

Definizioni istologiche e classificazioni delle lesioni preneoplastiche e neoplastiche iniziali

Dalla biologia molecolare alla morfologia

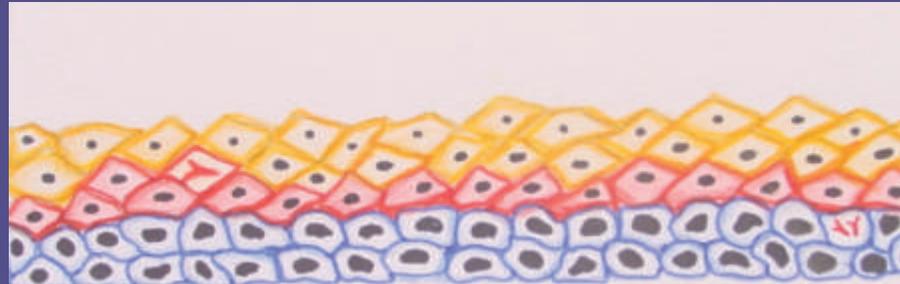
Cesare Gentili Carrara



Ancora oggi la classificazione CIN e' basata sulla proporzione di epitelio occupato dalle cellule neoplastiche

CIN 1

Le cellule neoplastiche occupano il terzo inferiore dell'epitelio



*LGCIN
CIN 1*

CIN 2

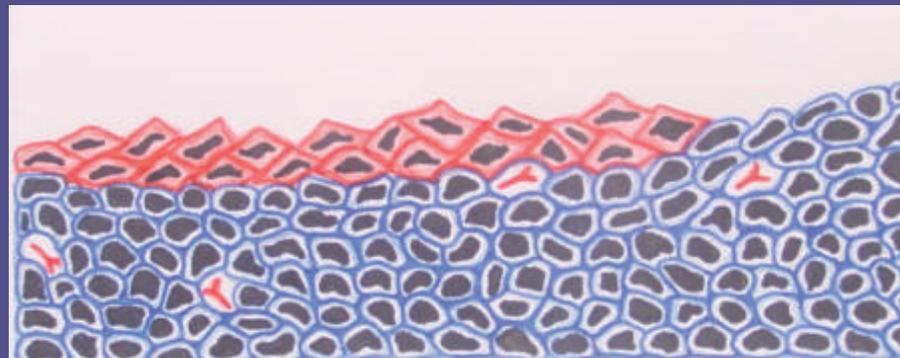
Le cellule neoplastiche occupano fino a due terzi dell'epitelio



