDA și activități în domeniul tratamentului și monitorizării răspunsului terapeutic la bolnavii cu infecție HIV/SIDA.

Pe baza rezultatelor obținute în urma evaluării incidenței neoplaziilor la populația infectată HIV și pe baza datelor noi din literatura de specialitate existentă, am demonstrat faptul că riscul acestor pacienți de a dezvolta afecțiuni neoplazice este semnificativ mai mare comparativ cu populația generală.

În același timp se observă tendința ca numărul neoplaziilor nedefinitorii SIDA să crească simțitor, tranziția epidemiologică de la preponderența neoplaziilor definitorii SIDA către preponderența neoplaziilor nedefinitorii SIDA impunând o schimbare de atitudine, cu scop preventiv, în fața acestor afecțiuni.

Propuneri de îmbunătățire a managemnetului pacienților infectați HIV

Ținând cont de datele existente, prevenția, reprezentată de screeningul activ pentru diferitele afecțiuni neoplazice în cazul pacienților infectați HIV ar putea reprezenta un pas important înainte pentru depistarea timpurie a acestor afecțiuni. La ora actuală, pentru neoplaziile nedefinitorii SIDA nu există recomandări speciale de screening pentru populația infectată HIV, altele decât cele existente pentru populația generală. Un alt impediment important este reprezentat și de lipsa metodelor de screening pentru unele dintre principalele neoplazii ce afectează populația infectată HIV, precum Sarcomul Kaposi și Limfomul Non-Hodgkin. Lipsa unor ghiduri clare în acest sens este rezultatul faptului că pentru un număr important de neoplazii nu există studii efectuate care să analizeze beneficiile (asupra mortalității, economice etc) sau disconfortul creat de diversele metode de screening.

În ceea ce privește tratamentul pacienților infectați HIV ce suferă de boli neoplazice, aceștia ar trebui să beneficieze de tratamentul oncologic specific afecțiunii asociate infecției. Există studii publicate ce confirmă faptul că pacienții din această categorie și care urmează tratamentele optime, atât din punct de vedere al tratamentului antiinfecțios cât și din punct de vedere oncologic, prezintă evoluție similară cu a pacienților ce nu prezintă infecție

HIV. Astfel, realizarea de protocoale de colaborare, între programul național de sănătate responsabil cu infecția HIV și programul național de oncologie, ar putea oferi cadrul legal pentru creșterea calității managementului pacienților infectați cu HIV ce prezintă neoplazii și ar îmbunătăți modul de colaborare între diferitele specialități, cu posibilitatea de influențare semnificativă a indicatorilor de succes terapeutic. Această nevoie de abordare integrată a pacienților infectați HIV cu neoplazii reprezintă un deziderat clar exprimat la ora actuală, numeroase studii recente având în concluziile lor această recomandare

Conform normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate curative pentru anii 2015 și 2016, sumele alocate au ca indicator tratamentul a 110.000 de pacienți. Conform datelor existente, numărul cazurilor de neoplazii la nivel național în anul 2012 a fost de 78760.

Conform datelor furnizate de compartimentul pentru monitorizarea și evaluarea infecției HIV/SIDA în România pentru anul 2014, au fost realizate 332.422 de testări, dintre care 207.712 la persoane cu risc crescut, iar numărul testelor pozitive a fost de 2416 respectiv 1238 în rândul persoanelor cu risc crescut rezultând un procent de 0,73% teste pozitive din totalul testărilor, respectiv 0,59% teste pozitive pentru persoanele aflate în grupele de risc.

Testarea tuturor pacienților nou depistați cu neoplazii, cu status HIV necunoscut, prin intermediul programului național de prevenire, supraveghere și control al infecției HIV/SIDA, ar adăuga un număr estimat de 80.000 de testări anual. Pentru a se încadra în media depistărilor în cadrul populațiilor la risc, numărul de teste pozitive ar trebui să fie de 480, rezultând astfel o proporție a testelor pozitive de 0,6%. Luând în considerare riscul semnificativ mai mare al pacienților infectați HIV de a dezvolta diverse malignități, probabilitatea ca acest procent să fie atins este mare, însă aceste date trebuie validate prin realizarea unui proiect pilot de screening pentru infecția HIV a tuturor pacienților nou diagnosticați cu neoplazii, cu status HIV necunoscut.

