

# PREVENZIONE DEL CARCINOMA DEL COLLO DELL'UTERO

Dottssa P.Garutti

Clinica Ostetrica e Ginecologica.

Modulo Unità Operativa Semplice in Cordinamento e Gestione degli  
screening

Responsabile del Centro di Colposcopia

# Programma: I° parte

- Cenni sul Carcinoma
  - Epidemiologia
  - Fattori di rischio
  - Etio-patogenesi
- Inquadramento della malattia HPV correlata
- Diagnosi e trattamento della infezione da HPV (cenni)
- Diagnosi e trattamento della lesione pretumorale

# Programma: II° parte

- Razionale per la Prevenzione
- Prevenzione secondaria
  - Screening con Pap test
  - Screening con HPV test
- Prevenzione primaria
  - Razionale
  - Vaccini

# Carcinoma cervice uterina

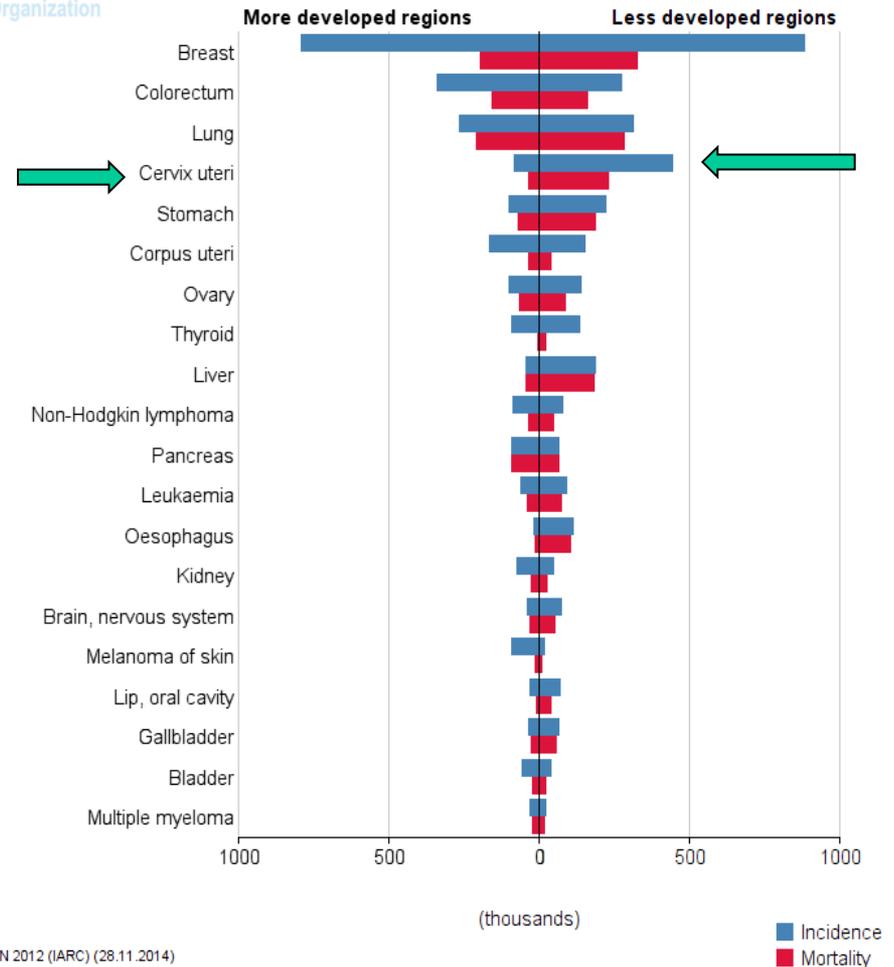
✓ Rappresenta il **6%** delle neoplasie maligne della donna a livello mondiale

✓ Per *incidenza e mortalità* si posiziona, fra i tumori femminili, al **quarto** posto dopo il tumore al seno, colon retto e polmone

International Agency for Research on Cancer



Female  
Numbers, all ages



GLOBOCAN 2012 (IARC) (28.11.2014)

IARC 2014

Circa l'80% dei casi è registrato in paesi di basso reddito.