*CIN2
HGGIN
CIN2+*

CIN 3

Le cellule neoplastiche occupano oltre i due terzi dell'epitelio

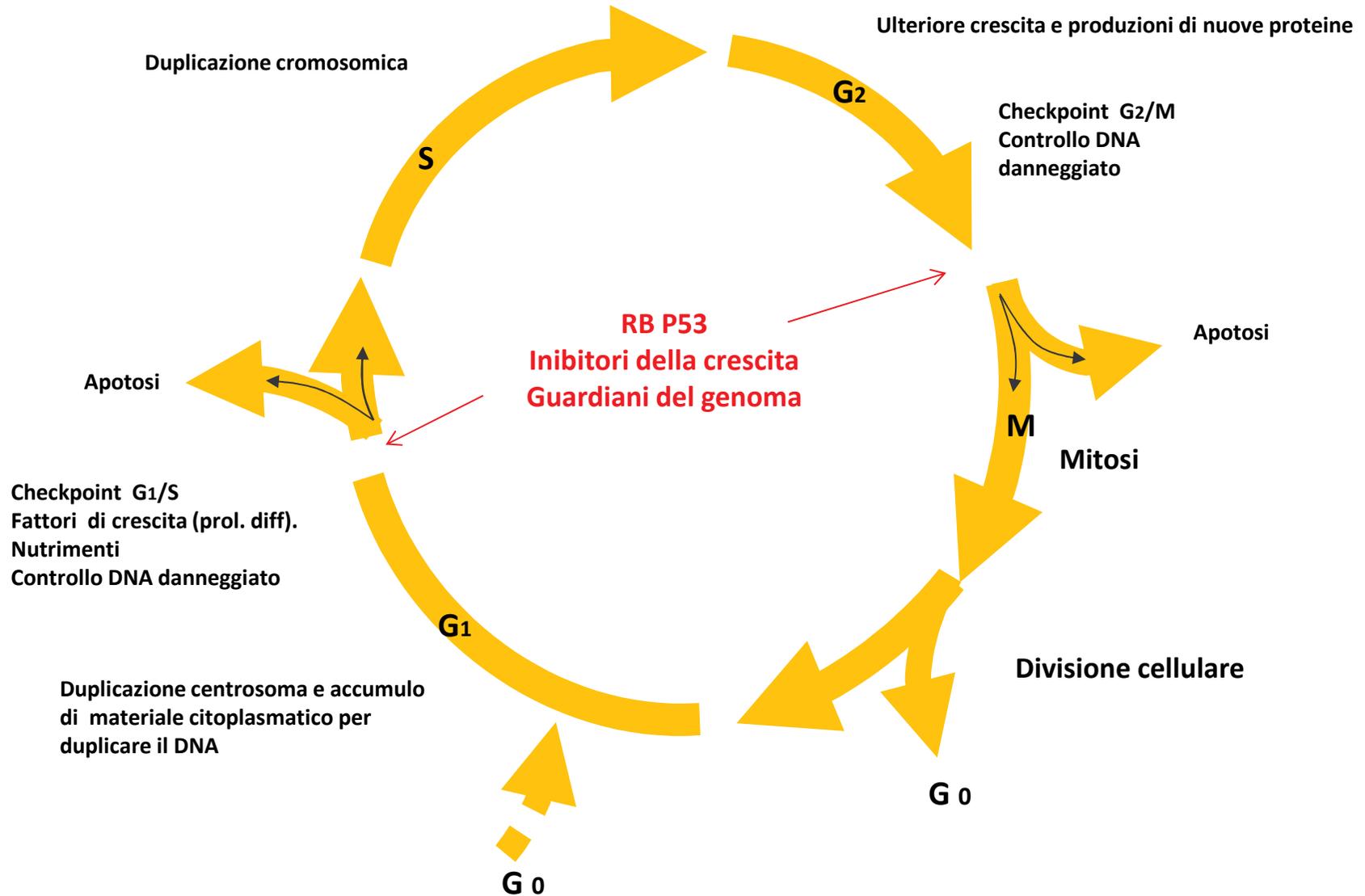


CIN3

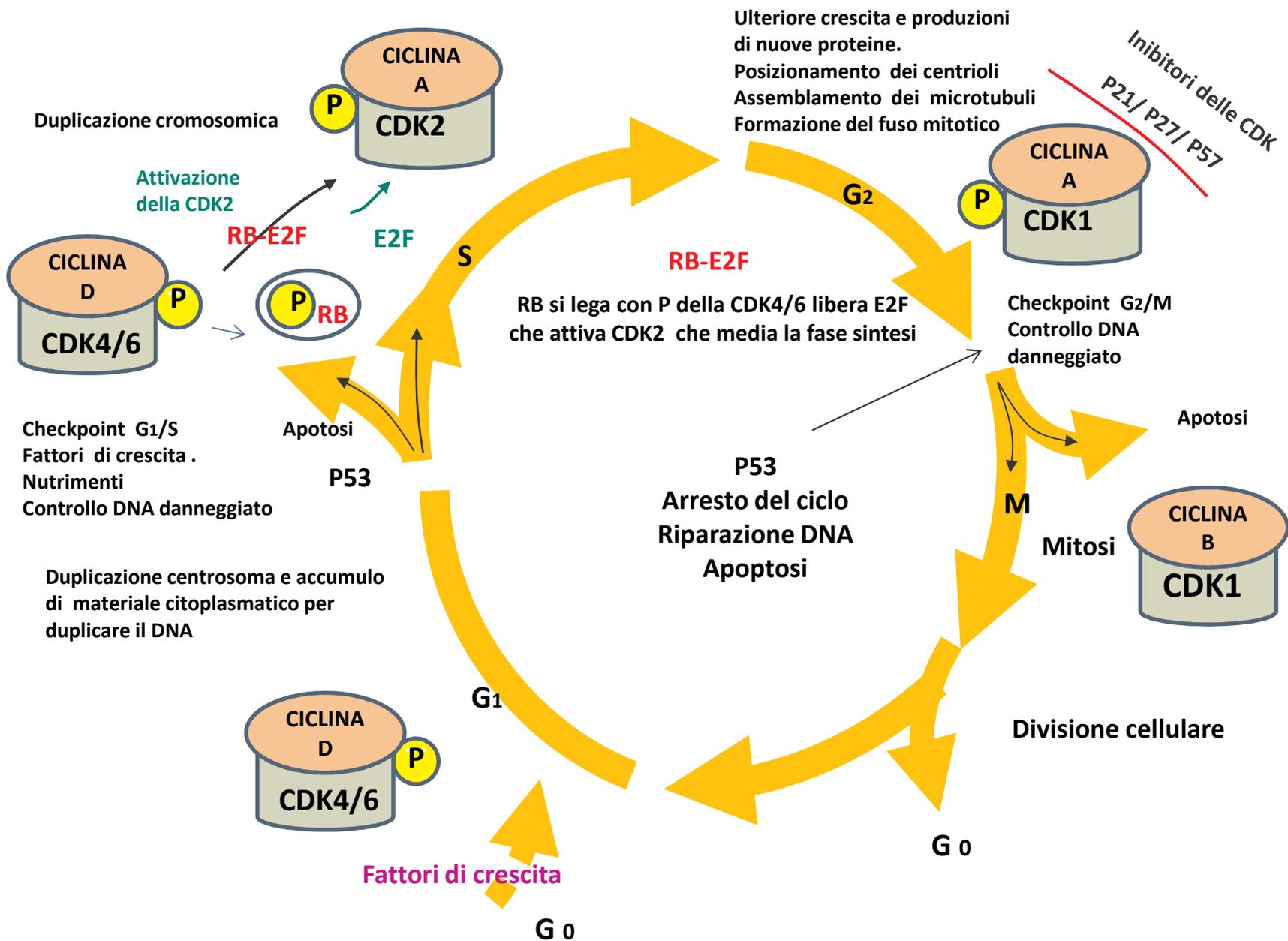
Comparazione delle terminologie usate in citologia ed istologia

Displasia/CIS 1954	CIN 1968	Bethesda System 1988	CIN modificata 1991
Atipia	Cancer. 1993 Feb 15;71(4 Suppl):1413-21. Controversies in the management of low-grade cervical intraepithelial neoplasia. Richart RM, Wright TC Jr.	ASCUS	Modificazioni reattive
Displasia lieve		LSIL	LGCIN(CIN1)
Displasia moderata		HSIL	HGCIN(CIN2/3)
Displasia grave			
Ca. in situ			
Ca. invasivo	Ca. invasivo	Ca. invasivo	Ca. invasivo
Reagan JW	Richart, R.M.	National Cancer Institute Workshop.	Richart, R.M.