Din punct de vedere al costurilor, raportat la indicatorii de eficiență consemnați în Ordinul nr. 386 din 31 martie 2015 privind aprobarea Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate publică pentru anii 2015 și 2016 costul mediu estimat pentru testarea rapidă HIV este de 4,70 lei, iar pentru utilizarea testelor ELISA este de 9,50 lei. Conform aceluiași

document citat anterior, suma totală alocată pentru anul 2015 (buget de stat + venituri proprii) este de 322.609.000 lei.

Impactul bugetar estimat al introducerii în Programul Național de Prevenire, Supraveghere și Control al infecției HIV/SIDA a persoanelor diagnosticate cu neoplazii este, prin utilizarea testelor rapide, de aproximativ 376.000 lei/an. La această sumă se vor adăuga celelalte cheltuieli legate de testările suplimentare ale persoanelor detectate pozitiv, sumele cheltuite cu tratamentul pacienților ce se încadrează în criteriile stabilite și a altor evaluări necesare pentru un management optim al acestor pacienți. Toate acestea nu pot fi estimate, pentru aceasta fiind necesară realizarea unui studiu pentru determinarea prevalenței infecției HIV la populația oncologică din România, cu accent pe prevalența cazurilor de infecții HIV necunoscute.

Concluzii

1. Majoritatea neoplaziilor studiate, la nivelul populației generale, prezintă un trend descrescător al incidenței în perioada 2007 - 2014, cu o incidență mai mare la persoanele din mediul rural.
2. Mai mult de jumătate dintre pacienții infectați HIV din acest studiu sunt de sex masculin, cu o repartitie similară în funcție de mediul de proveniență cu cea observată în populația generală.
3. Vârsta medie a pacienților infectați HIV la includerea în studiu este de 25,79 ani, cel mai des întâlnite fiind persoanele cu vârsta de 19 ani, reprezentând, în majoritatea lor, pacienți infectați din cohorta 1987-1990. Nu există diferențe semnificative statistic în ceea ce privește vârsta în funcție de gen, iar cei din mediul rural au vârsta medie mai mare.
4. Mortalitatea este de 22,65 decese/1.000 pacienți-an (IC 95% 18,07 – 27,82). Nu există diferențe semnificative statistic între mortalitatea pe sexe sau medii de proveniență. Ratele specifice de mortalitate în funcție de categoria imunologică a pacienților diferă semnificativ, pacienții din stadiul 3 imunologic prezentând o mortalitate de 37,7/1.000 pacienți-an (IC 95% 23,34 – 57,63). În funcție de statusul clinic al pacienților, nu se observă diferențe semnificative între pacienții din stadiul B și C. În rândul pacienților din stadiul A de boală, mortalitatea este semnificativ mai mică.

5. Nu există diferențe semnificative statistic în ceea ce privește incidența neoplaziilor la pacienții infectați cu HIV în funcție de sexul acestora sau de mediul de proveniență.
6. Majoritatea pacienților cu neoplazii prezintă valori ale limfocitelor CD4 cuprinse în intervalul 200-499 celule/mm³, iar stadiul clinic predominant este stadiul C. De asemenea, valorile medii ale numărului de limfocite CD4 sunt semnificativ mai mici în cazul pacienților cu neoplazii, în timp ce stadiul clinic nu prezintă o asociere semnificativă statistic cu apariția neoplaziilor.
7. Rata ajustată a incidenței neoplaziilor la populația infectată HIV indică un risc de peste patru ori mai mare comparativ cu populația generală din același areal geografic.
8. Rata ajustată a incidenței neoplaziilor nedefinitorii SIDA indică un risc de aproape două ori și jumătate mai mare de dezvoltare a acestora în cazul pacienților infectați HIV comparativ cu populația generală din același areal geografic.
9. Prin prisma rezultatelor obținute și a datelor publicate în literatura de specialitate, se impun următoarele:
 - a. Screeningul pacienților infectați HIV pentru principalele tipuri de cancere pentru care s-a observat o incidență crescută;
 - b. Screeningul pentru infecția HIV a tuturor pacienților nou diagnosticați cu neoplazii.