PERÚ

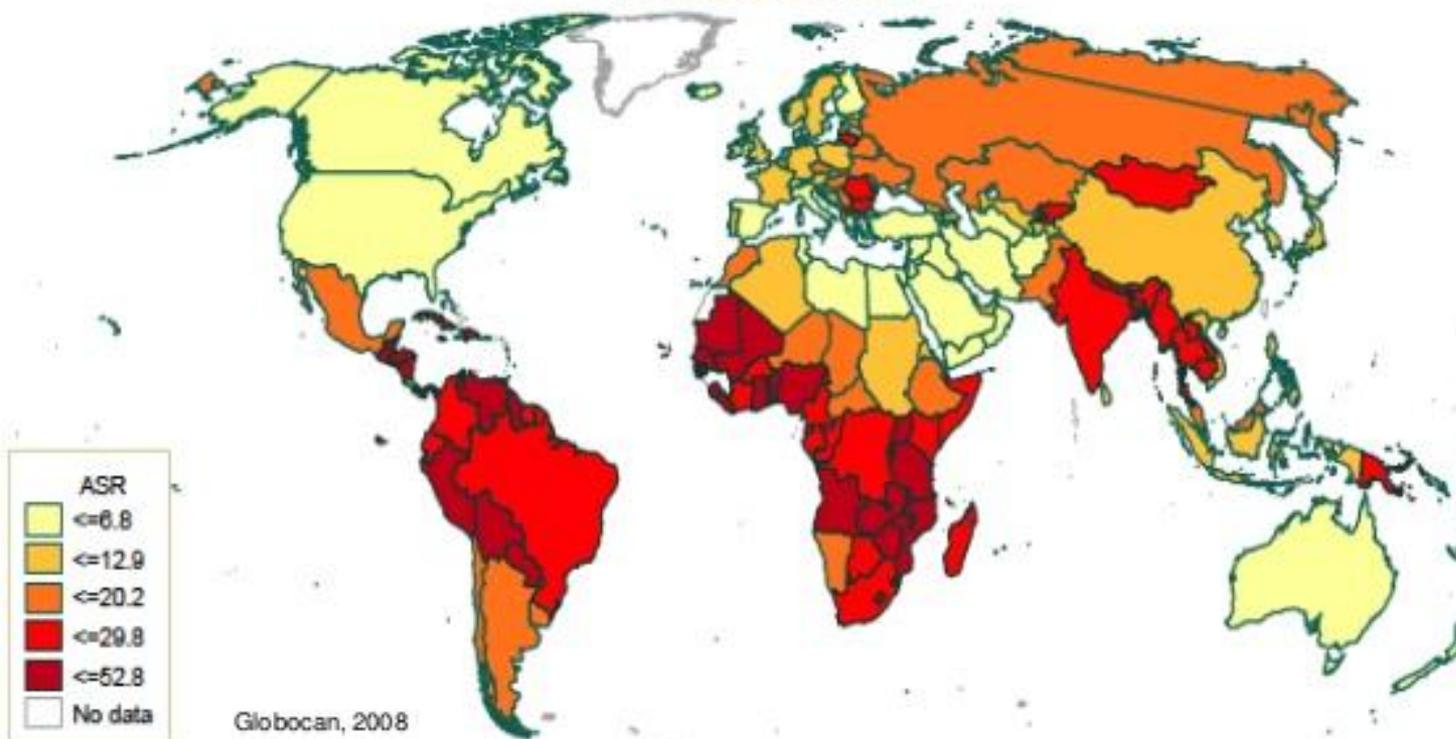
MINISTERIO DE SALUD

DIRECCION DE SALUD V  
LIMA CIUDAD



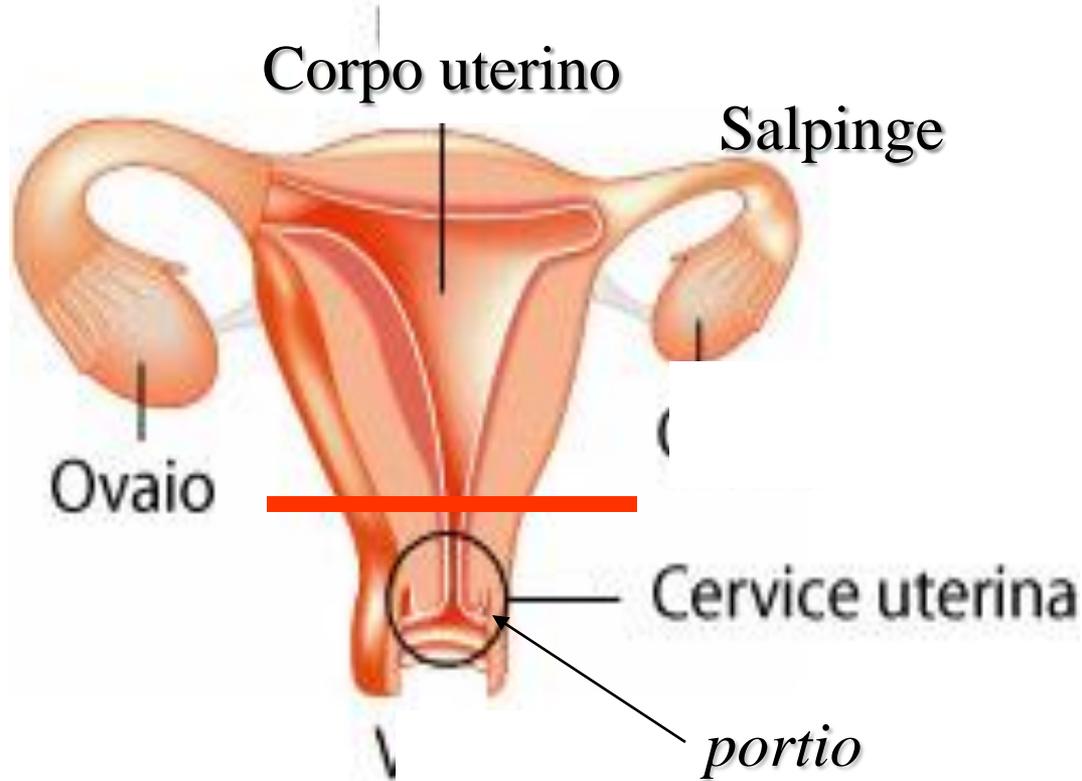
## Cáncer de Cuello Uterino en el Mundo

### Incidencia

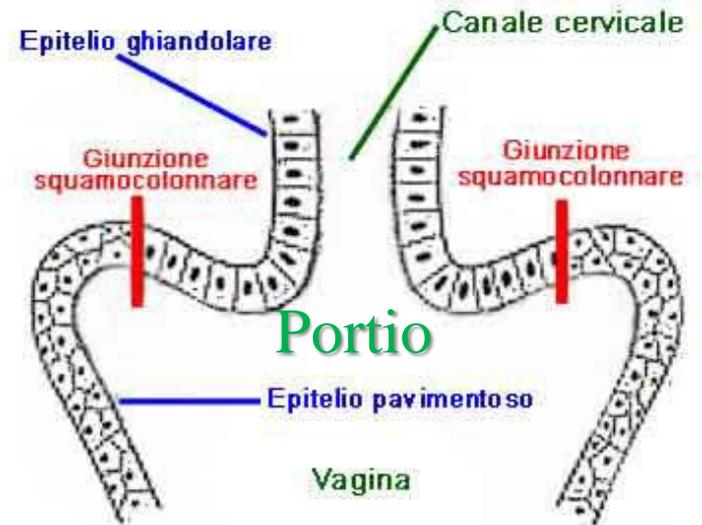


Dr. Mario J. Gamarra Paredes

# Cenni di Anatomia



Macroscopico

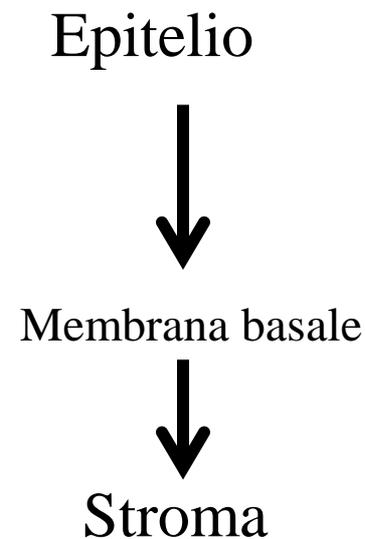


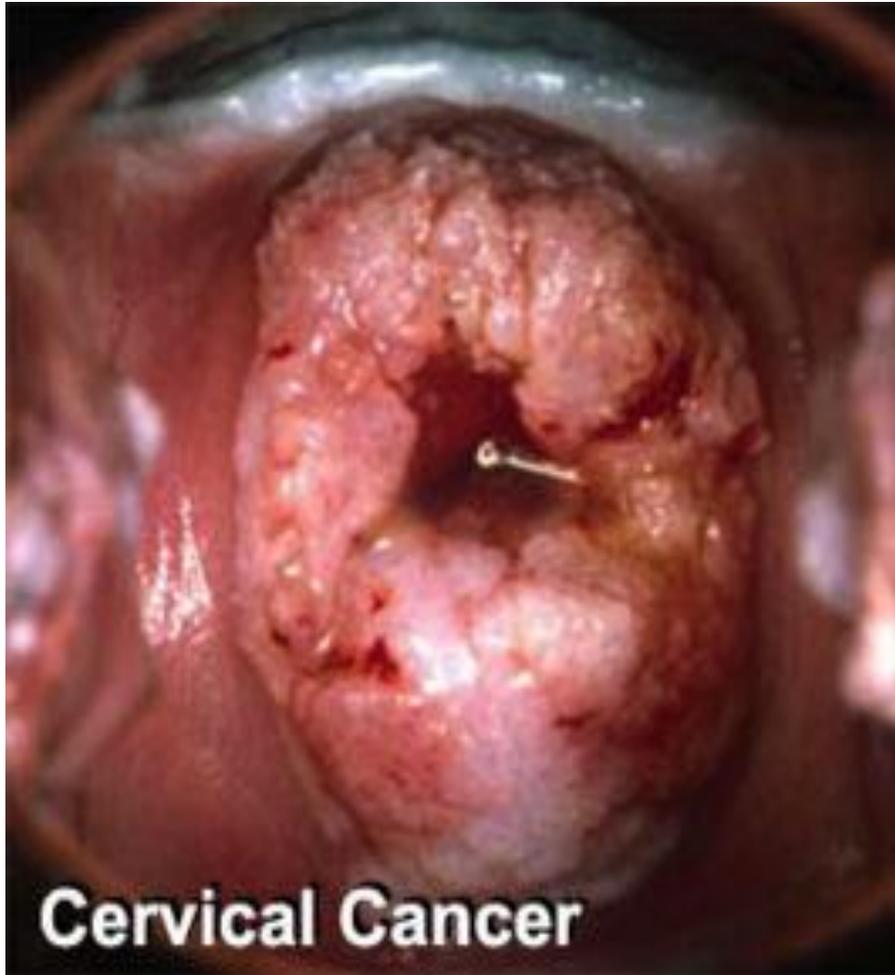
Microscopico- Istologico

# Il carcinoma insorge da:

1. Epitelio squamoso → Carcinoma squamocellulare (90%)
2. Epitelio cilindrico → Adenocarcinoma (10%)

## GIUNZIONE SQAMOCOLONNARE



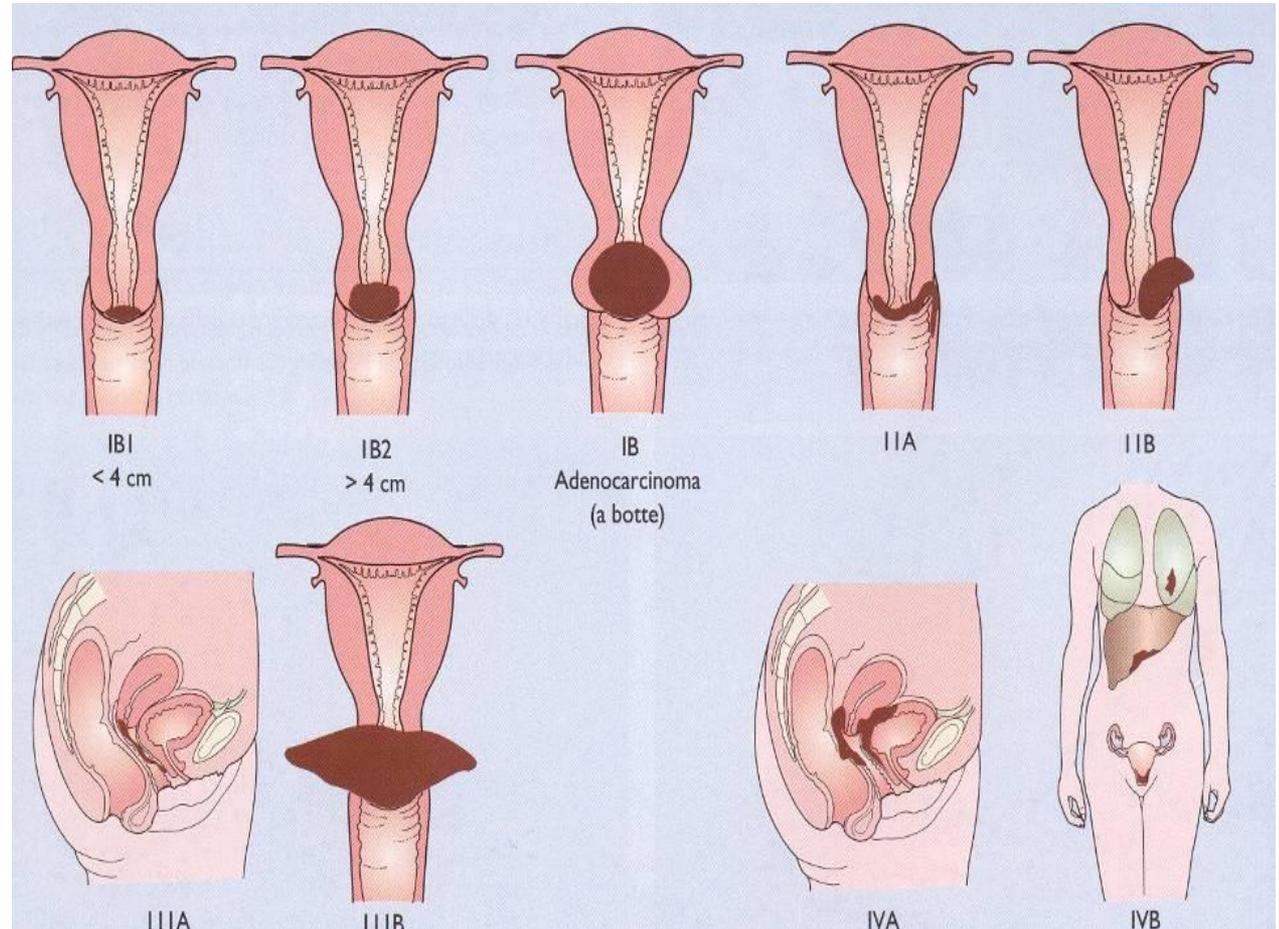


- Insorgenza lenta
- Progressiva invasione degli organi vicini (retto, vescica, parametri, linfonodi)
- Metastasi a distanza

\* L' Adenocarcinoma ha prognosi peggiore

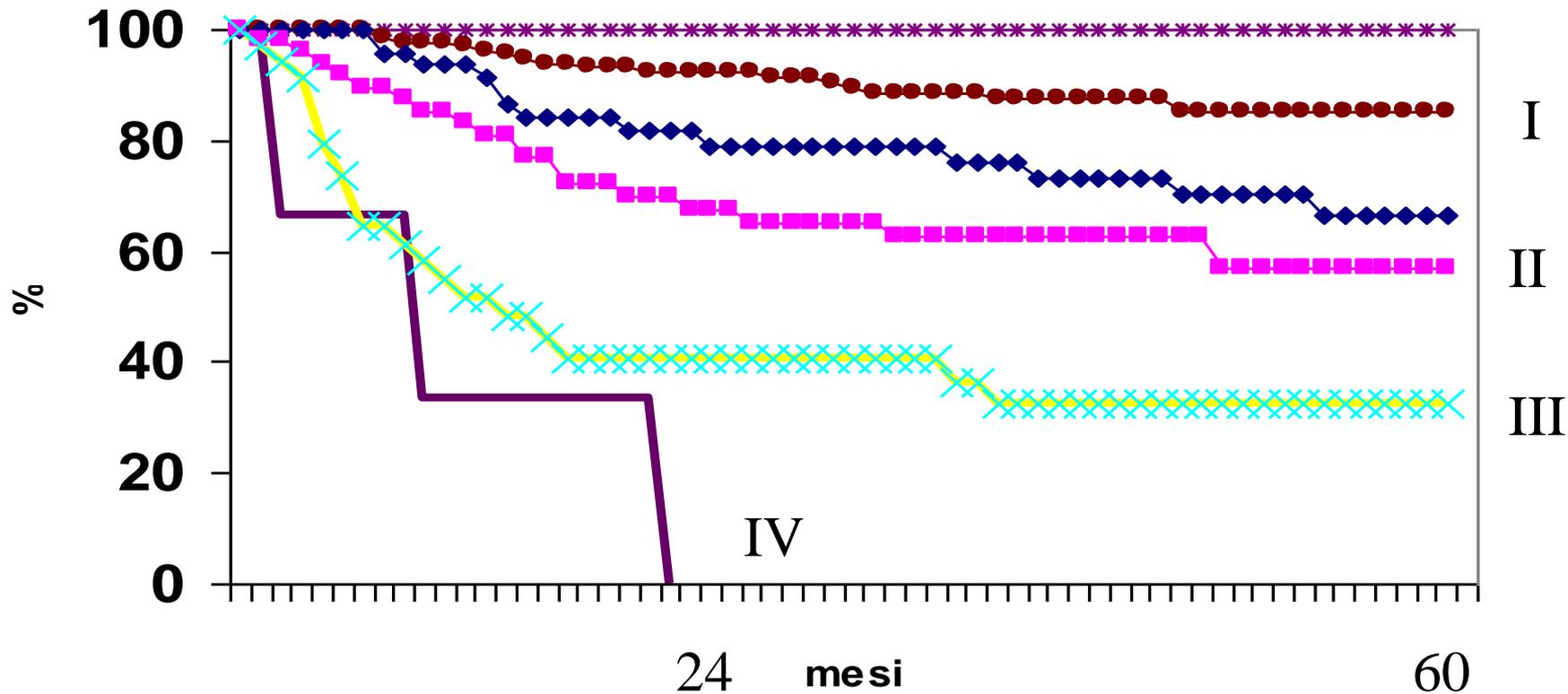
# Stadi di invasione del cancro

- **Stadio I:** limitato alla cervice
- **Stadio II:** esteso alla vagina, ma non alla parete pelvica
- **Stadio III:** esteso alla pelvi e/o al terzo inferiore vagina
