

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

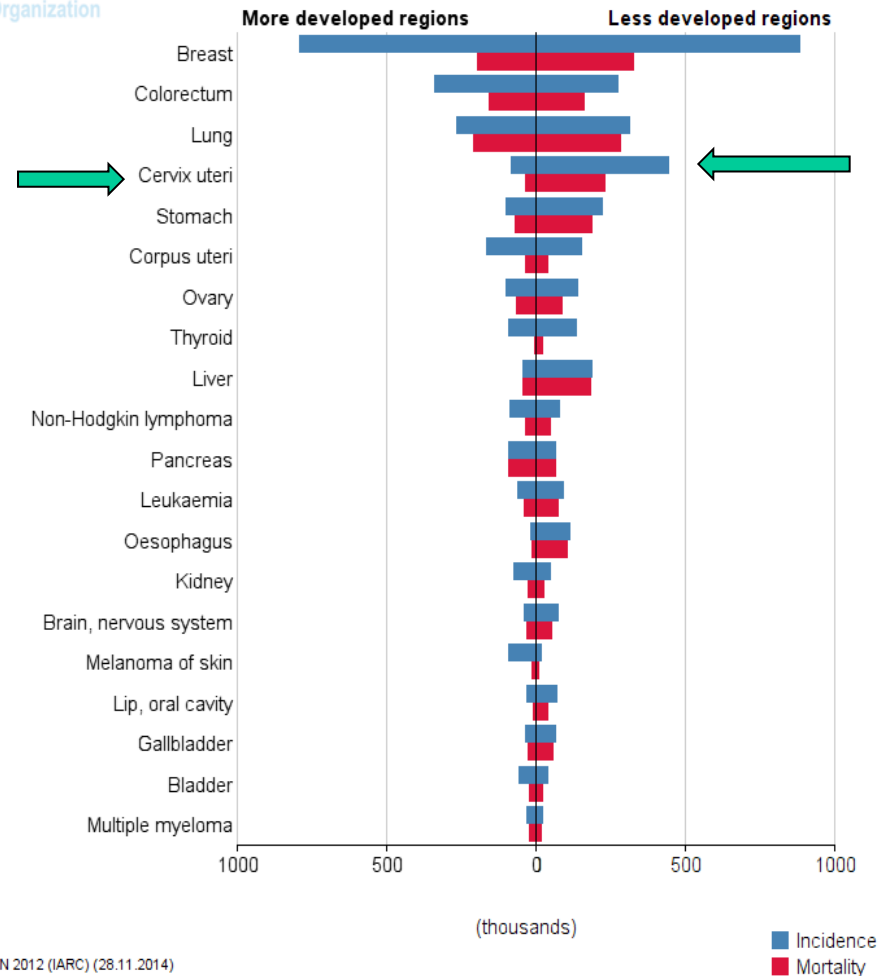
✓ Rappresenta il **6%** delle neoplasie maligne della donna a livello mondiale