Ciclo cellulare



Ciclo cellulare



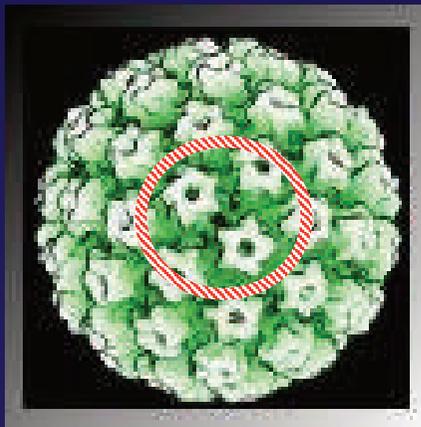
Principali caratteristiche dell'HPV

Virus DNA costituito da una catena circolare a doppia elica con circa 8000 paia di basi rivestito da un capsidico a struttura isocaedrica

Specie specifico

Il tipo di virus è identificato dalle proteine per il capsidico (L1-L2)

Epiteliotropo e tessuto specifico



Condilomi, verruche
papillomi

LR

- Prevalentemente cutanei

- Anello genomico stabile

- Media **Caratteristiche dell'ospite** con gli inibitori della crescita

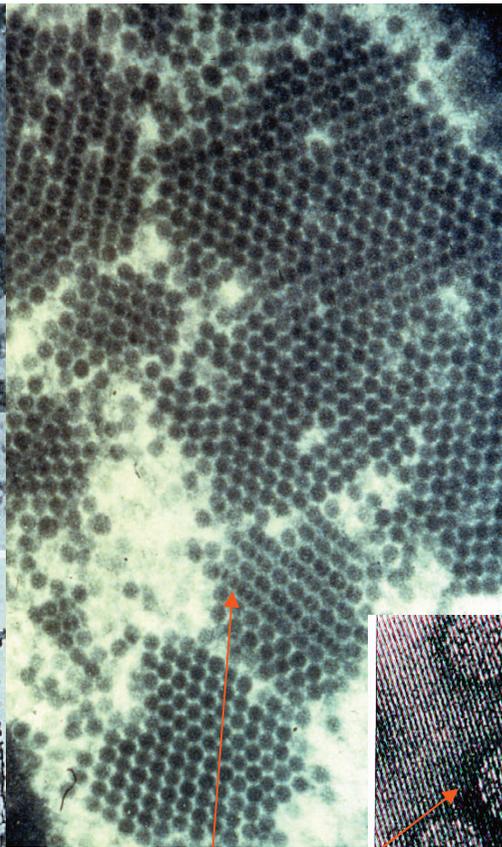
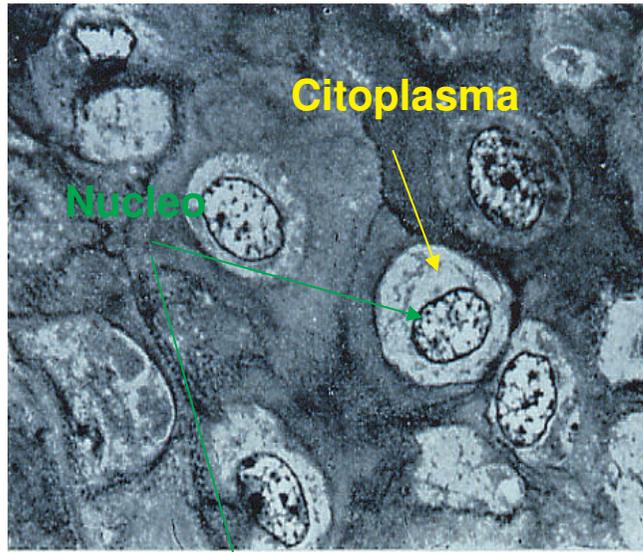
Però