- **Stadio IV:** esteso a organi vicini (retto, vescica) e metastasi a distanza



# Carcinoma della portio

## Sopravvivenza a 5 anni per stadio



La sopravvivenza è migliore negli stadi iniziali

# • Carcinoma invasivo :diagnosi

- Sintomi tardivi
  - Dolore
  - Stillicidio ematico
  - Perdite maleodoranti
- Diagnosi
  - Esame istologico
  - Stadiazione

**Esame ginecologico** in narcosi

**RMN**( grandezza T, profondità di invasionestromale, dei parametri, vescica, retto,vagina)

**TC**

**PET** (N paraortici)

**UROGRAFIA** (decorso ureteri e apparato urinario)

**LINFOGRAFIA**(interessamento linf.retroperitoneali)



# TERAPIA

- CHIRURGIA –negli stadi precoci(Ia-Ib-IIa)
- RADIOTERAPIA- negli stadi avanzati non chirurgicamente aggredibili (IIb,IIIa,IIIb) – come terapia postchirurgica negli N+
- CHEMIOTERAPIA- nella fase metastatica di malattia-in pz con recidive multiple-neoadiuvante

*Cancro del collo uterino :  
malattia grave e mortalità elevata.....*

**.....malattia che  
si può prevenire**

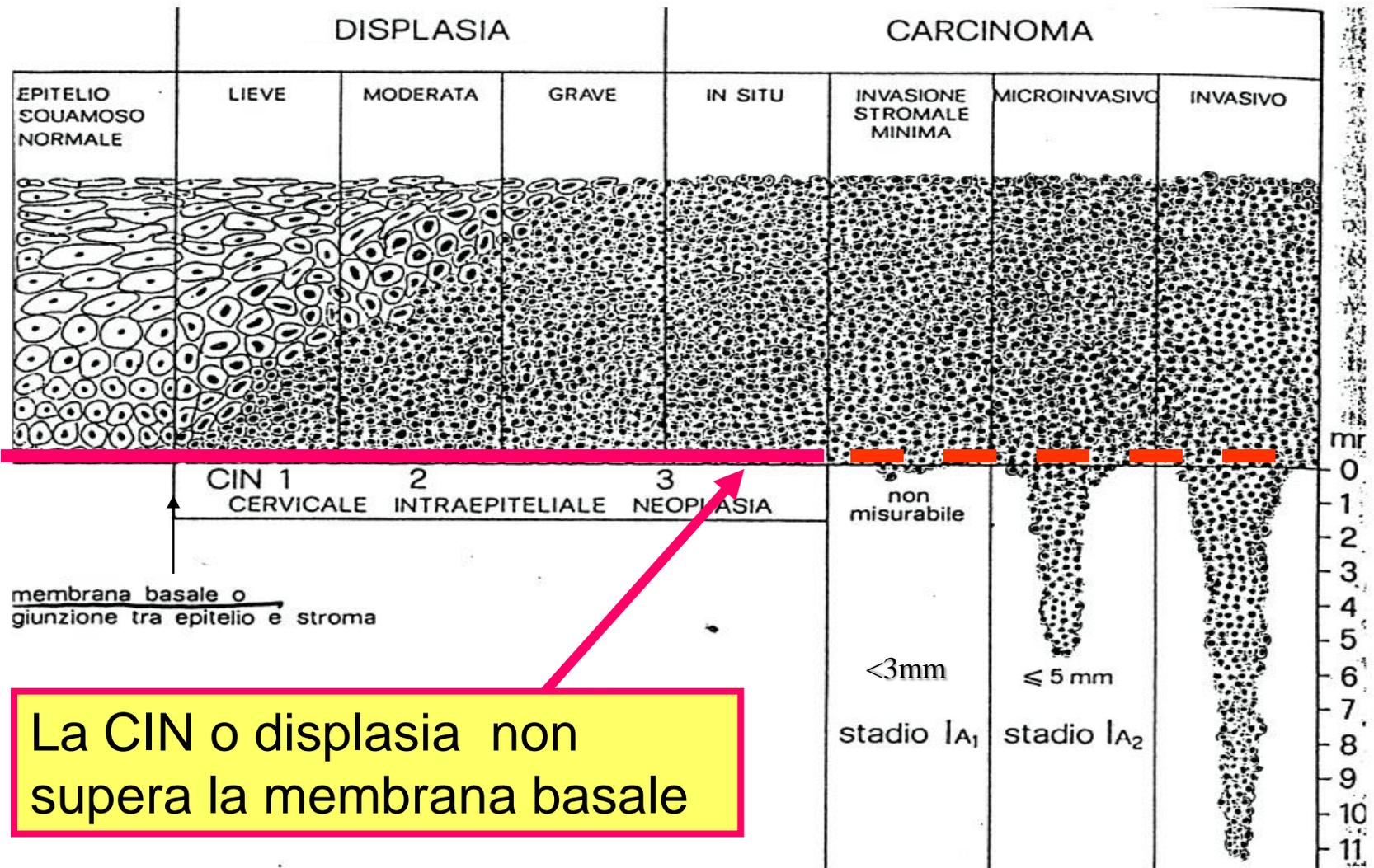
# Oggi conosciamo:

- Fattori di rischio
- Storia naturale
- Agente etiologico
- Cofattori favorenti
- Meccanismo patogenetico

# Fattori di rischio del cancro del collo uterino

- **Inizio precoce dell'attività sessuale**
  - **Partner sessuali multipli**
- **Contraccezione ormonale prolungata**
  - **Non uso del profilattico**
- **Giovane età alla prima gravidanza**
  - **Parti multipli**
- **Immunodepressione (trapianti, dialisi, HIV, ecc.)**
  - **Fumo**
  - **Carenze nutrizionali**
- **Non aver MAI fatto il Pap test o non averlo fatto da molto tempo**

# Storia naturale del cancro del collo uterino



La CIN o displasia non supera la membrana basale

# TERMINOLOGIA

## CIN e Displasia-Ca in situ

- **In linguaggio clinico-istologico**

**CIN (neoplasia intraepiteliale cervicale)**

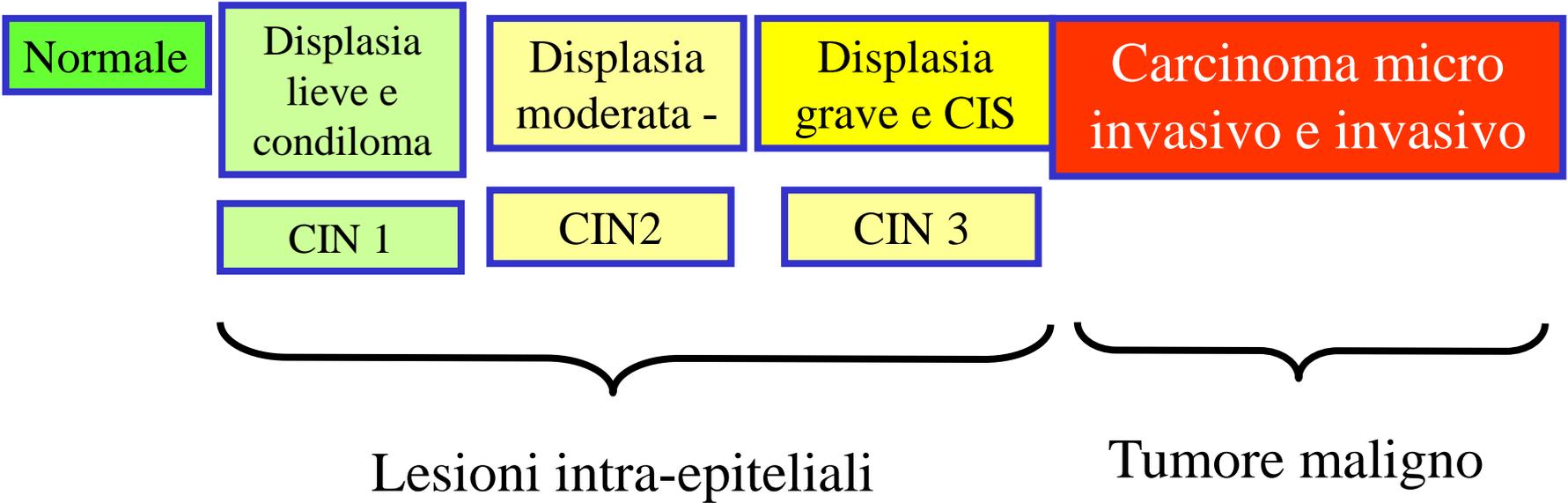
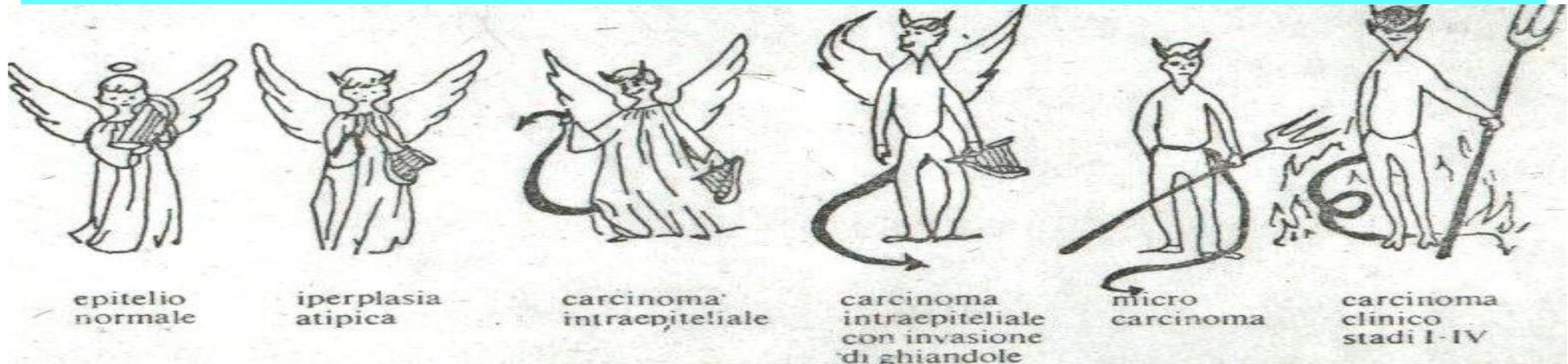
esprime una connotazione di evoluzione di un unico quadro

- **In linguaggio istologico**

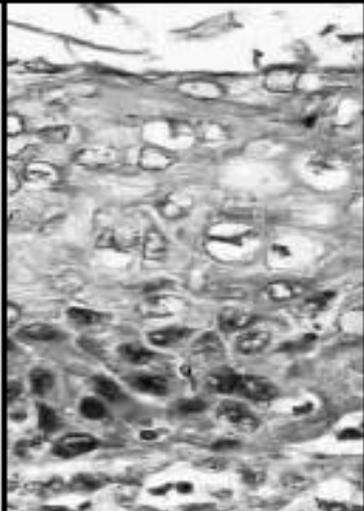
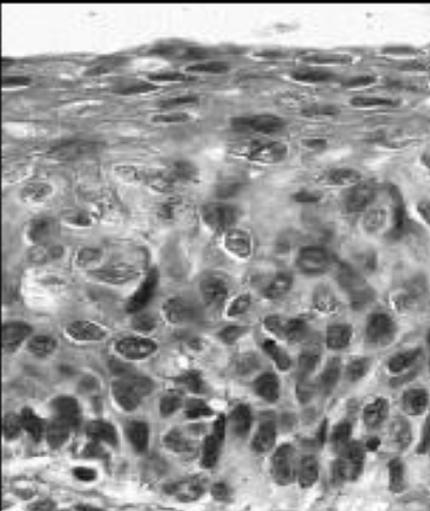
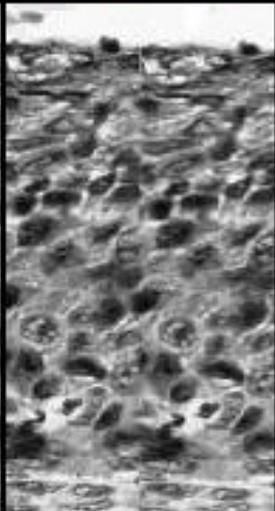
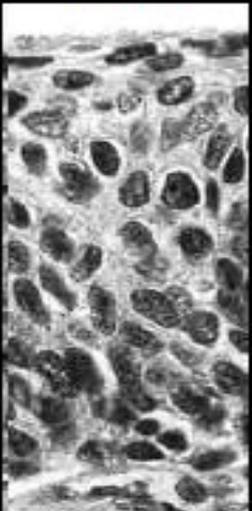
**displasia e carcinoma in situ**