✓ 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

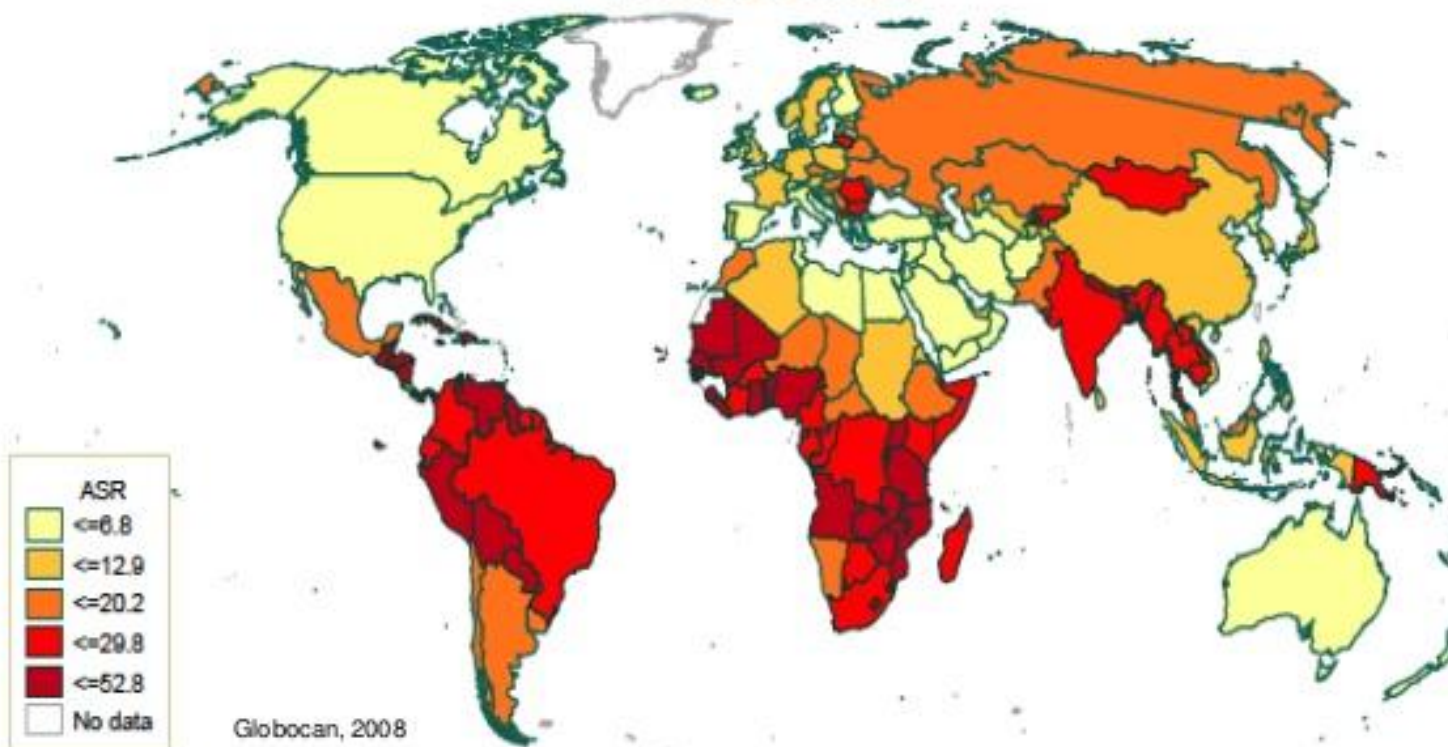
MINISTERIO DE SALUD

DIRECCION DE SALUD V
LIMA CIUDAD



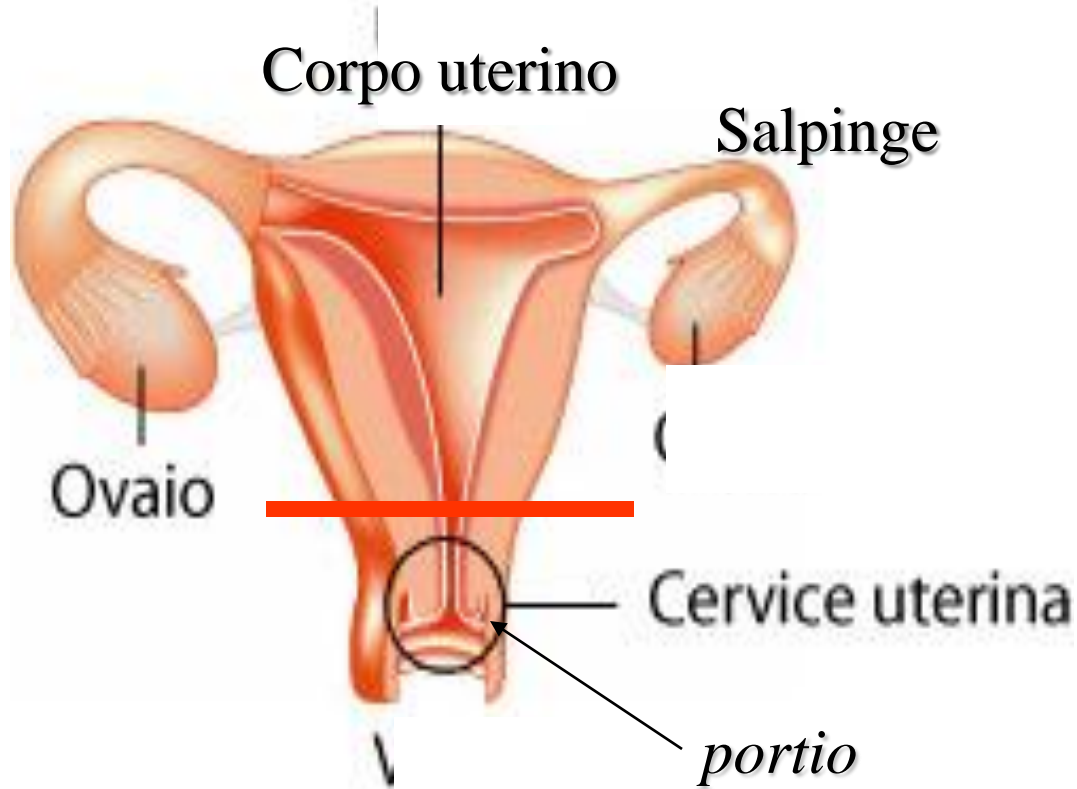
Cáncer de Cuello Uterino en el Mundo

Incidencia

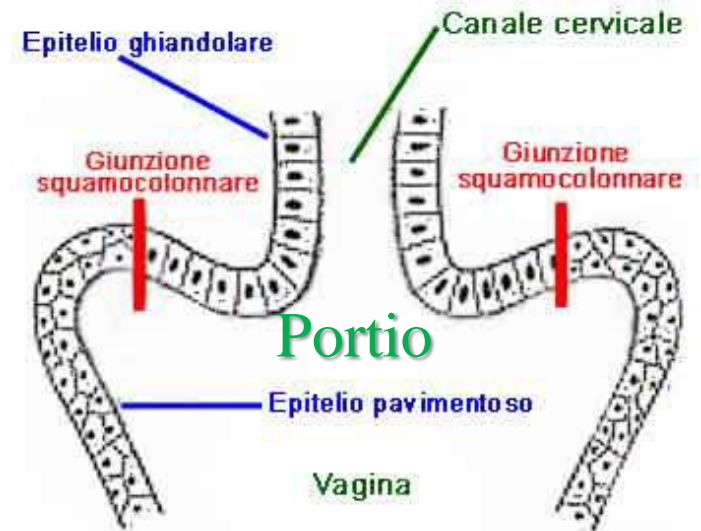


Dr. Mario J. Gamarra Paredes

Cenni di Anatomia



Macroscopico

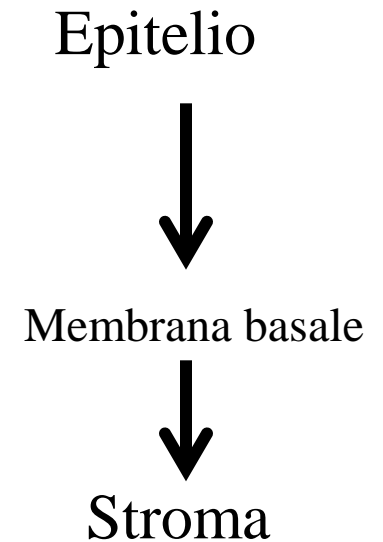
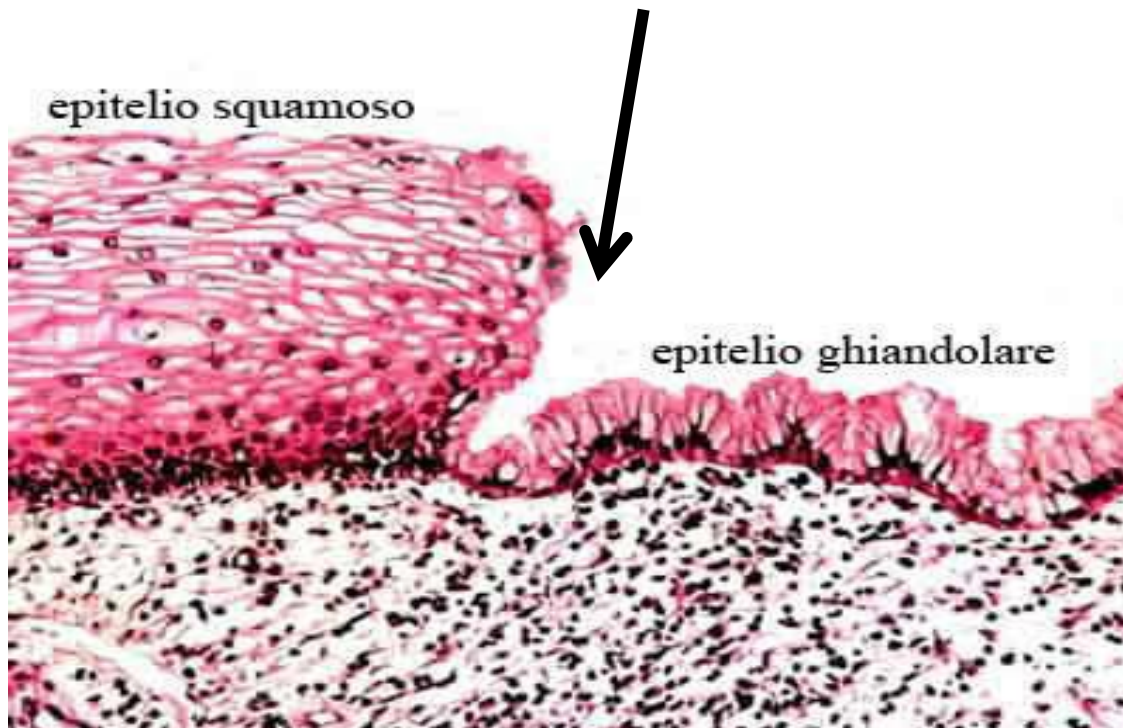


Microscopico- Istologico

Il carcinoma insorge da:

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

GIUNZIONE SQAMOCOLONNARE



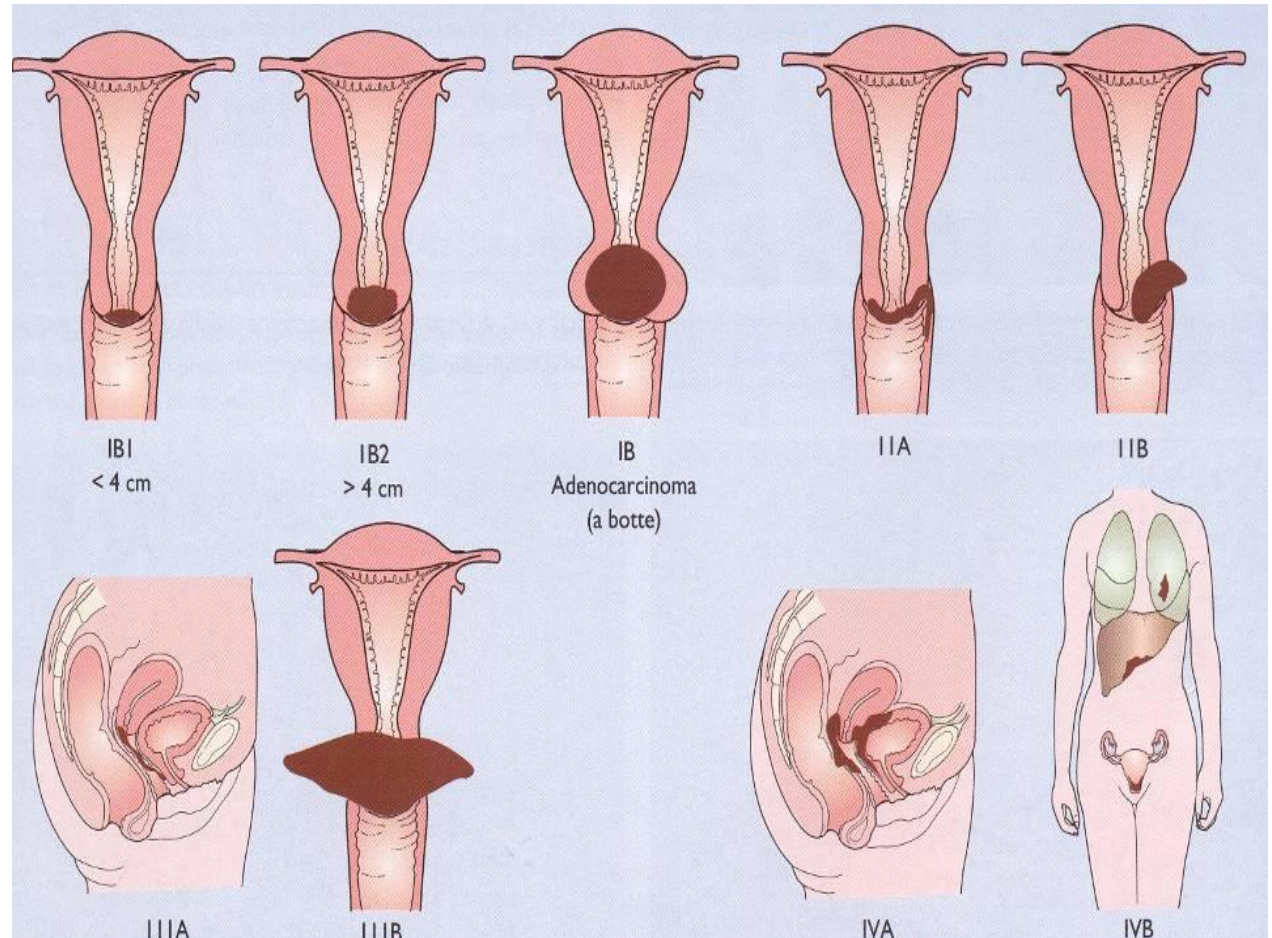


- Insorgenza lenta
- Progressiva invasione degli organi vicini (retto, vescica, parametri, linfonodi)
- Metastasi a distanza