- Capaci di attività trasformante

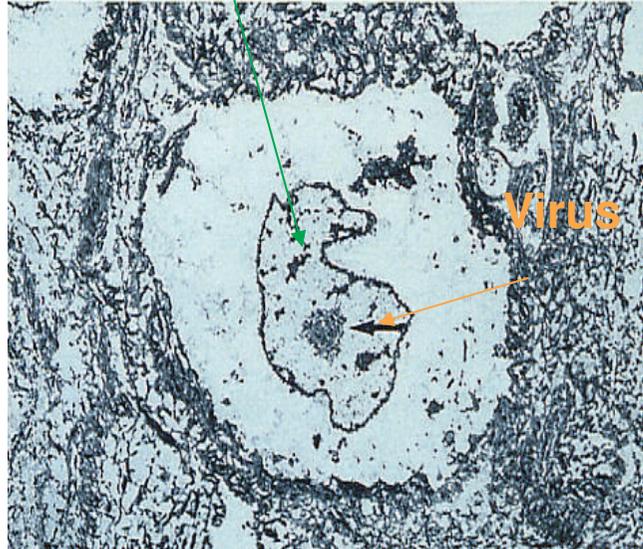
- Lunga latenza e persistenza

in fase produttiva

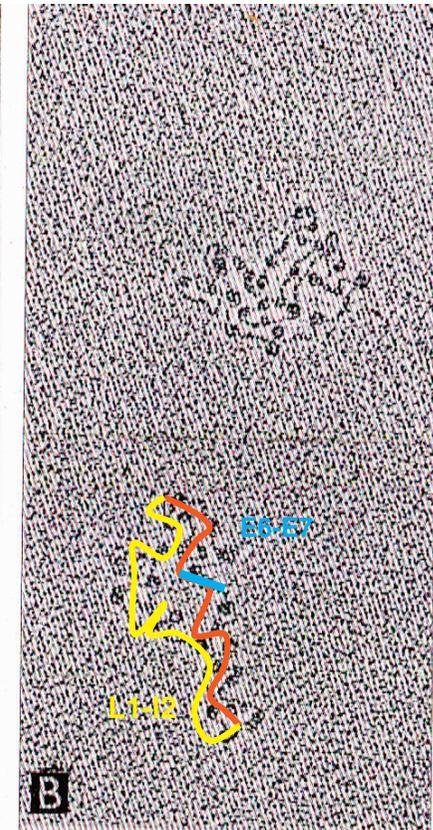
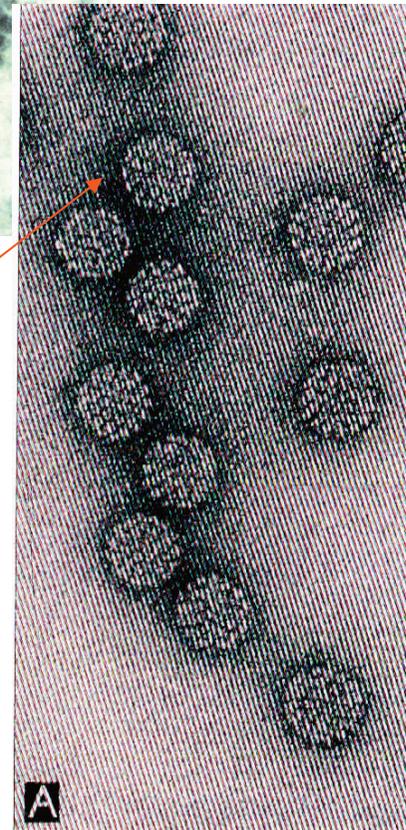
ane



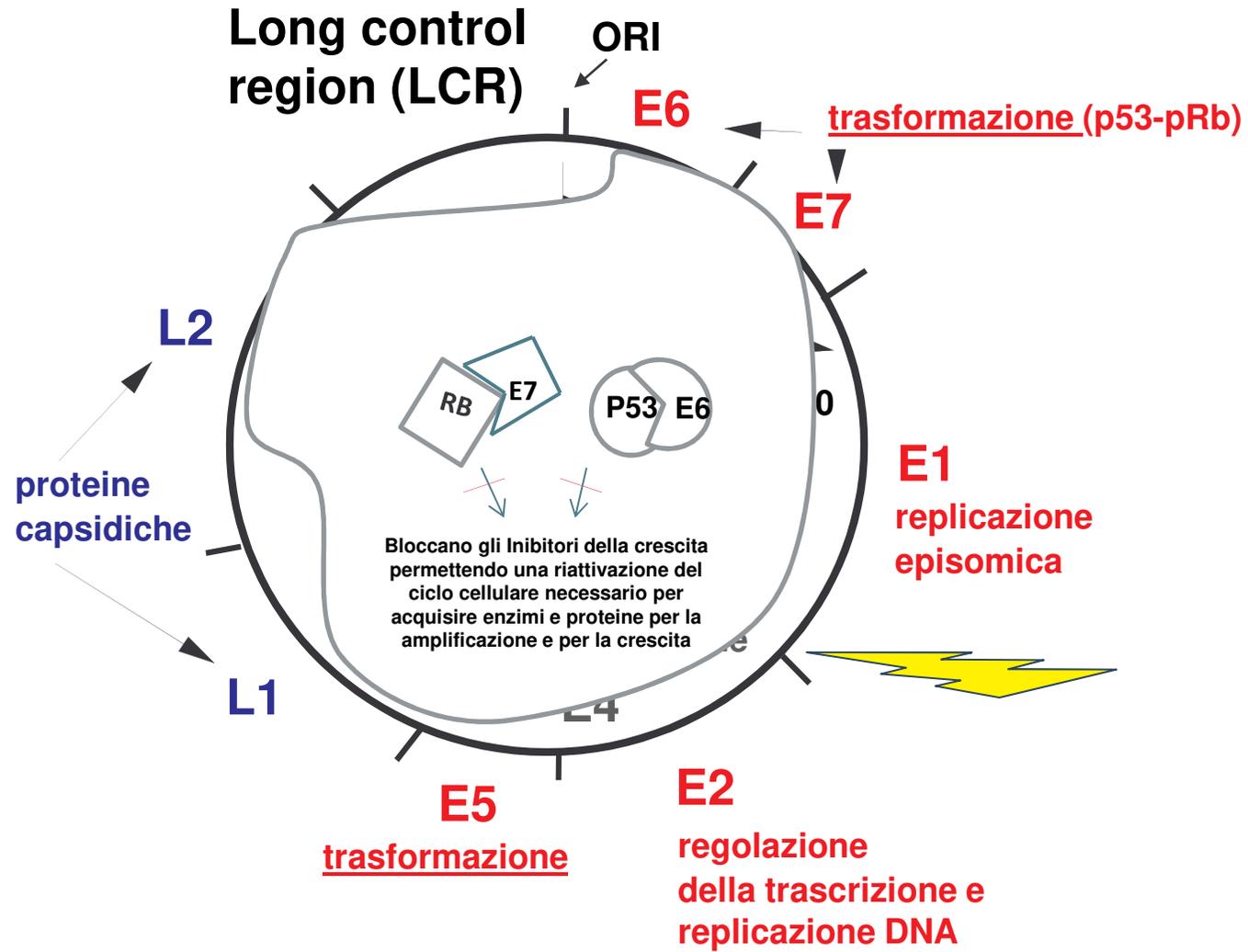
Il DNA virale in forma episomica è circolare e spiralizzato