- Esiste una corrispondenza tra le due definizioni

# Storia naturale del cancro del collo uterino



# Nuova terminologia

WHO*	Cytology	LSIL	HSIL		
	Histology	LSIL	p16 staining should be performed*		HSIL
Bethesda Classification System [2]	Cytology	LSIL	HSIL		
	Histology	CIN 1	CIN 2	CIN 3	
Previous terminology		Mild dysplasia	Moderate dysplasia	Severe dysplasia	Carcinoma in-situ
Histologic images					

\*LAST system :nella futura terminologia le lesioni saranno classificate in due gruppi :LSIL con basso potenziale oncogeno e HSIL con alto potenziale oncogeno .Le CIN 2 rientreranno in una delle due categorie in base all'immunoistochimica (esito della p16 )

# CIN : tre possibili evoluzioni

	REGRESSIONE	PERSISTENZA	PROGRESSIONE	
			a CIN 3	a CA
<b>CIN 1</b>	60%	30%	10%	<b>1%</b>
<b>CIN 2</b>	55%*	20%	20%	<b>5%</b>
<b>CIN 3</b>	33%	50%		<b>12%</b>

\* Picco dopo 4 anni dalla diagnosi

Ostor 1991  
Castle 2009

# Tempi di progressione della displasia

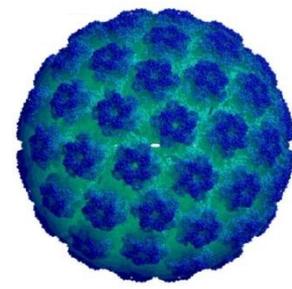
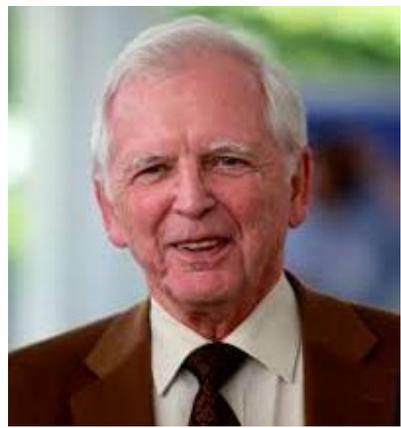
- CIN I                      5 anni                      CIS
- CIN II                      3 anni                      CIS
- CIN III                      1 anno                      CIS
- CIS                          5-14 anni                      CA invasivo

Tempi lunghi .....

# ETIOLOGIA

## HPV

**Human Papilloma Virus**

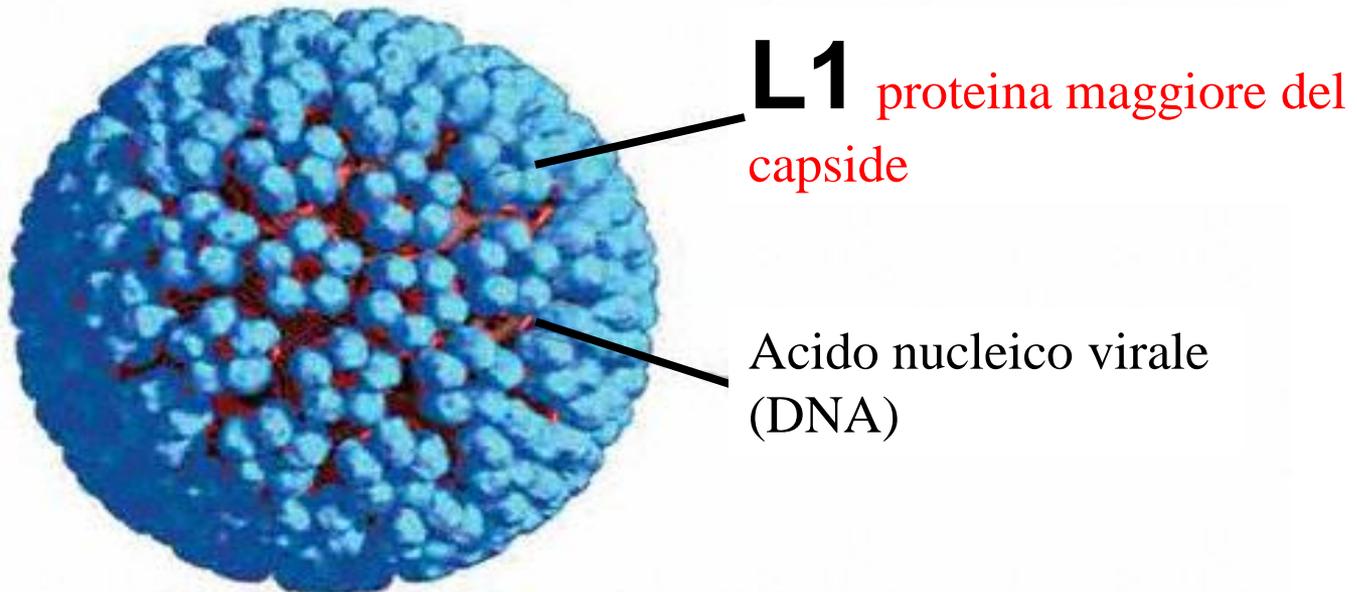


# Etio-Patogenesi

- Nel 1977 Zur Hausen propose il concetto di **oncogenesi virale** indicando il ruolo dell'infezione da parte dello *Human Papilloma Virus (HPV)* nello sviluppo del carcinoma a cellule squamose della cervice uterina.
- Il carcinoma cervicale è la prima neoplasia a essere riconosciuta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come totalmente riconducibile ad un'infezione.

# PAPILLOMAVIRUS

## THREE-DIMENSIONAL MODEL OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS



© Physicians' Research Network, Inc. All rights reserved.

Published in The PRN Notebook, Volume 6, Number 3, September 2001 and

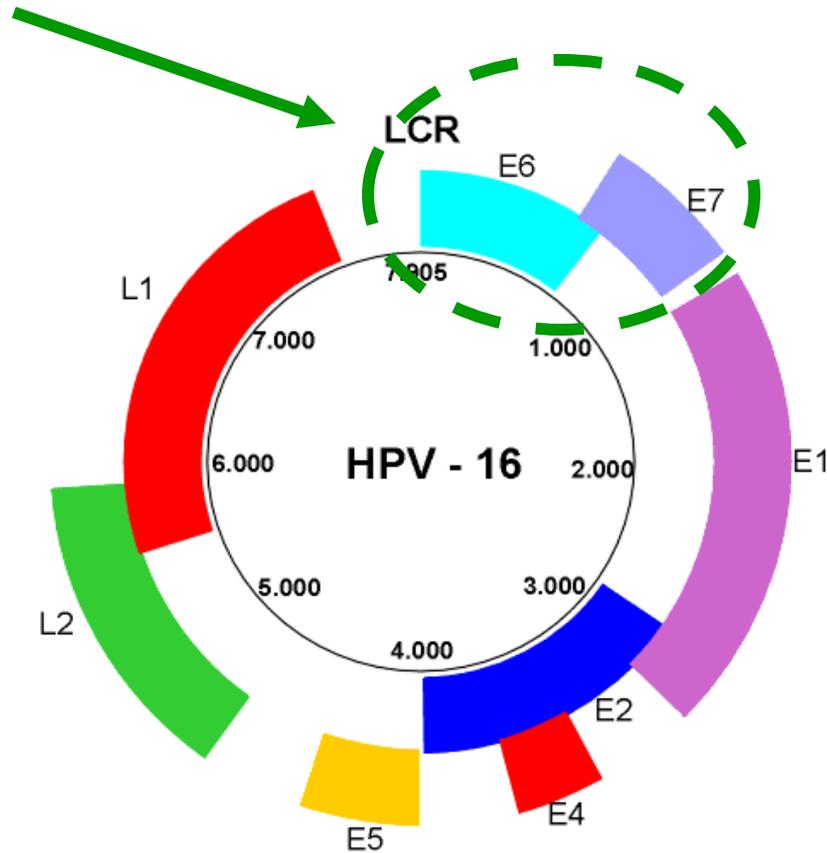
The PRN Notebook Online at [WWW.prn.org](http://WWW.prn.org)

Three-dimensional model of HPV Created by Louis E. Henderson, PhD,

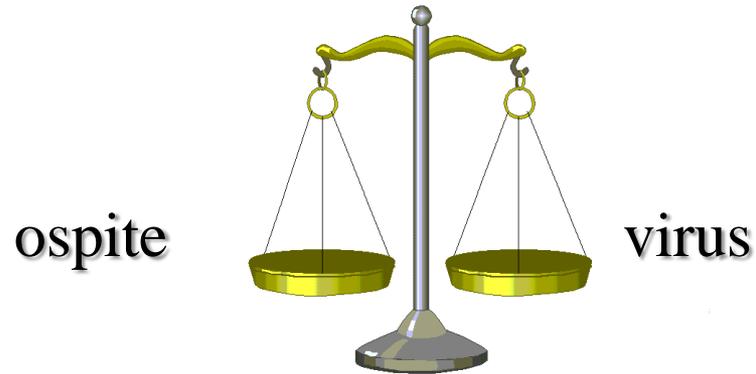
Frederick Cancer Research Center.