* L' Adenocarcinoma ha prognosi peggiore

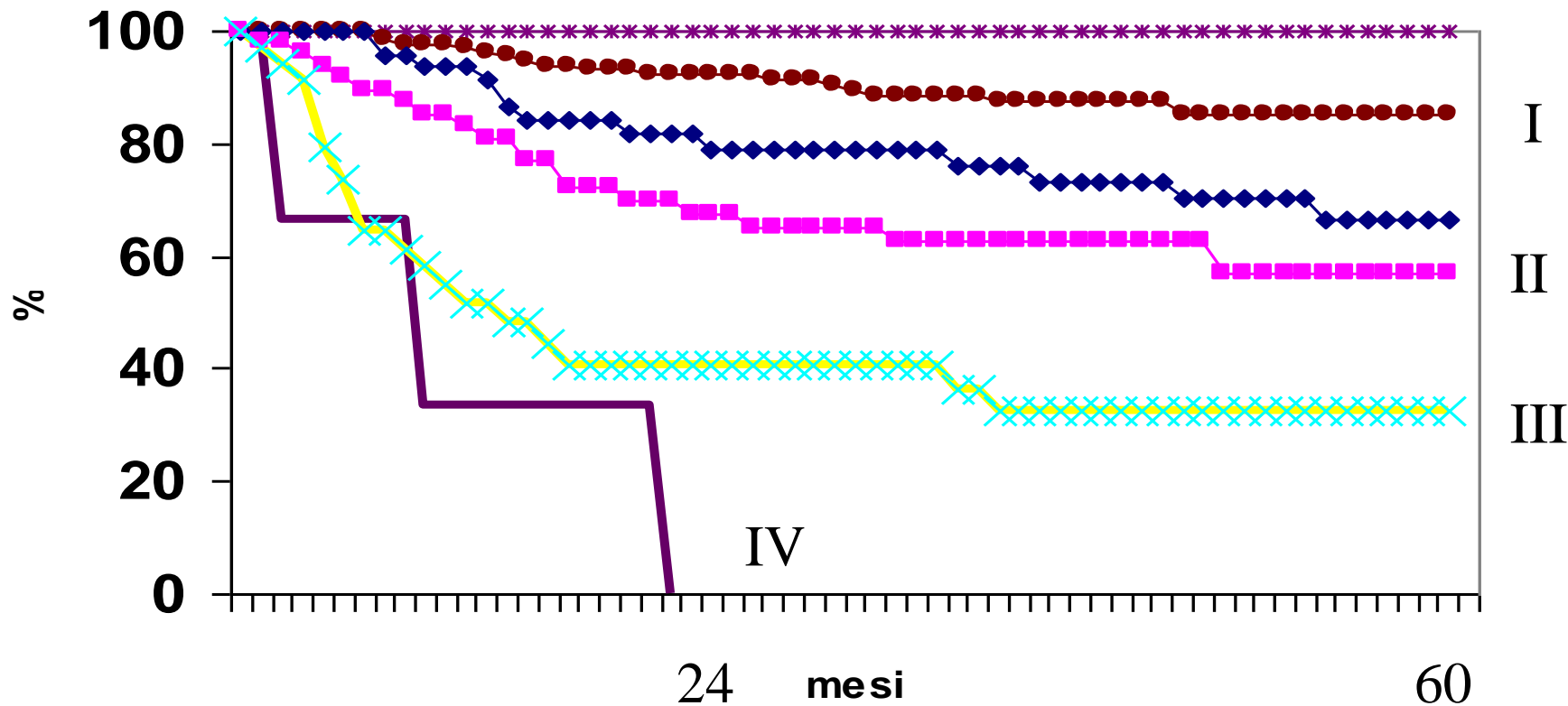
Stadi di invasione del cancro

- **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

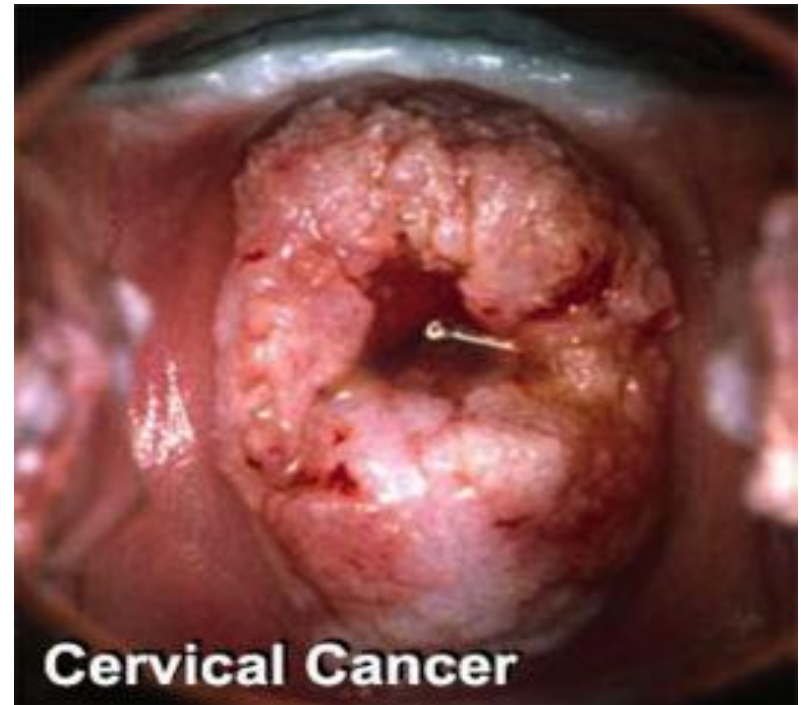
RMN(grandezza T, profondità di invasionestromale, dei parametri, vescica, retto,vagina)

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**

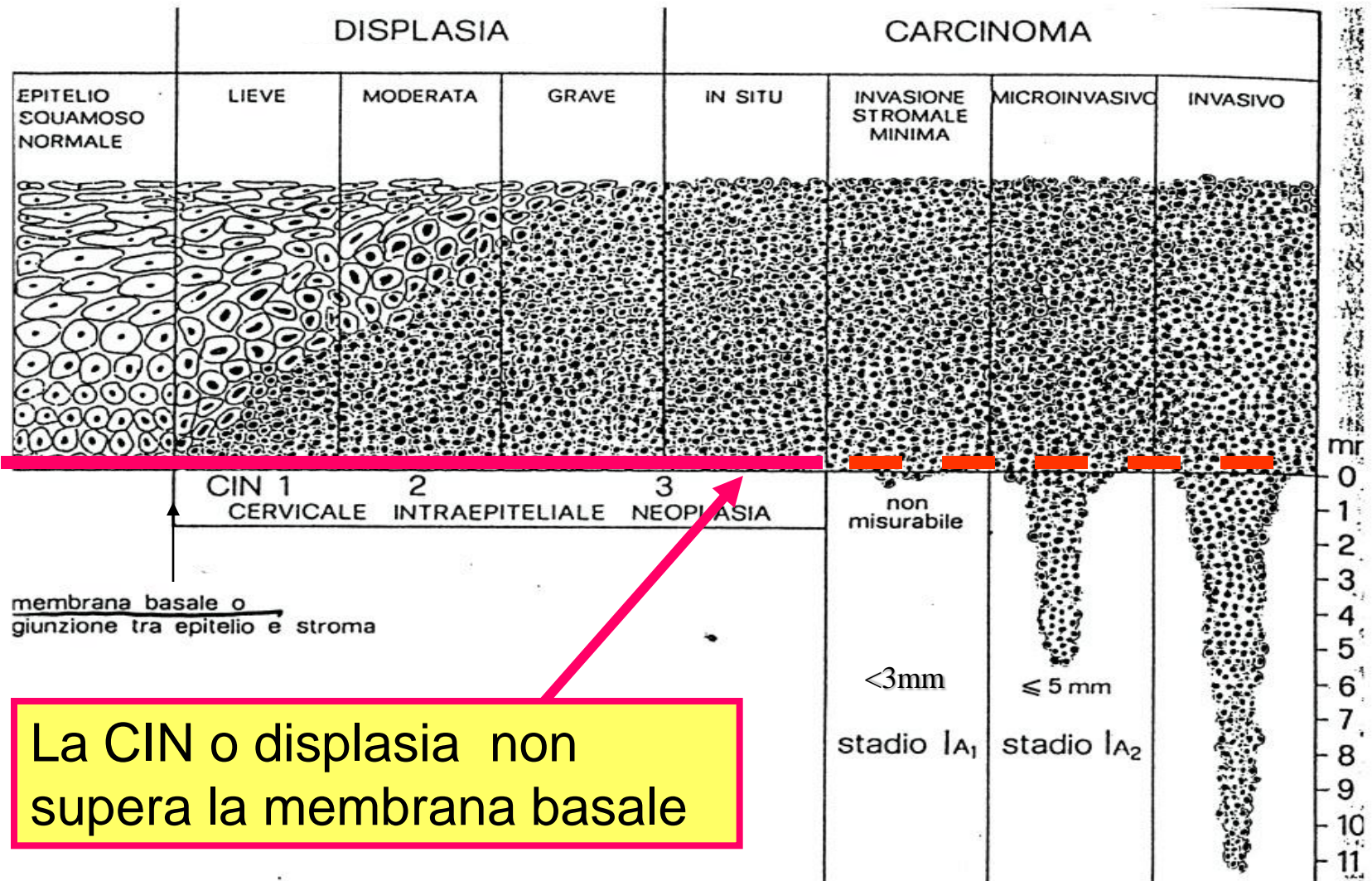
Oggi conosciamo:

- 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



Normale

Displasia lieve e condiloma

Displasia moderata -

Displasia grave e CIS

Carcinoma micro invasivo e invasivo

CIN 1

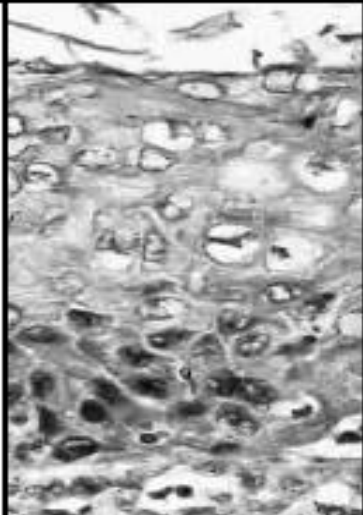
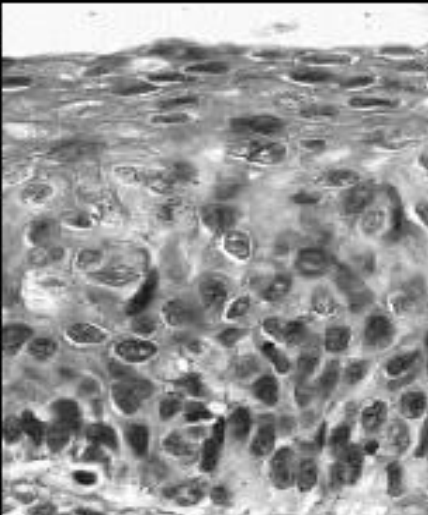
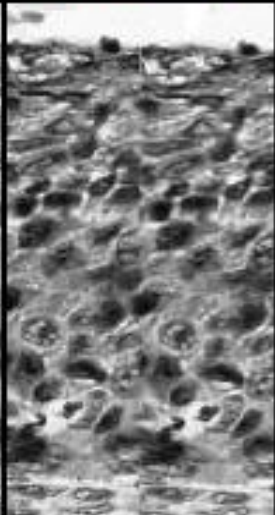
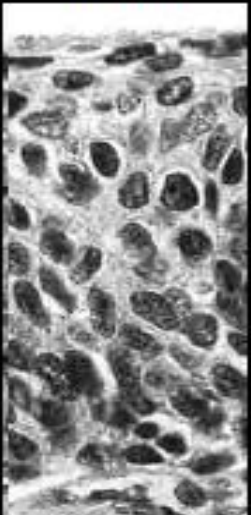
CIN2