Pentru realizarea acestor deziderate sunt necesare modificări legislative în cadrul Programelor Naționale de Sănătate prin adăugarea pacienților diagnosticați cu neoplazii în lista persoanelor ce beneficiază de testare gratuită HIV. De asemenea este necesară elaborarea cadrului legal pentru monitorizarea pacienților infectați HIV prin programe de screening oncologic, acolo unde acestea sunt definite.

10. Odată cu introducerea testării HIV la persoanele diagnosticate cu neoplazii în cadrul Programului Național de Prevenire, Supraveghere și Control al infecției HIV/SIDA, va fi necesară și introducerea spitalelor ce au secții de oncologie printre unitățile de specialitate care implementează programul în domeniul prevenirii și supravegherii infecției HIV.
11. Pentru un mai bun management și o creștere a accesului la testarea de tip screening pentru depistarea infecției HIV este recomandată

modificarea legislației privind fie pachetul de bază existent în cadrul sistemului național de asigurări sociale de sănătate fie a programelor naționale de sănătate publică și introducerea pe lista analizelor ce pot fi recomandate gratuit de către medicii de familie a testelor pentru depistarea infecției HIV la pacienții cu neoplazii. La ora actuală, medicii de familie pot recomanda efectuarea testului HIV prin sistemul de asigurări de sănătate doar la gravide.

12. Se impune armonizarea legislativă privind modul de tratament al pacienților infectați cu HIV și care prezintă neoplazii, în așa fel încât, accesul și modul în care este condus tratamentul, antiretroviral și oncologic, să fie optimizat. O posibilă soluție ar putea fi reprezentată de subprograme specifice care să permită tratamentul integrat al acestor pacienți sau realizarea de protocoale clare și funcționale care să permită colaborări între programele existente.

Bibliografie Selectivă

- 1 Achenbach, C.J., Buchanan, A.L., Cole, S.R., Hou, L., Mugavero, M.J., Crane, H.M., Moore, R.D., Haubrich, R.H., Gopal, S., Eron, J.J., Hunt, P.W., Rodriguez, B., Mayer, K., Saag, M.S., Kitahata, M.M. & Centers for, A.R.N.o.I.C.S. (2014). HIV viremia and incidence of non-Hodgkin lymphoma in patients successfully treated with antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 58(11), 1599-1606. doi: 10.1093/cid/ciu076
- 2 Ahrens, W. & Pigeot, I. (2005). *Handbook of Epidemiology*. Germany: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- 3 Ananworanich, J., Dubé, K. & Chomont, N. (2015). How does the timing of antiretroviral therapy initiation in acute infection affect HIV reservoirs? *Curr Opin HIV AIDS*, 10(1), 18-28. doi: 10.1097/COH.0000000000000122
- 4 Antman, K. & Chang, Y. (2000). Kaposi's Sarcoma. *New England Journal of Medicine*, 342(14), 1027-1038. doi: 10.1056/NEJM200004063421407
- 5 Ayub, A., Ashfaq, U.A. & Haque, A. (2013). HBV Induced HCC: Major Risk Factors from Genetic to Molecular Level. *BioMed Research International*, 2013, 14. doi: 10.1155/2013/810461
- 6 Bandea, C.I., Ramos, A., Pieniazek, D., Pascu, R., Tanuri, A., Schochetman, G. & Rayfield, M.A. (1995). Epidemiologic and evolutionary relationships between Romanian and Brazilian HIV-subtype F strains. *Emerg Infect Dis*, 1(3), 91-93. doi: 10.3201/eid0103.950305
- 7 Barmania, F. & Pepper, M.S. (2013). C-C chemokine receptor type five (CCR5): An emerging target for the control of HIV infection. *Applied &*