# Il genoma di HPV si suddivide in 3 regioni:

- regione precoce (“**Early**”- E):  
geni coinvolti nei processi di trascrizione, replicazione e trasformazione virali, tra cui gli oncogeni E6 e E7
- regione tardiva (“**Late**”-L) :  
geni che codificano per le proteine strutturali (capside)
- regione di controllo (LCR) :  
contiene geni che regolano la trascrizione e la replicazione



# Storia naturale dell'infezione



**Esistono due possibili evoluzioni dell'infezione da HPV:**

**1) infezione transitoria ++++++**

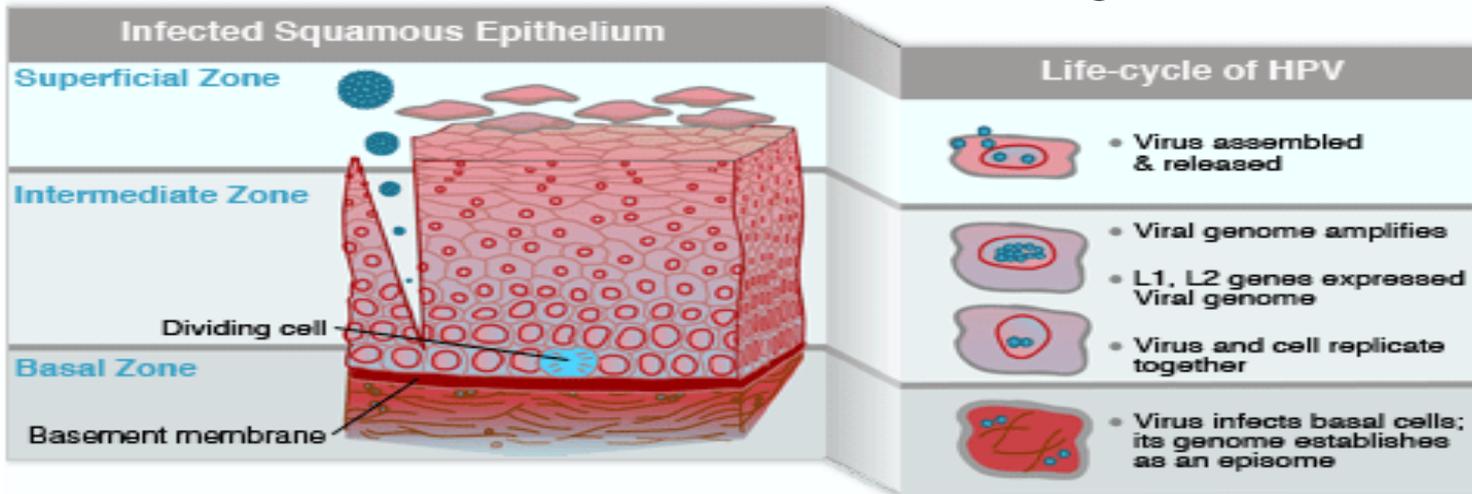
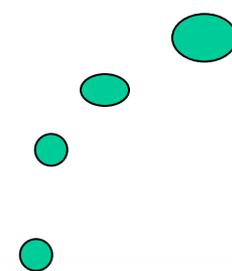
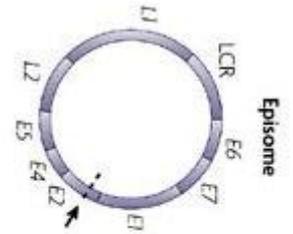
**2) infezione persistente +-**

# Storia naturale dell'infezione da HPV

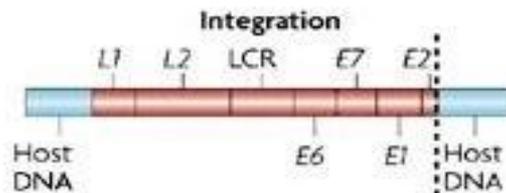
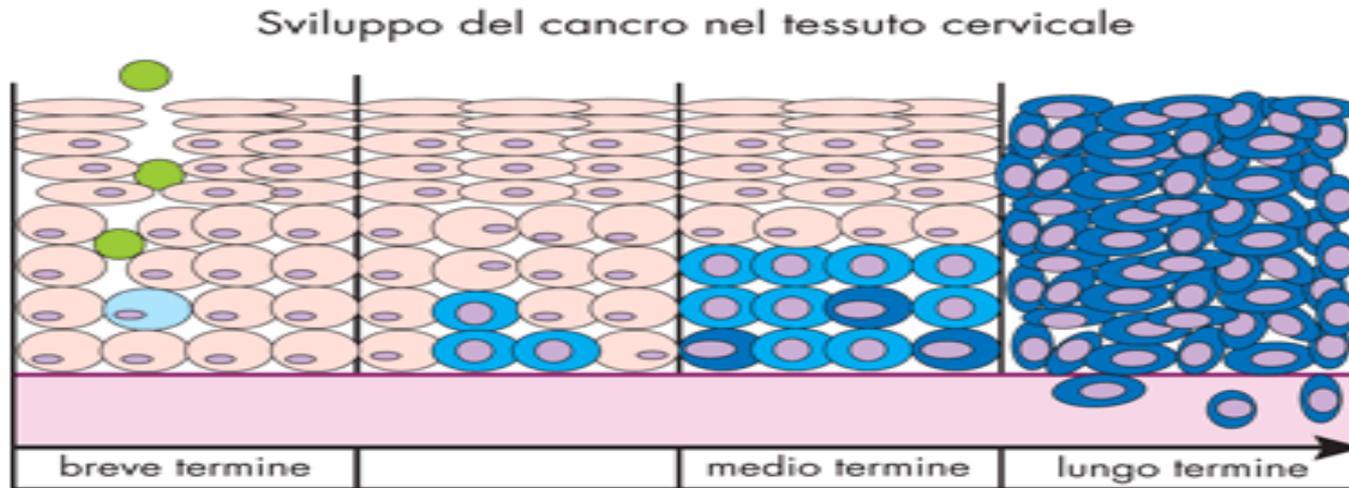
- Infezione transitoria
  - Più frequente, soprattutto nelle donne giovani
  - Più probabile se infezione da virus a basso rischio poco aggressivi ma anche ad alto rischio
  - Non lascia esiti
  - Il virus resta in forma latente e può riattivarsi
- Infezione persistente (almeno oltre 2 anni)
  - Più rara
  - Soprattutto da virus più aggressivi ,ad alto rischio
  - Favorita da cofattori (deficit immunitario, infezioni Clamidia-Herpes, fumo,pillola per lungo tempo ecc)
  - La persistenza del virus nella cellula favorisce l'integrazione del DNA virale nel DNA cellulare ed è più probabile che si avvii il processo di trasformazione neoplastica

# INFEZIONE TRANSITORIA

DNA virale in forma episomiale (non integrato)

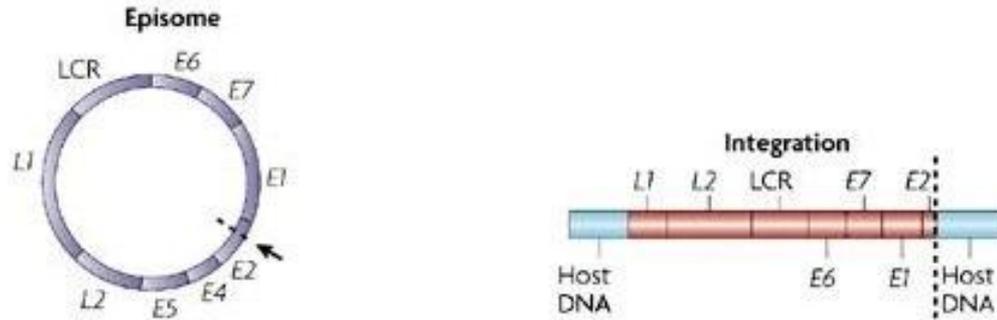


# Infezione persistente

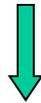


- Durante la persistenza del virus può avvenire lentamente l'**integrazione del suo DNA** nel DNA della cellula ospite