CIN 3

Lesioni intra-epiteliali

Tumore maligno

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 |
| CIN 1 | 60% | 30% | 10% | 1% |
| CIN 2 | 55%* | 20% | 20% | 5% |
| CIN 3 | 33% | 50% | | 12% |

* Picco dopo 4 anni dalla diagnosi

Ostor 1991
Castle 2009

Tempi di progressione della displasia

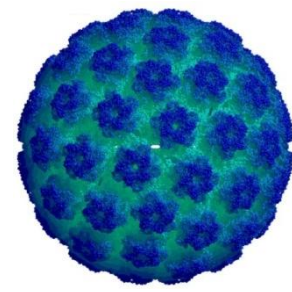
- CIN I 5 anni CIS
- CIN II 3 anni CIS
- CIN III 1 anno CIS
- CIS 5-14 anni CA invasivo

Tempi lunghi

ETIOLOGIA

HPV

Human Papilloma Virus

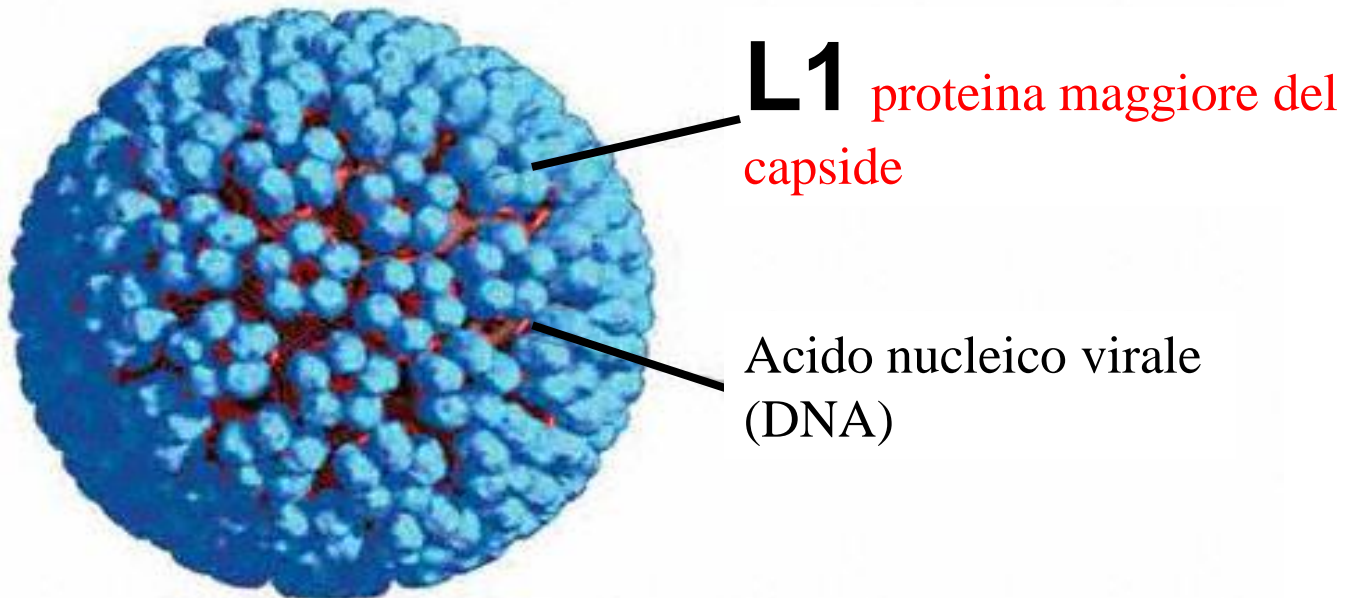


Etio-Patogenesi

- 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

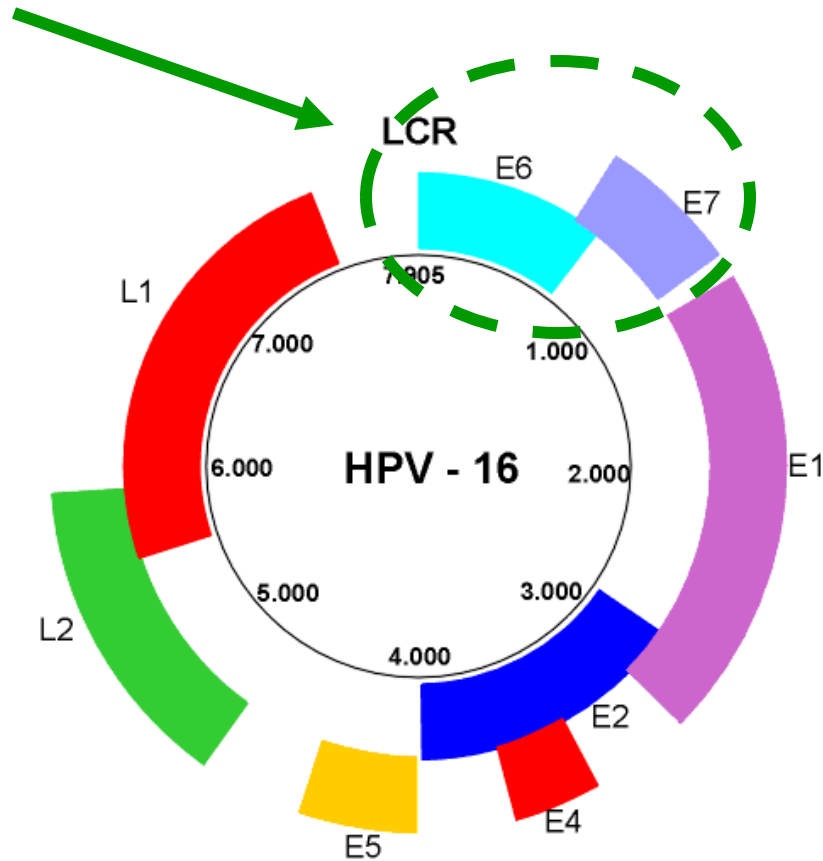
The PRN Notebook Online at WWW.prn.org

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

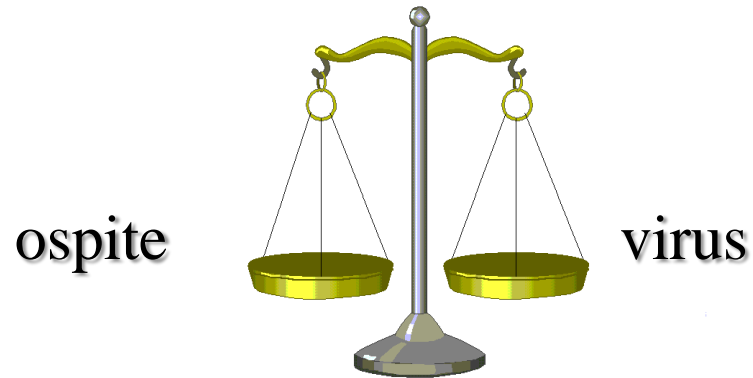
Frederick Cancer Research Center.