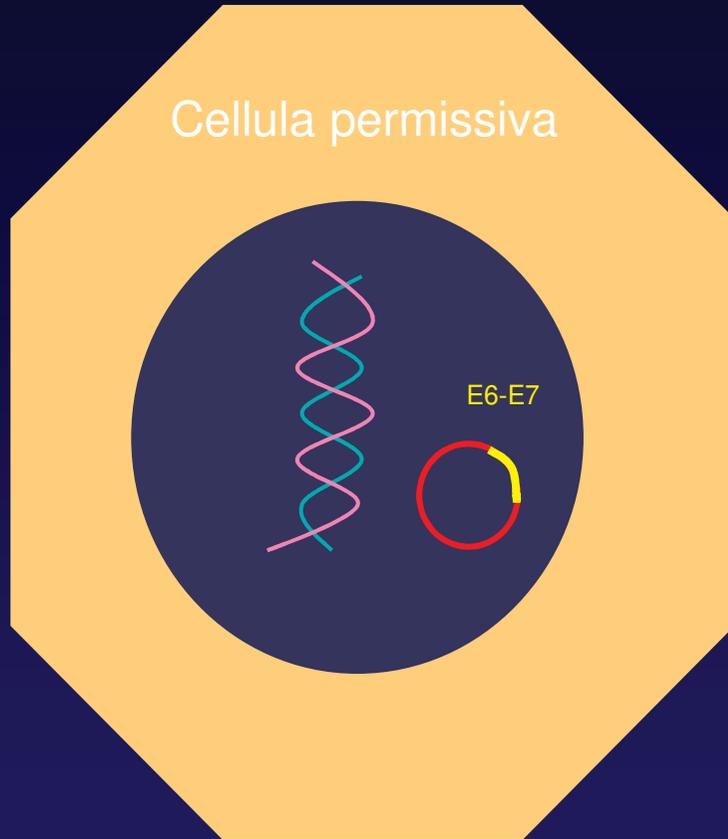
capside



Organizzazione del genoma HPV

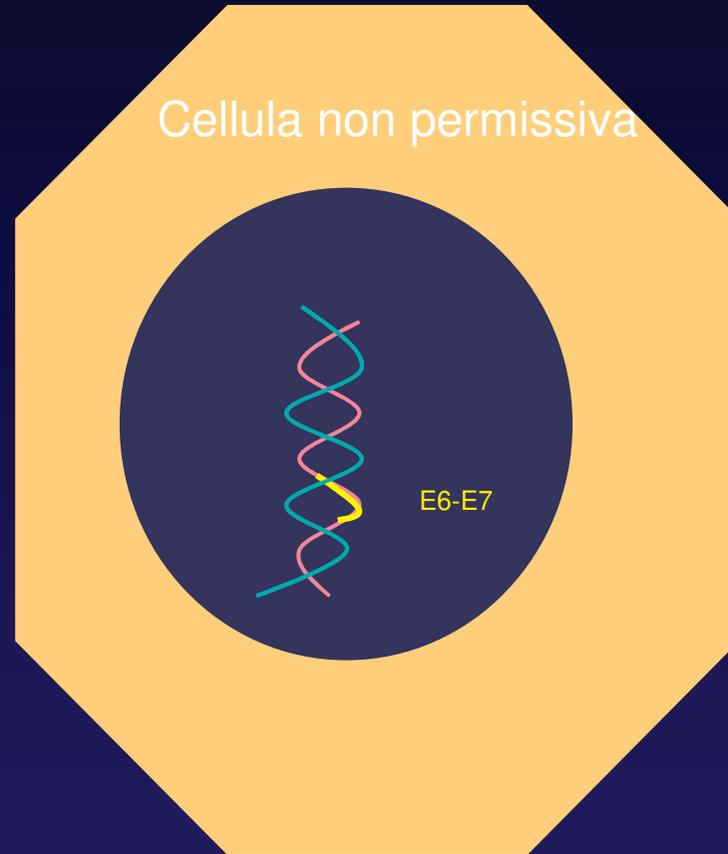


**HPV in forma episomiale
produttiva**



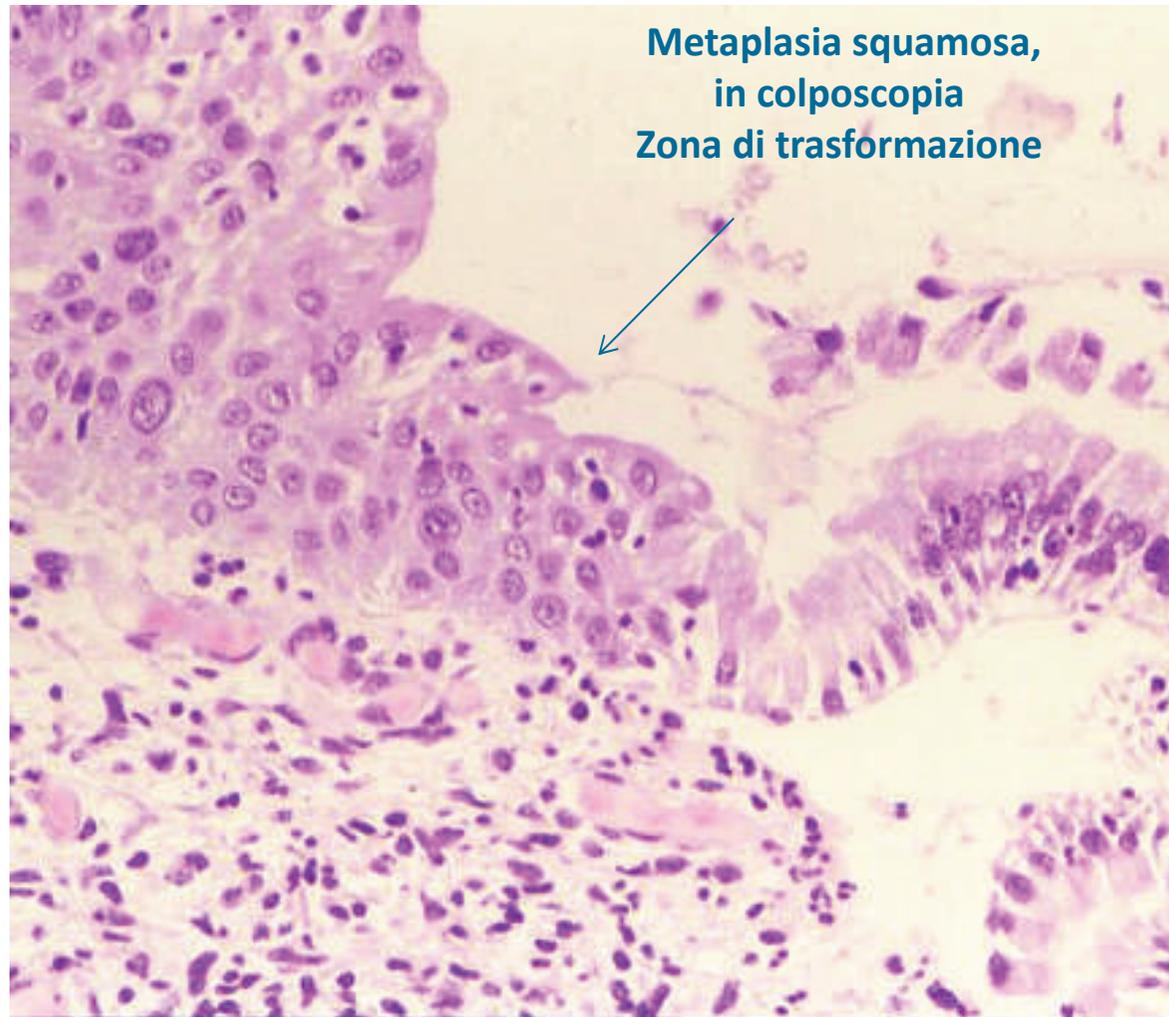
Morte programmata

**HPV in forma integrata
trasformante**



Immortalità

Ciclo vitale dell'HPV

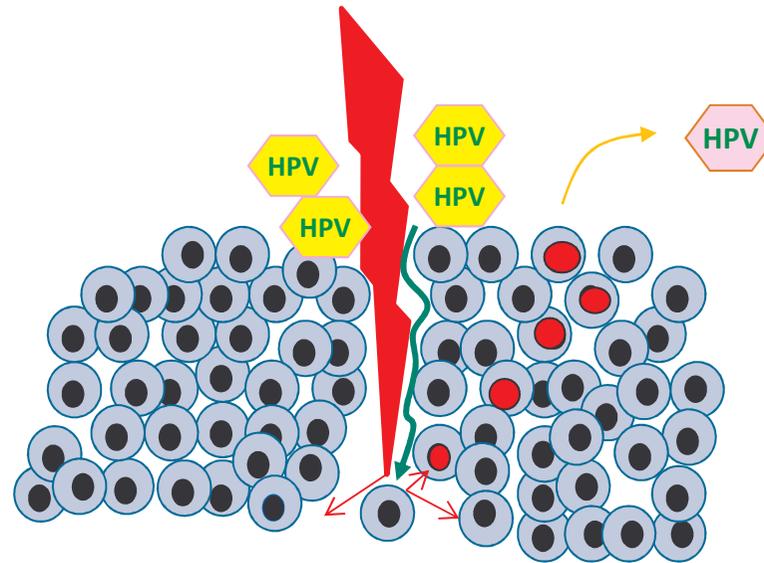