- Translational Genomics*, 2, 3-16. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atg.2013.05.004>
- 8 Barnes, E., Saxon, C. & Ahmad, S. (2014). Cancer prevalence in a metropolitan HIV clinic. *J Int AIDS Soc*, 17(4 Suppl 3), 19651. doi: 10.7448/ias.17.4.19651
- 9 Bello, G., Afonso, J.M. & Morgado, M.G. (2012). Phylodynamics of HIV-1 subtype F1 in Angola, Brazil and Romania. *Infect Genet Evol*, 12(5), 1079-1086. doi: 10.1016/j.meegid.2012.03.014
- 10 Boyle, P. & Parkin, D. (1991). Statistical methods for registries. *Cancer registration: principles and methods*, 95, 126-158.
- 11 Brock, M.V., Hooker, C.M., Engels, E.A., Moore, R.D., Gillison, M.L., Alberg, A.J., Keruly, J.C., Yang, S.C., Heitmiller, R.F., Baylin, S.B., Herman, J.G. & Brahmer, J.R. (2006). Delayed diagnosis and elevated mortality in an urban population with HIV and lung cancer: implications for patient care. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 43(1), 47-55. doi: 10.1097/01.qai.0000232260.95288.93
- 12 Brugnaro, P., Morelli, E., Cattelan, F., Petrucci, A., Panese, S., Esemé, F., Cavinato, F., Barelli, A. & Raise, E. (2015). Non-AIDS definings malignancies among human immunodeficiency virus-positive subjects: Epidemiology and outcome after two decades of HAART era. *World J Virol*, 4(3), 209-218. doi: 10.5501/wjv.v4.i3.209
- 13 Bzhalava, D., Muhr, L.S., Lagheden, C., Ekstrom, J., Forslund, O., Dillner, J. & Hultin, E. (2014). Deep sequencing extends the diversity of human papillomaviruses in human skin. *Sci Rep*, 4, 5807. doi: 10.1038/srep05807
- 14 Casa Națională de Asigurări de Sănătate. (2015). *Ordin nr. 185 din data de 30.03.2015 pentru aprobarea Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate curative pentru anii 2015 și 2016*. Cana Națională de Asigurări Retrieved from <http://www.cnas.ro/media/pageFiles/Ordin%20CNAS%20185-2015.pdf>.
- 15 Castilho, J.L., Luz, P.M., Shepherd, B.E., Turner, M., Ribeiro, S.R., Bebawy, S.S., Netto, J.S., McGowan, C.C., Veloso, V.G., Engels, E.A., Sterling, T.R. & Grinsztejn, B. (2015). HIV and cancer: a comparative retrospective study of Brazilian and U.S. clinical cohorts. *Infectious Agents and Cancer*, 10, 4. doi: 10.1186/1750-9378-10-4
- 16 Centers for Disease Control. (1981). Follow-up on Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 30(33), 409-410.
- 17 Centers for Disease Control. (1993). From the Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *JAMA*, 269(6), 729-730.
- 18 Chen, C.H., Chung, C.Y., Wang, L.H., Lin, C., Lin, H.L. & Lin, H.C. (2015). Risk of cancer among HIV-infected patients from a population-