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 +++++++

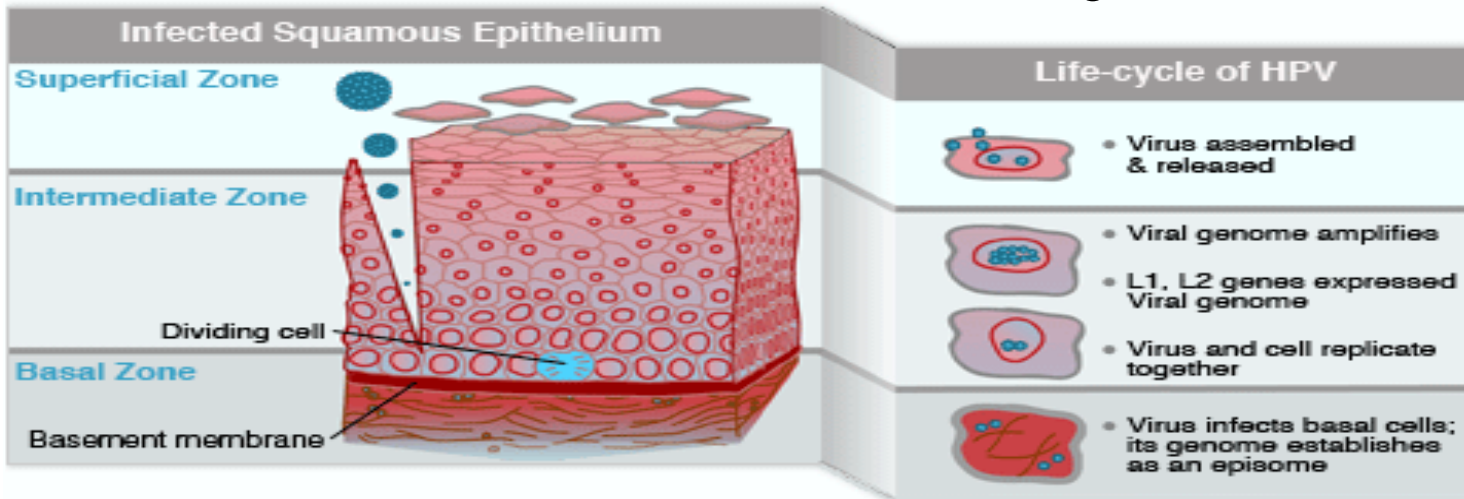
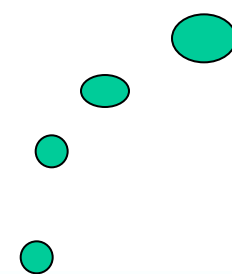
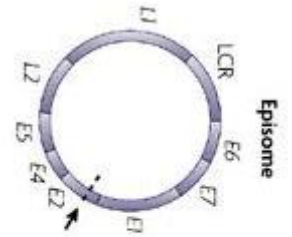
2) infezione persistente +-

Storia naturale dell'infezione da HPV

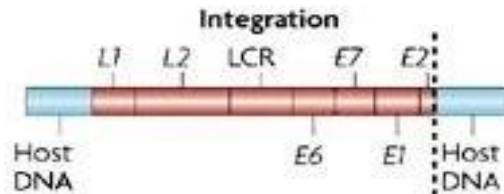
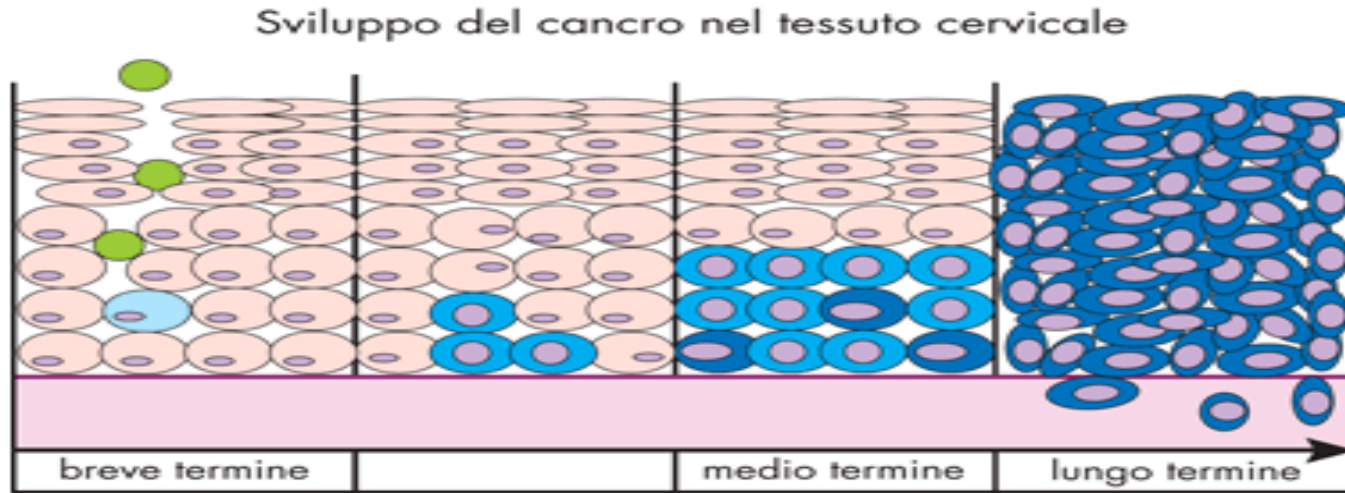
- Infezione transitoria
 - Più frequente, soprattutto nelle donne giovani
 - Più probabile se infezione da virus a basso rischio poco aggressivi ma anche ad alto rischio
 - Non lascia esiti
 - Il virus resta in forma latente e può riattivarsi
- Infezione persistente (almeno oltre 2 anni)
 - Più rara
 - 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)

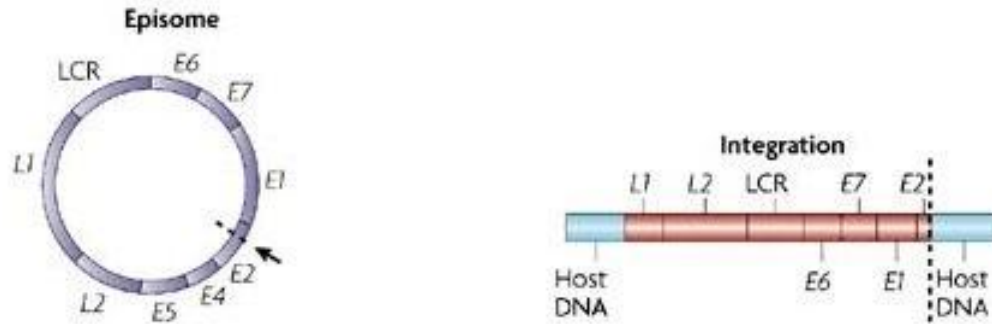


Infezione persistente

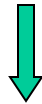


- Durante la persistenza del virus può avvenire lentamente l'**integrazione del suo DNA** nel DNA della cellula ospite