La replicazione dell'HPV dipende dalla replicazione e differenziazione delle cellule ospiti.
La metaplasia squamosa con la rapida moltiplicazione cellulare costituisce un terreno fertile per l'infezione da HPV e lo sviluppo della SIL



Forma latente vera

Trauma

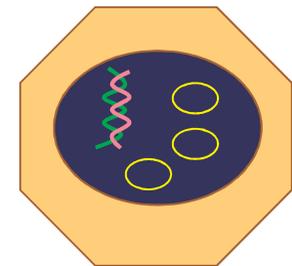
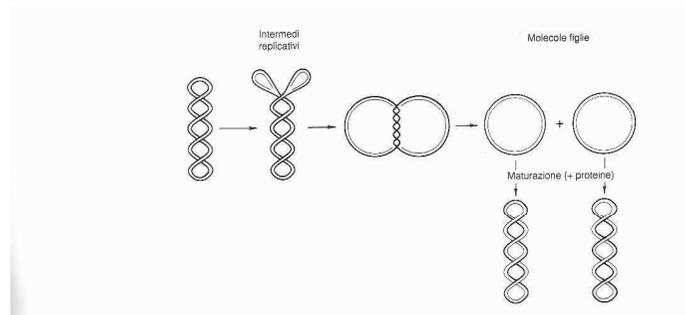