- based nested case-control study: implications for cancer prevention. *BMC Cancer*, 15, 133. doi: 10.1186/s12885-015-1099-y
- 19 Cobucci, R.N., Lima, P.H., de Souza, P.C., Costa, V.V., Cornetta Mda, C., Fernandes, J.V. & Goncalves, A.K. (2015). Assessing the impact of HAART on the incidence of defining and non-defining AIDS cancers among patients with HIV/AIDS: a systematic review. *J Infect Public Health*, 8(1), 1-10. doi: 10.1016/j.jiph.2014.08.003
- 20 Compartimentul pentru Monitorizarea și Evaluarea Infecției HIV/SIDA în România. (2015). Evoluția Infecției HIV/SIDA în România 31 decembrie 2014: Compartimentul pentru Monitorizarea și Evaluarea Infecției HIV/SIDA în România.
- 21 de Martel, C., Ferlay, J., Franceschi, S., Vignat, J., Bray, F., Forman, D. & Plummer, M. (2012). Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*, 13(6), 607-615. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70137-7
- 22 de Wolf, F., Spijkerman, I., Schellekens, P.T., Langendam, M., Kuiken, C., Bakker, M., Roos, M., Coutinho, R., Miedema, F. & Goudsmit, J. (1997). AIDS prognosis based on HIV-1 RNA, CD4+ T-cell count and function: markers with reciprocal predictive value over time after seroconversion. *AIDS*, 11(15), 1799-1806.
- 23 Delaunay, C., De Oliveira, F., Lascoux-Combe, C., Plantier, J.-C. & Simon, F. HIV-1 group N: travelling beyond Cameroon. *The Lancet*, 378(9806), 1894. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61457-8
- 24 Dente, K. & Hess, J. (2006). Pediatric AIDS in Romania--a country faces its epidemic and serves as a model of success. *MedGenMed*, 8(2), 11.
- 25 Dobson, A.J., Kuulasmaa, K., Eberle, E. & Scherer, J. (1991). Confidence intervals for weighted sums of poisson parameters. *Stat Med*, 10(3), 457-462. doi: 10.1002/sim.4780100317
- 26 Duncan, K.C., Chan, K.J., Chiu, C.G., Montaner, J.S., Coldman, A.J., Cescon, A., Au-Yeung, C.G., Wiseman, S.M., Hogg, R.S. & Press, N.M. (2015). HAART slows progression to anal cancer in HIV-infected MSM. *AIDS*, 29(3), 305-311. doi: 10.1097/qad.0000000000000537
- 27 Egger, M. & Johnson, L.F. Estimating trends in life expectancy in HIV-positive individuals. *The Lancet Global Health*, 3(3), e122-e123. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70383-3
- 28 Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, J.W., Comber, H., Forman, D. & Bray, F. (2013). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*, 49(6), 1374-1403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027
- 29 Field, A. (2009). *Discovering statistics using SPSS*: SAGE Publications Inc.
- 30 Gbabe, O.F., Okwundu, C.I., Dediccoat, M. & Freeman, E.E. (2014). Treatment of severe or progressive Kaposi's sarcoma in HIV-infected adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 9, Cd003256. doi: 10.1002/14651858.CD003256.pub2

- 31 Grulich, A.E., Jin, F., Poynten, I.M. & Vajdic, C.M. (2011). HIV, cancer, and aging. *Sex Health*, 8(4), 521-525. doi: 10.1071/sh11048
- 32 Guimaraes, M.L., Vicente, A.C., Otsuki, K., da Silva, R.F., Francisco, M., da Silva, F.G., Serrano, D., Morgado, M.G. & Bello, G. (2009). Close phylogenetic relationship between Angolan and Romanian HIV-1 subtype F1 isolates. *Retrovirology*, 6, 39. doi: 10.1186/1742-4690-6-39
- 33 Gurtler, L.G., Zekeng, L., Tsague, J.M., van Brunn, A., Afane Ze, E., Eberle, J. & Kaptue, L. (1996). HIV-1 subtype O: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and perspectives of the evolution of HIV. *Arch Virol Suppl*, 11, 195-202.
- 34 Guvernul României. (2015). *HOTARARE Nr.206 privind aprobarea programelor naționale de sanatate pentru anii 2015 si 2016*. Monitorul Oficial nr. 208 din 30 martie 2005: Retrieved from <http://insp.gov.ro/sites/cnepss/wp-content/uploads/2014/11/HOTARARE-GUVERN-206-PN.pdf>.
- 35 Hazenberg, M.D., Hamann, D., Schuitemaker, H. & Miedema, F. (2000). T cell depletion in HIV-1 infection: how CD4+ T cells go out of stock. *Nat Immunol*, 1(4), 285-289.
- 36 Hemelaar, J. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. *Trends Mol Med*, 18(3), 182-192. doi: 10.1016/j.molmed.2011.12.001
- 37 Hessel, N.A., Pipkin, S., Schwarcz, S., Cress, R.D., Bacchetti, P. & Scheer, S. (2007). The impact of highly active antiretroviral therapy on non-AIDS-defining cancers among adults with AIDS. *Am J Epidemiol*, 165(10), 1143-1153. doi: 10.1093/aje/kwm017
- 38 Hou, W., Fu, J., Ge, Y., Du, J. & Hua, S. (2013). Incidence and risk of lung cancer in HIV-infected patients. *J Cancer Res Clin Oncol*, 139(11), 1781-1794. doi: 10.1007/s00432-013-1477-2
- 39 Institutul National de Statistica. (2011). Volumul 1: Populația stabilă (Rezidentă) - Structura Demografică. 2015, from <http://www.recensamantromania.ro/noutati/volumul/>
- 40 International Agency for Research on Cancer. (2012). Estimated incidence, mortality & prevalence. *Cancer Factsheets*. Retrieved July 2015, 2015, from <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Cancer.aspx?Cancer=0>
- 41 International Agency for Research on Cancer. (1994). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Hepatitis Viruses (Vol. 56). Lyon: IARC Press.
- 42 International Agency for Research on Cancer. (2012). *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans ; v. 100B* (Vol. 100B): International Agency for Research on Cancer.
- 43 International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). (2014, 2014). Virus Taxonomy: 2013 Release. Edinburgh, July 2013. Retrieved 23.04.2014, 2014, from <http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>
- 44 Ives, N.J., Gazzard, B.G. & Easterbrook, P.J. (2001). The Changing Pattern of AIDS-defining Illnesses with the Introduction of Highly Active