Steps del meccanismo trasformante



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

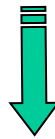


Scompaiono geni virali E2 soppressori di E6/E7

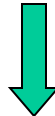


Sovra-espressione oncogeni E6/E7



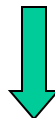


**Oncoproteine virali E6 e E7
Sovra-espresse**



**Inibizione di proteine antitumorali
della cellula ospite**

p53 e Rb

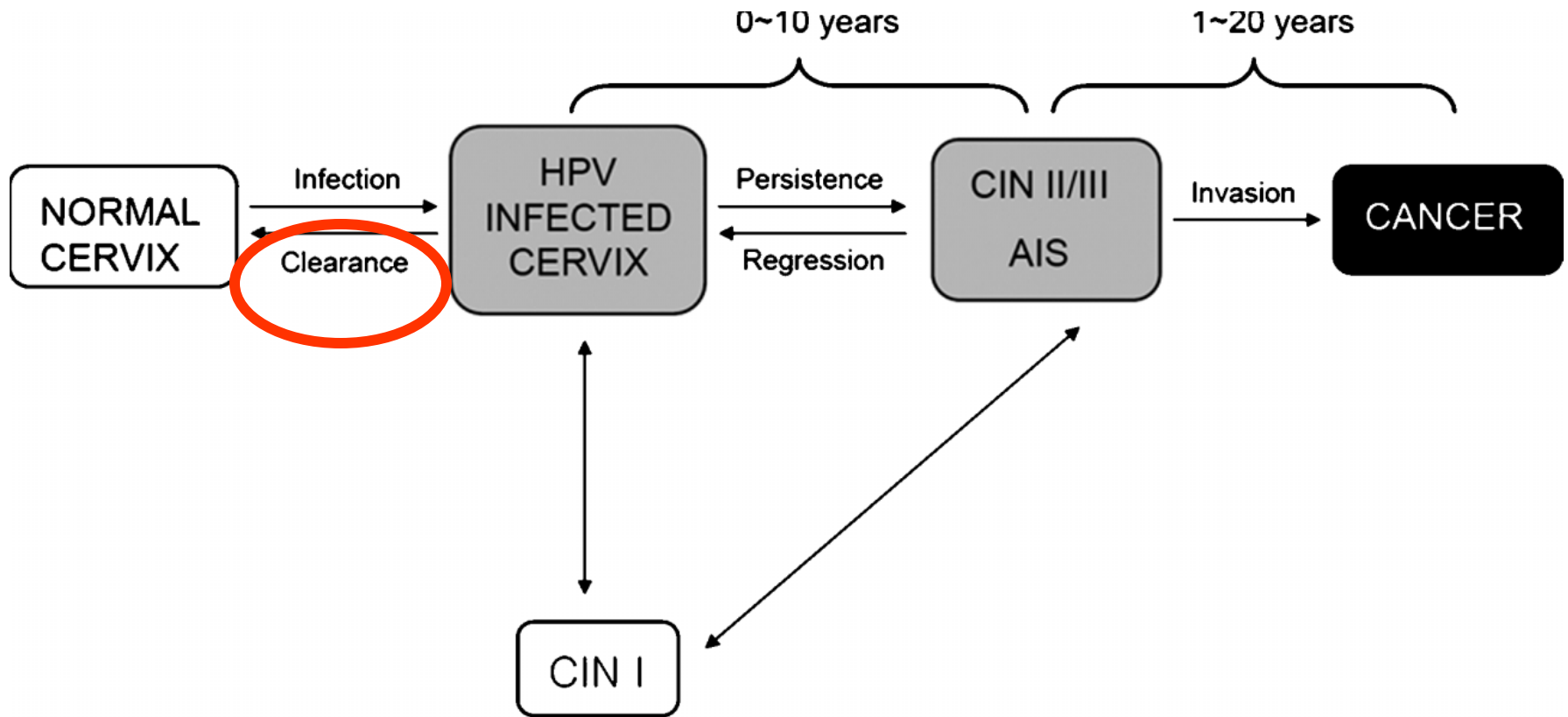


Funzioni che vengono a mancare:

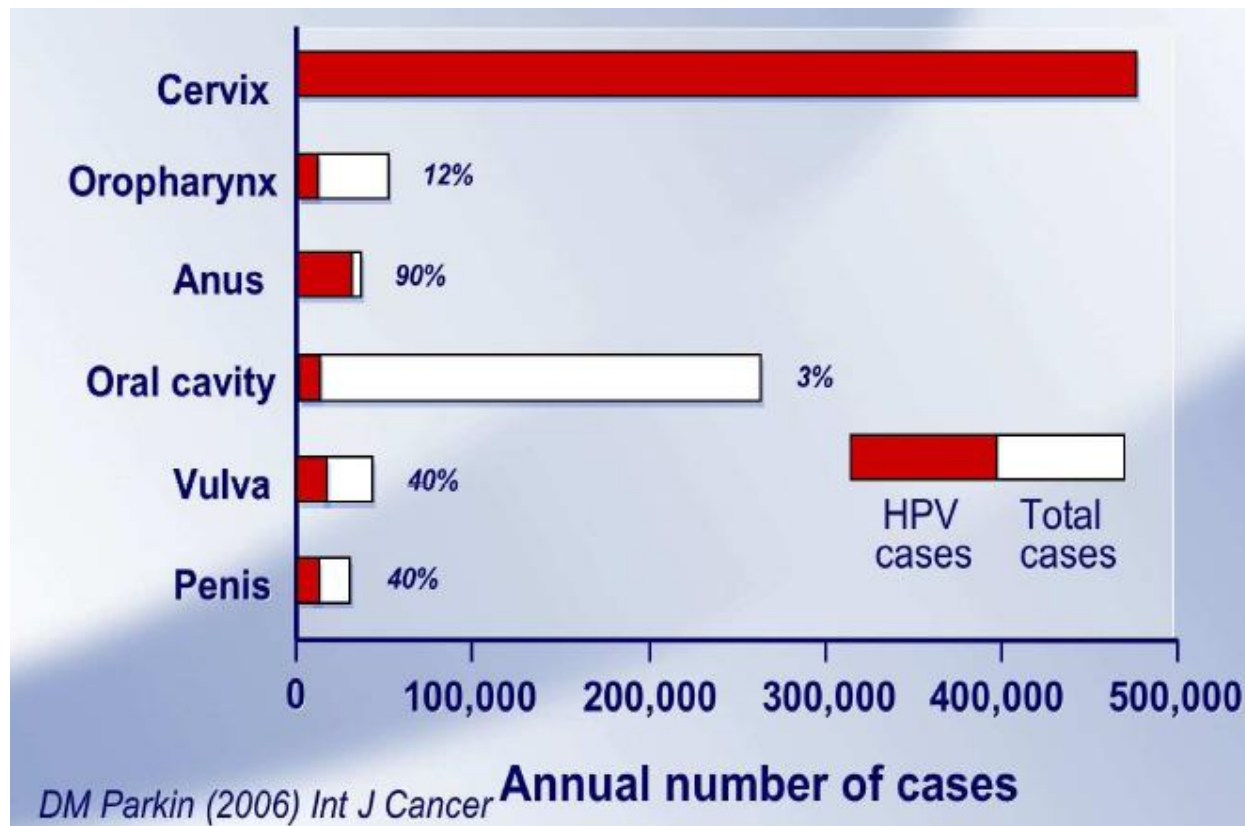
- arresto della cellula in fase G1
- riparazione del DNA danneggiato
- Induzione di apoptosi (morte cellulare)