# Steps del meccanismo trasformatante



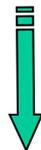
Il DNA virale **si integra** nel DNA cellulare ospite

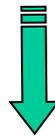


Scompaiono geni virali E2 soppressori di E6/E7

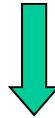


Sovra-espressione oncogeni E6/E7



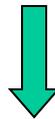


**Oncoproteine virali E6 e E7  
Sovra-espresse**



**Inibizione di proteine antitumorali  
della cellula ospite**

**p53 e Rb**

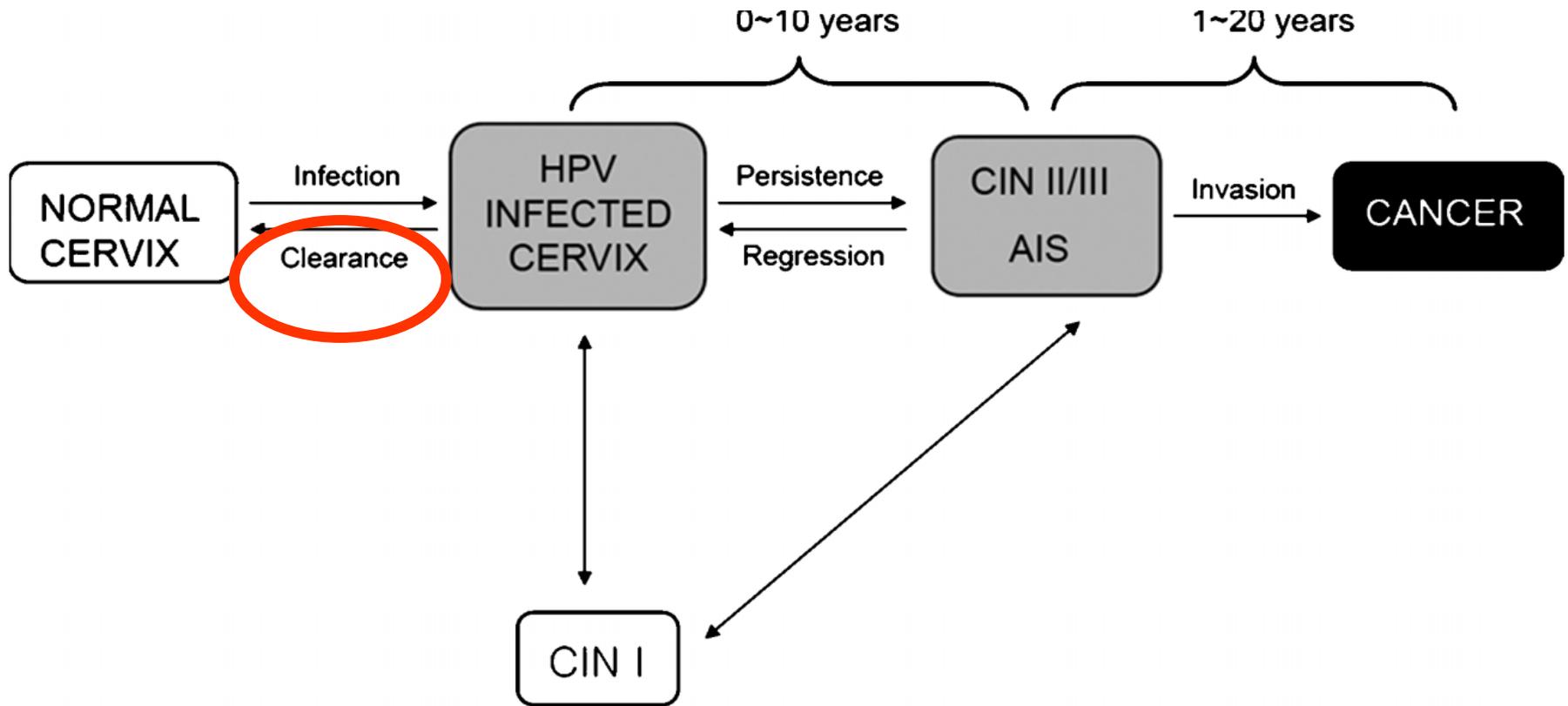


**Funzioni che vengono a mancare:**

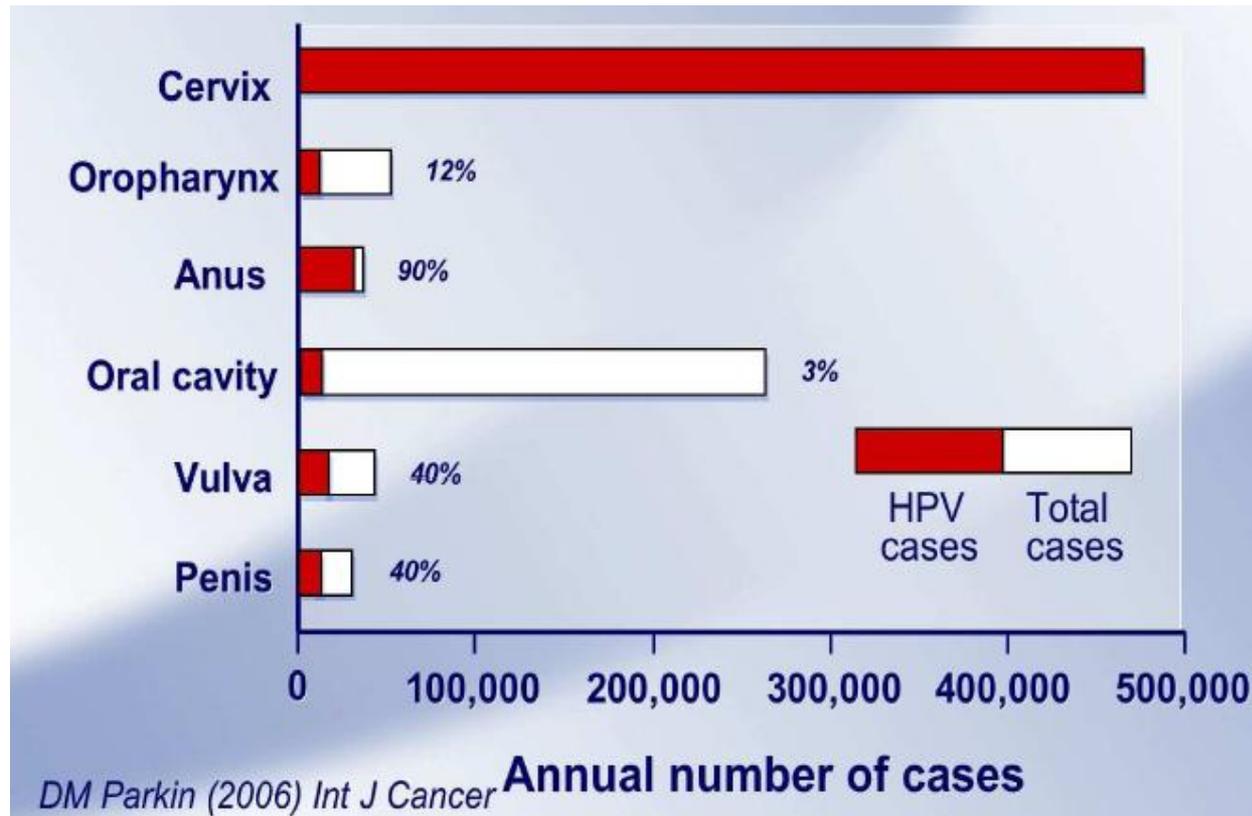
- arresto della cellula in fase G1
- riparazione del DNA danneggiato
- Induzione di apoptosi ( morte cellulare)

**Instabilità del genoma cellulare  
Divisione della cellula ospite incontrollata  
Perdita della capacità di differenziazione  
Immortalità della cellula  
+ Soggetta a mutazioni → Cancro**

# Meccanismo trasformante. Dall'infezione al carcinoma



# Stesso meccanismo trasformante probabile nella patogenesi dei tumori HPV correlati



HPV: Quali?