- Antiretroviral Therapy (HAART) in a London Clinic. *Journal of Infection*, 42(2), 134-139. doi: 10.1053/jinf.2001.0810
- 45 Jensen, O.M., Parkin, D.M., MacLennan, R., Muir, C.S. & Skeet, R.G. (1991). *Cancer Registration: Principles and Methods* (Vol. No. 95): International Agency for Research on Cancer.
- 46 Kan, M., Wong, P.H., Press, N. & Wiseman, S.M. (2014). Colorectal and anal cancer in HIV/AIDS patients: a comprehensive review. *Expert Rev Anticancer Ther*, 14(4), 395-405. doi: 10.1586/14737140.2013.877843
- 47 Kozinetz, C.A., Matusa, R. & Cazacu, A. (2001). The burden of pediatric HIV/AIDS in Constanta, Romania: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*, 1, 7.
- 48 Lim, C., Goutte, N., Gervais, A., Vullierme, M.P., Valla, D.C., Degos, F. & Farges, O. (2012). Standardized care management ensures similar survival rates in HIV-positive and HIV-negative patients with hepatocellular carcinoma. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 61(5), 581-587. doi: 10.1097/QAI.0b013e31826ebdc7
- 49 Ludovic Păun, D.D. (2010). Douăzeci și cinci de ani de la confirmarea primului caz de infecție HIV/SIDA din România. *Revista Română de Boli Infecțioase*, XIII(4), 2.
- 50 Mahtab, M.A., Rahman, S., Khan, M. & Karim, F. (2008). Hepatitis B virus genotypes: an overview. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 7(5), 457-464.
- 51 Manolescu, L., Temereanca, A., Diaconu, C.C. & Ruta, S. (2011). Correlation between resistance profile and immunosuppression in heavily treated HIV-1 infected Romanian patients. *Romanian biotechnological letters*, 16(4), 6439-6449.
- 52 Massad, L.S., Silverberg, M.J., Springer, G., Minkoff, H., Hessel, N., Palefsky, J.M., Strickler, H.D., Levine, A.M., Sacks, H.S., Moxley, M. & Heather Watts, D. (2004). Effect of antiretroviral therapy on the incidence of genital warts and vulvar neoplasia among women with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol*, 190(5), 1241-1248. doi: 10.1016/j.ajog.2003.12.037
- 53 Ministerul Sănătății. (2015). *Ordin nr. 386/31.03.2015 aprobarea Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate publică pentru anii 2015 și 2016*. Ministerul Sănătății Retrieved from <http://www.ms.ro/?pag=19&id=14877>.
- 54 Montoto, S., Shaw, K., Okosun, J., Gandhi, S., Fields, P., Wilson, A., Shanyinde, M., Cwynarski, K., Marcus, R., de Vos, J., Young, A.M., Tenant-Flowers, M., Orkin, C., Johnson, M., Chilton, D., Gribben, J.G. & Bower, M. (2012). HIV status does not influence outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol*, 30(33), 4111-4116. doi: 10.1200/jco.2011.41.4193