In piccolissime quantità per essere rilevate

Cellule staminali

Stato virale (E1-2)
Dormiente

A bassa attività replicativa

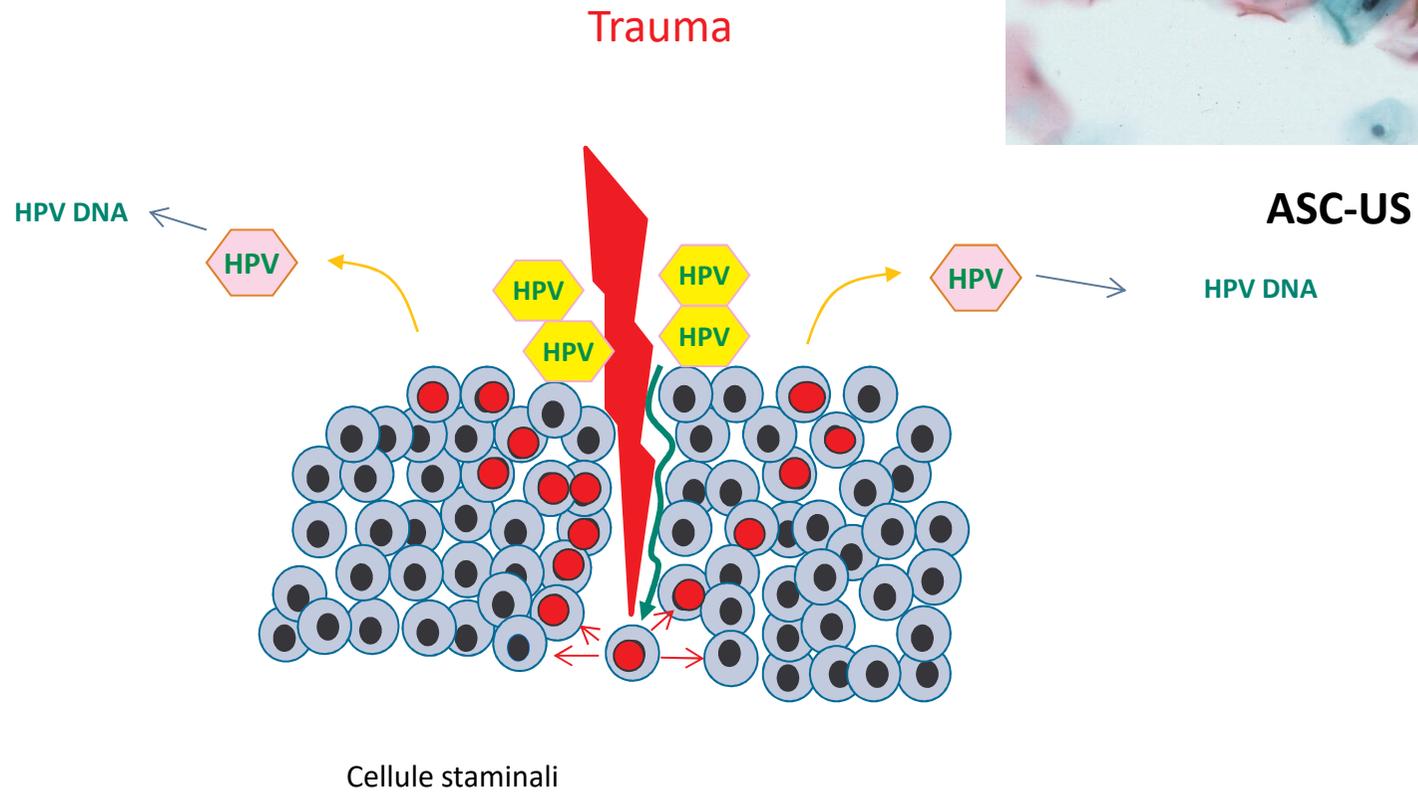
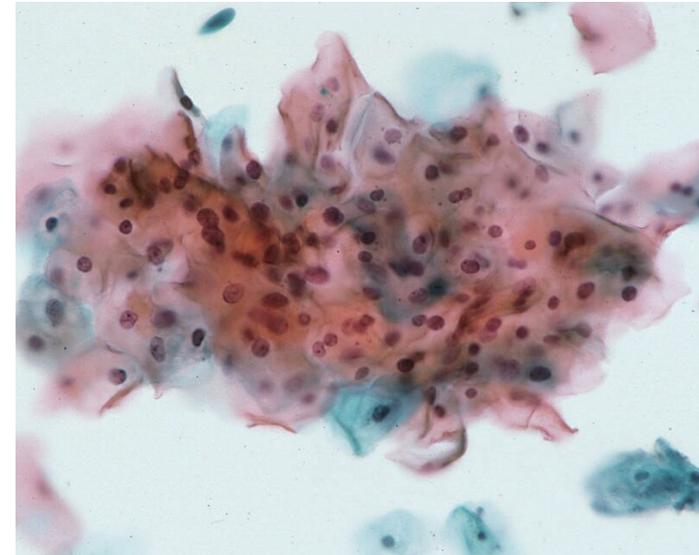


200 copie

Punti salienti della latenza

- L'esistenza di uno stato di latenza è supportato da studi di immunosoppressione individuale
- Nella fase di latenza l'infezione è mantenuta da un basso numero di copie di DNA virale non rilevabile dai test molecolari convenzionali nelle cellule staminali dello strato basale
- Della latenza non si conosce**
 - Il numero di cellule interessate
 - Lo stato fisico del virus
 - La frequenza e la durata
 - Che cosa causa la e la re-emergenza
 - Quali percentuali di lesioni di alto grado e cancro nascono dopo un periodo di latenza

Forma clinicamente latente
ma biologicamente rilevabile



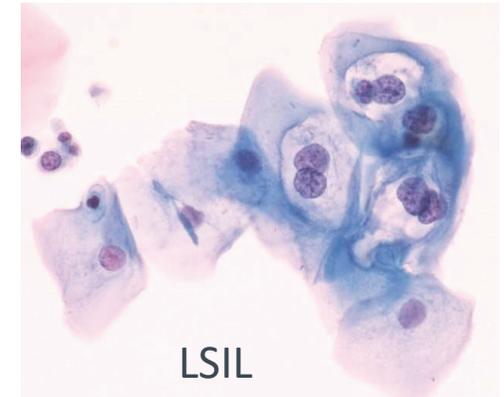
Punti salienti della forma clinicamente latente