**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)

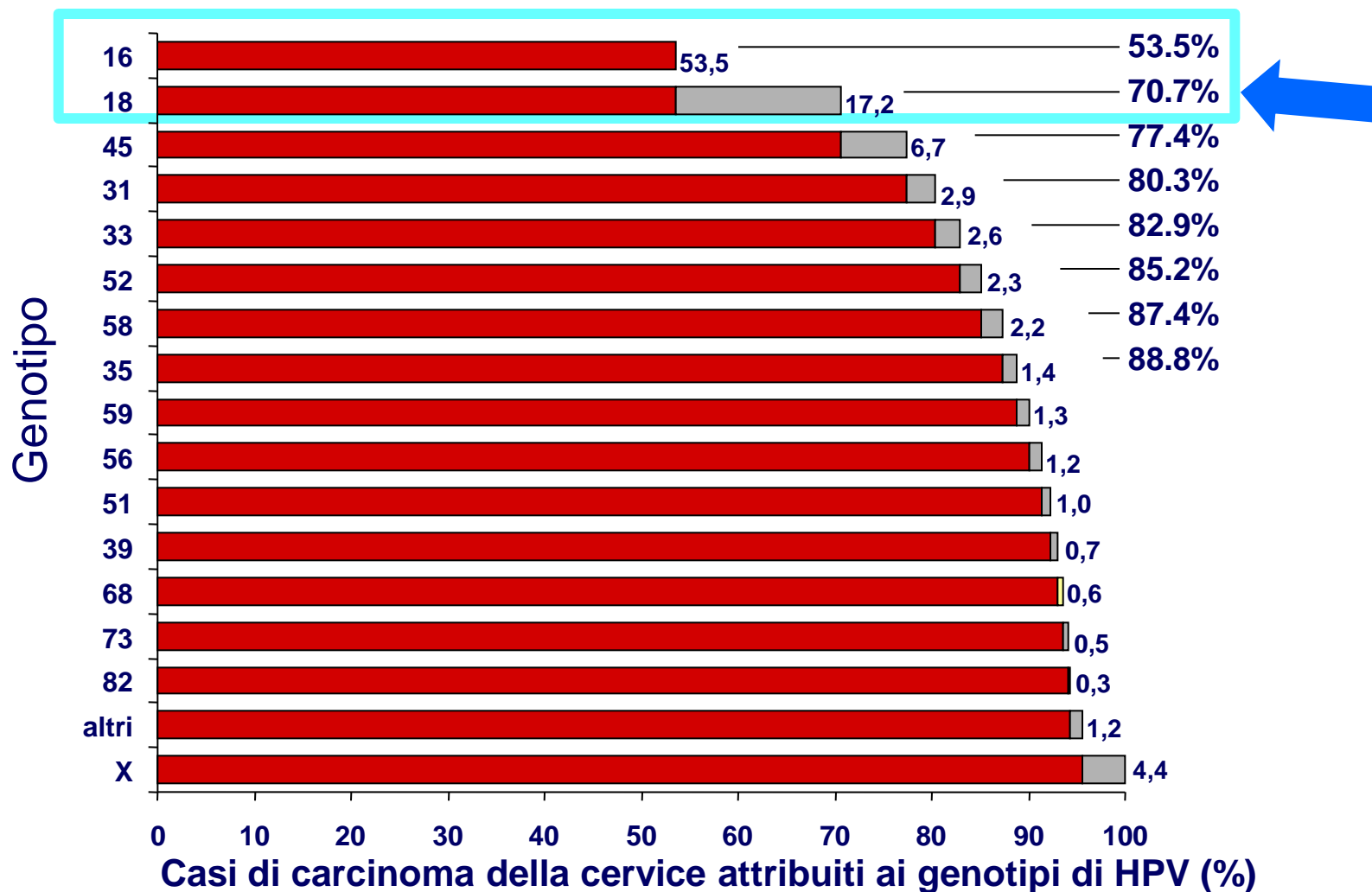
- Gruppo 2A probabilmente a rischio: 68

- 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



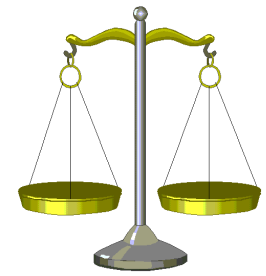
**10 donne
Carcinoma**

**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**

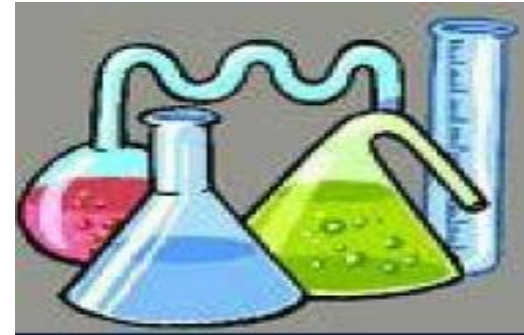
Portio,vagina,vulva, e ano, pene, via orale e vie aeree

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

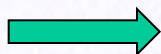
- *Distruzione fisica o escissione*

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

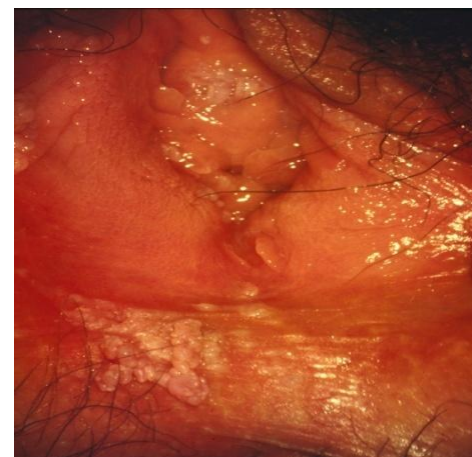
- *Distruzione chimica o citotossica*

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

- *Immunostimolazione*

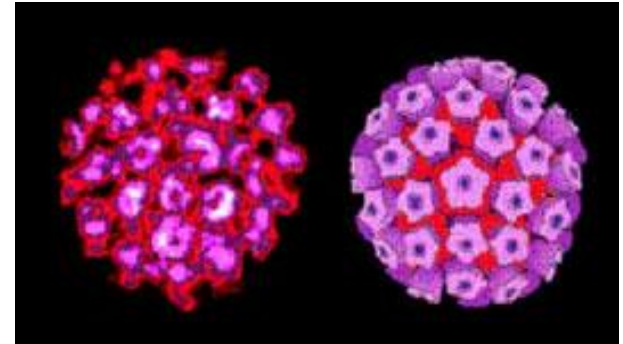


Interferone intralesionale
Imiquimod crema 5%



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