- 55 Naing, N.N. (2000). Easy Way to Learn Standardization : Direct and Indirect Methods. *The Malaysian Journal of Medical Sciences : MJMS*, 7(1), 10-15.
- 56 Nguyen, M.L., Farrell, K.J. & Gunthel, C.J. (2010). Non-AIDS-Defining Malignancies in Patients with HIV in the HAART Era. *Curr Infect Dis Rep*, 12(1), 46-55. doi: 10.1007/s11908-009-0075-6
- 57 Ntekim, A., Campbell, O. & Rothenbacher, D. (2015). Optimal management of cervical cancer in HIV-positive patients: a systematic review. *Cancer Med*, 4(9), 1381-1393. doi: 10.1002/cam4.485
- 58 Ordin nr. 386/31.03.2015 aprobarea Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate publică pentru anii 2015 și 2016, 386 C.F.R. (2015).
- 59 Page, K., Hahn, J.A., Evans, J., Shiboski, S., Lum, P., Delwart, E., Tobler, L., Andrews, W., Avanesyan, L., Cooper, S. & Busch, M.P. (2009). Acute hepatitis C virus infection in young adult injection drug users: a prospective study of incident infection, resolution and reinfection. *J Infect Dis*, 200(8), 1216. doi: 10.1086/605947
- 60 Paraschiv, S., Foley, B. & Otelea, D. (2011). Diversity of HIV-1 subtype C strains isolated in Romania. *Infect Genet Evol*, 11(2), 270-275. doi: 10.1016/j.meegid.2010.07.002
- 61 Paraschiv, S., Otelea, D., Dinu, M., Maxim, D. & Tinischi, M. (2007). Polymorphisms and resistance mutations in the protease and reverse transcriptase genes of HIV-1 F subtype Romanian strains. *Int J Infect Dis*, 11(2), 123-128. doi: 10.1016/j.ijid.2005.11.006
- 62 Raffetti, E., Albini, L., Gotti, D., Segala, D., Maggiolo, F., di Filippo, E., Saracino, A., Ladisa, N., Lapadula, G., Fornabaio, C., Castelnuevo, F., Casari, S., Fabbiani, M., Pierotti, P., Donato, F., Quiros-Roldan, E. & Cohort, M. (2015). Cancer incidence and mortality for all causes in HIV-infected patients over a quarter century: a multicentre cohort study. *BMC Public Health*, 15(1), 1565. doi: 10.1186/s12889-015-1565-0
- 63 Rahmanian, S., Wewers, M.E., Koletar, S., Reynolds, N., Ferketich, A. & Diaz, P. (2011). Cigarette Smoking in the HIV-Infected Population. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 8(3), 313-319. doi: 10.1513/pats.201009-058WR
- 64 Rohner, E., Valeri, F., Maskew, M., Prozesky, H., Rabie, H., Garone, D., Dickinson, D., Chimbetete, C., Lumano-Mulenga, P., Sikazwe, I., Wyss, N., Clough-Gorr, K.M., Egger, M., Chi, B.H. & Bohlius, J. (2014). Incidence rate of Kaposi sarcoma in HIV-infected patients on antiretroviral therapy in Southern Africa: a prospective multicohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 67(5), 547-554. doi: 10.1097/QAI.0000000000000360
- 65 Rubinstein, P.G., Aboulafia, D.M. & Zloza, A. (2014). Malignancies in HIV/AIDS: from epidemiology to therapeutic challenges. *AIDS*, 28(4), 453-465. doi: 10.1097/qad.0000000000000071