# Nuova classificazione HPV in base al rischio di causare il carcinoma

- Gruppo 1 ad alto rischio:

16, 18, 31, 33, 35, 39, 45,  
51, 52, 56, 58, 59

(causa di CIN, VAIN, VIN, AIS, AdenoCa e Ca squamo-cellulare della cervice, Ca vagina, Ca vulva, Ca pene, Ca ano)

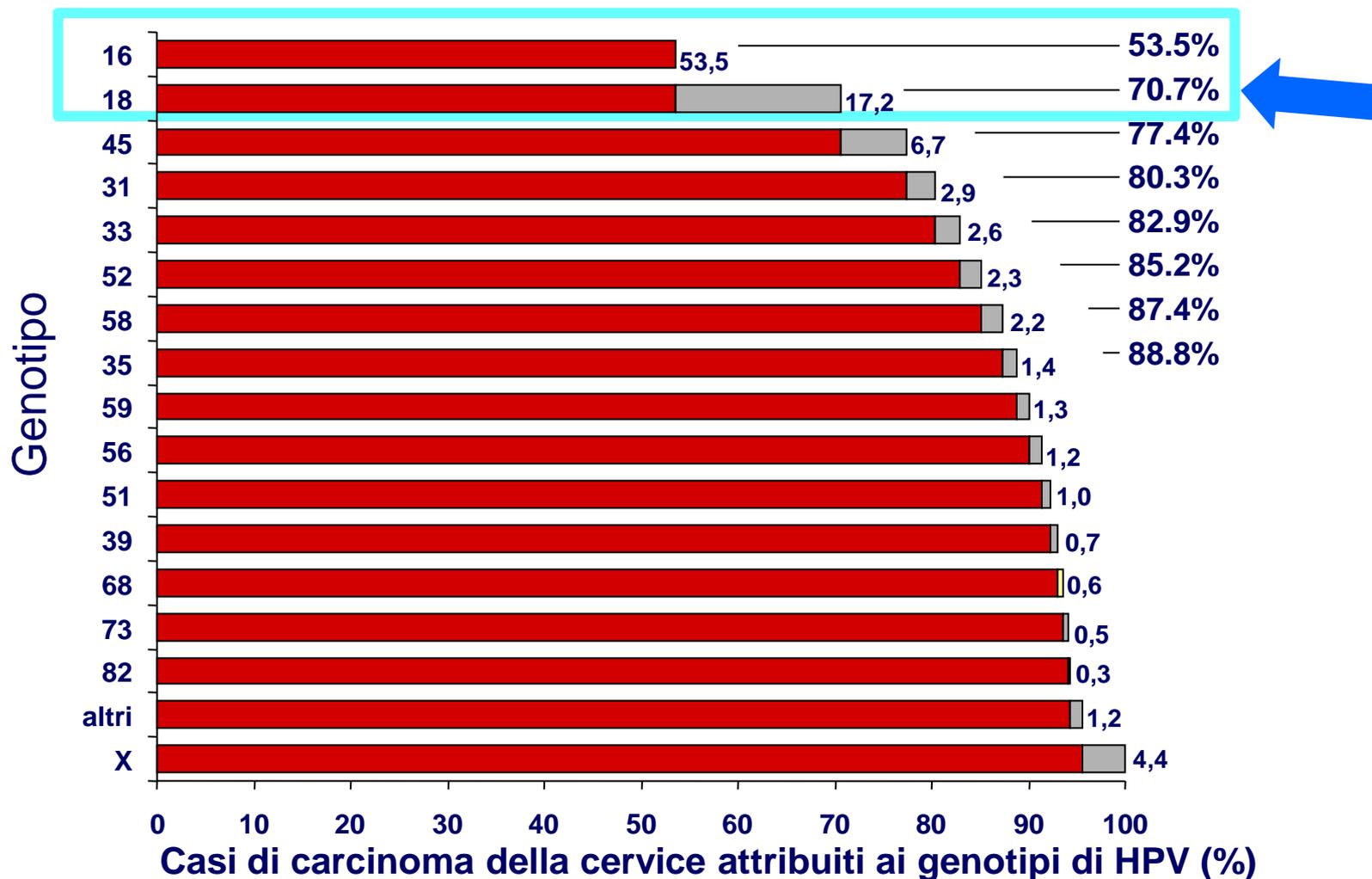
- Gruppo 2A probabilmente a rischio: 68

- Gruppo 2B possibilmente a rischio: 26, 30, 34, 53, 66, 67,  
69, 70, 73, 82, 85, 87

- Gruppo 3 non carcinogenetico: 6, 11, 42, 43, 44, 54, 55

(causa di verruche, papillomi, condilomi acuminati ano genitali).

# HPV definiti ad alto rischio perchè sono stati identificati più frequentemente nei tumori cervicali



# *Ma gli HPV ad alto rischio sono molto frequenti.....*

Popolazione generale	18-64%
Bambini 0-6 anni	0.8 %
Età < 30 anni	20-75%
Età 35-55 anni	4.5%
Pap test negativo	13-31%

ASCUS	30-49%
LSIL	> 90%
HSIL	99%
CIN I	50%
CIN II-III	96-98%
Carcinoma	99-100%

.....un po' di conti

**Su 100.000 donne:**

80.000 HPV alto rischio



10.000 persistenza



**1:100 persiste**

per almeno 10-15 anni



**10 donne  
Carcinoma**



70-90%  
infezione  
transitoria



**Persistenza :**  
vero fattore di  
rischio .....

- .....**HPV persistente** ( sottotipi ad alto rischio) è il fattore “**necessario**” ma da solo “**non sufficiente**” per indurre il cancro
- Occorre la presenza di fattori favorenti la persistenza dell’HPV e la carcinogenesi, detti **cofattori**

# HPV e cofattori



## Cofattori nello sviluppo del cancro (WHO)

- Cofattori legati all'HPV (genotipo virale, infezione multipla con genotipi ad alto rischio, alta carica virale)
- Cofattori legati all'ospite (immunodepressione come infezione da HIV, farmaci immunosoppressori)
- Cofattori esterni
  - fumo di tabacco
  - uso di contraccettivi orali per 5 o più anni
  - coinfezioni con altre malattie a trasmissione sessuale
    - Chlamydia trachomatis
    - HSV 2

# Etiopatogenesi :sintesi

- HPV ad alto rischio
- Cofattori
- Infezione persistente

# Inquadramento della malattia da HPV

# Manifestazioni della malattia da HPV

## **1. Infezione virale**

HPV latente

HPV subclinica

HPV clinica (Condilomatosi florida)

## **2. Malattia HPV- correlata**

Displasia

Carcinoma

## 2.Malattie HPV- correlate

- **Lesioni preneoplastiche**

Displasia cervicale o CIN

(neoplasia intraepiteliale cervicale)

AIS (adenoca in situ)

VAIN (Neoplasia intraepiteliale Vaginale)

VIN (Neoplasia intraepiteliale Vulvare)

AIN ( neoplasia intraepiteliale anale)

- **Carcinoma invasivo**

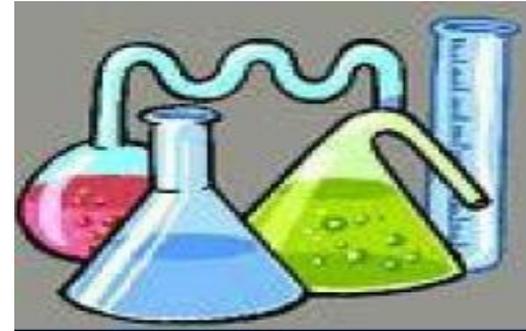
Portio,vagina,vulva, e ano, pene, via orale e vie aeree

# Diagnosi e trattamento dell'infezione da HPV

- Latente
- Subclinica
- Condilomatosi florida

# Infezione virale

- **Latente**: asintomatica  
diagnosticata con test  
molecolari di laboratorio
- **Sub-clinica**: asintomatica  
diagnosticata con Pap test,  
colposcopia e biopsia



**NO TERAPIA → CONTROLLI**

# Infezione virale

- **Condilomatosi florida:** sintomatica diagnosticata con la visita

- *Distruzione fisica o escissione*

Vaporizzazione laser  
Vaporizzazione a radiofrequenza  
Crioterapia  
Escissione laser  
Escissione a radiofrequenza (con ansa o ago)  
Escissione chirurgica a lama fredda

- *Distruzione chimica o citotossica*

Podofilina al 10-25%  
Podofilotossina soluzione 0,5%  
Acido tricloroacetico al 50-80%  
5-Fuorouracile in crema al 5 %

- *Immunostimolazione*

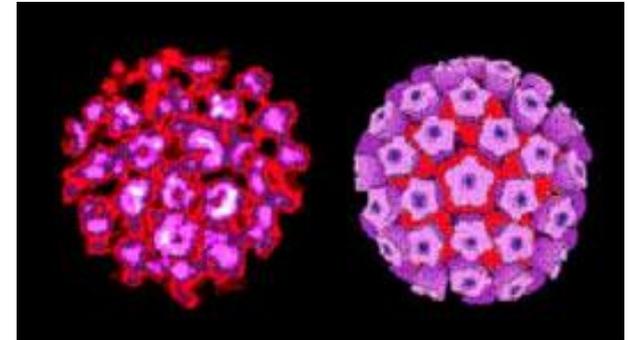


Interferone intralesionale  
Imiquimod crema 5%



## *TERAPIA dell' INFEZIONE DA HPV: considerazioni*

- Qualunque sia la terapia scelta, il DNA virale persiste in forma latente nei tessuti e può recidivare



- Non esistono evidenze per cui i trattamenti oggi disponibili siano in grado di
  - Eradicare l'infezione da HPV
  - Diminuire l'infettività
  - Influire sulla storia naturale

Fine