- 66 Ruiz, M. & Ramirez, R.A. (2015). Lung cancer in HIV-infected patients and the role of targeted therapy. *J Community Support Oncol*, 13(8), 282-287. doi: 10.12788/jcso.0152
- 67 Sengayi, M., Babb, C., Egger, M. & Urban, M.I. (2015). HIV testing and burden of HIV infection in black cancer patients in Johannesburg, South Africa: a cross-sectional study. *BMC Cancer*, 15(1), 1-12. doi: 10.1186/s12885-015-1171-7
- 68 Serban, I.G. (2013). Considerații epidemiologice asupra infecției HIV-SIDA din România. *Revista Art-emis*.
- 69 Sigel, K., Dubrow, R., Silverberg, M., Crothers, K., Braithwaite, S. & Justice, A. (2011). Cancer screening in patients infected with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*, 8(3), 142-152. doi: 10.1007/s11904-011-0085-5
- 70 Spano, J.-P., Massiani, M.-A., Bentata, M., Rixe, O., Friard, S., Bossi, P., Rouges, F., Katlama, C., Breau, J.-L., Morere, J.-F., Khayat, D. & Couderc, L.-J. Lung cancer in patients with HIV infection and review of the literature. *Medical Oncology*, 21(2), 109-115. doi: 10.1385/mo:21:2:109
- 71 StatsDirect Limited. (2014). Poisson Distribution. Retrieved 2014, 2014, from <http://www.statsdirect.com/help/content/distributions/poisson.htm>
- 72 Sundquist, K., Sundquist, J. & Ji, J. (2014). Risk of hepatocellular carcinoma and cancers at other sites among patients diagnosed with chronic hepatitis B virus infection in Sweden. *J Med Virol*, 86(1), 18-22. doi: 10.1002/jmv.23754
- 73 Trandafir, N., Constantin, M.E. & Enache, A. (2014). *Anuarul Statistic al județului Constanța 2014*.
- 74 Vaccher, E., Serraino, D., Carbone, A. & De Paoli, P. (2014). The Evolving Scenario of Non-AIDS-Defining Cancers: Challenges and Opportunities of Care. *The Oncologist*, 19(8), 860-867. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0024
- 75 Vidal, N., Mulanga, C., Bazepeo, S.E., Lepira, F., Delaporte, E. & Peeters, M. (2006). Identification and molecular characterization of subsubtype A4 in central Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 22(2), 182-187. doi: 10.1089/aid.2006.22.182
- 76 Zhao, G., Perilla, J.R., Yufenyuy, E.L., Meng, X., Chen, B., Ning, J., Ahn, J., Gronenborn, A.M., Schulten, K., Aiken, C. & Zhang, P. (2013). Mature HIV-1 capsid structure by cryo-electron microscopy and all-atom molecular dynamics. *Nature*, 497(7451), 643-646. doi: 10.1038/nature12162
- 77 Zhao, H., Shu, G. & Wang, S. (2015). The risk of non-melanoma skin cancer in HIV-infected patients: new data and meta-analysis. *Int J STD AIDS*. doi: 10.1177/0956462415586316

Elemente de Originalitate ale tezei de doctorat:

Originalitatea studiului este dată de faptul că reprezintă primul studiu ce analizează relația dintre infecția HIV și apariția neoplaziilor în sud-estul României.

Pe plan internațional, studiul este valoros ca urmare a faptului că abordează această temă pentru o populație cu caracteristici particulare, datele fiind unice la nivel mondial. Acestea se adaugă la informația relativ săracă din literatura de specialitate la momentul începerii cercetării.

Perspective Deschise de cercetarea personală:

1. Ca urmare a faptului demonstrat că neoplaziile prezintă o incidență semnificativ mai mare în rândul pacienților infectați HIV, un următor pas în cercetare este reprezentat investigarea pacienților diagnosticați cu neoplazii pentru a identifica proporția celor infectați HIV.
2. Perspectiva modificărilor legislative pentru integrarea pacienților HIV în programele de screening existente pentru depistarea neoplaziilor
3. Includerea pacienților cu neoplazii în programul de prevenție HIV/SIDA.
4. Evidențierea clară a nevoii de armonizare la nivel legislativ a protocoalelor de colaborare între programele naționale responsabile cu tratamentul infecției HIV și al neoplaziilor sau pentru realizarea unui subprogram specific.
5. Sunt necesare cercetări legate de metode specifice de screening pentru diferite neoplazii adaptate pentru populația infectată HIV
6. Sunt necesare cercetări legate de tratamentul optim pentru pacienții infectați HIV ce dezvoltă neoplazii.