- Dura circa due anni
- Può risolversi spontaneamente

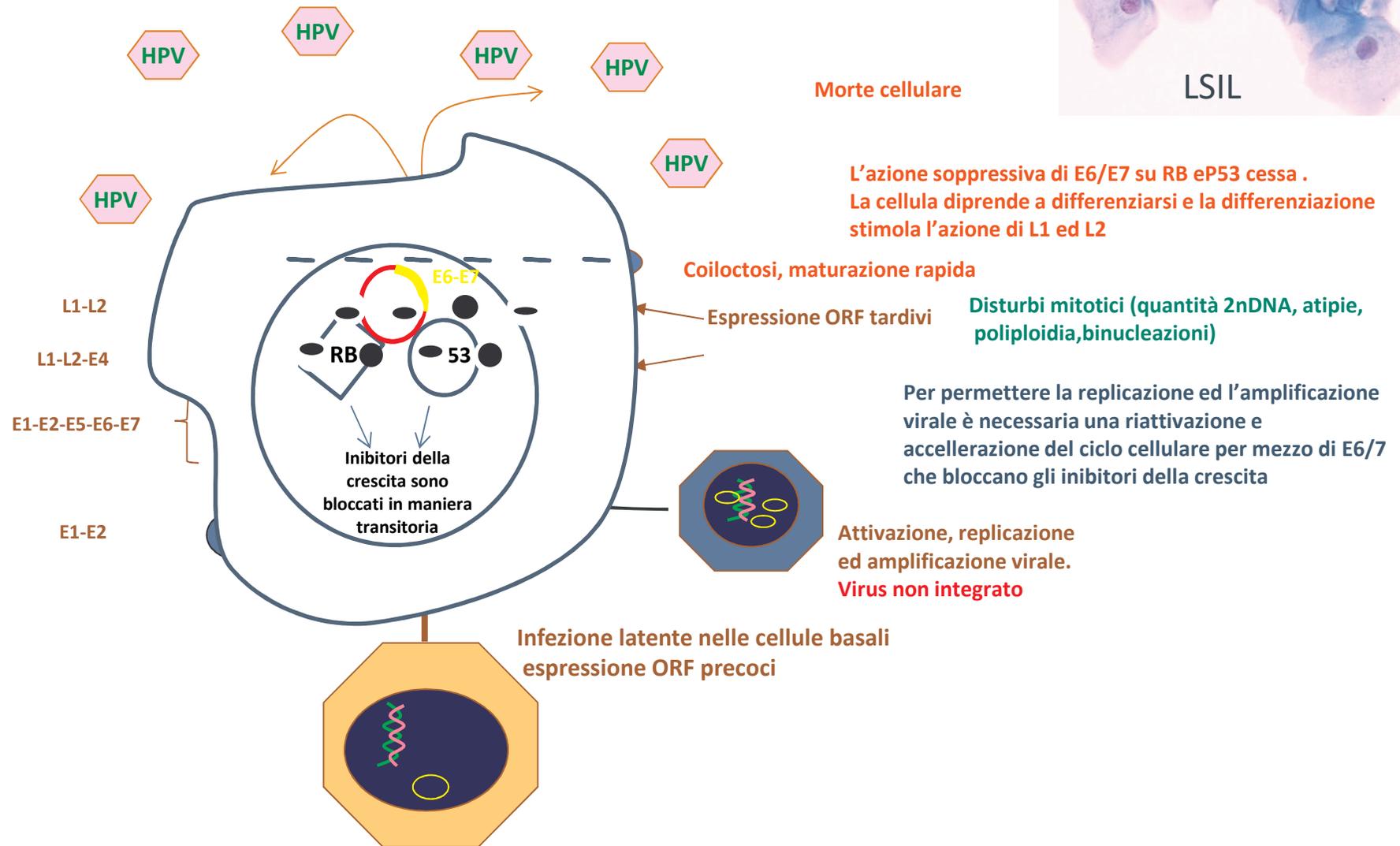
e poiché le infezioni mucosali sono sostenute principalmente da HPV HR

- Può evolvere in una forma produttiva
- Può evolvere in una forma trasformante

INFEZIONE PRODUTTIVA



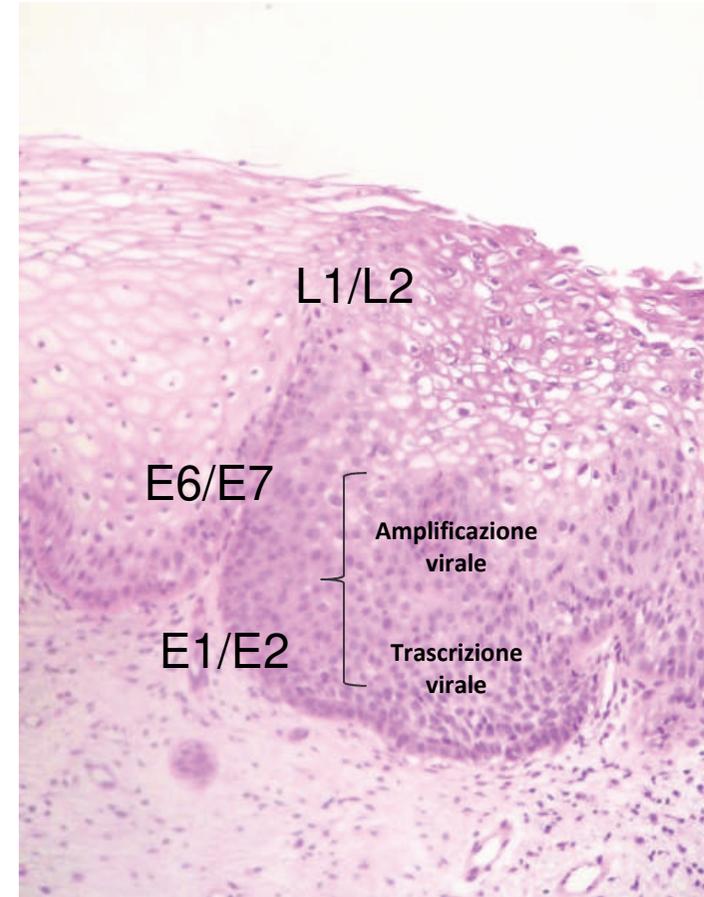
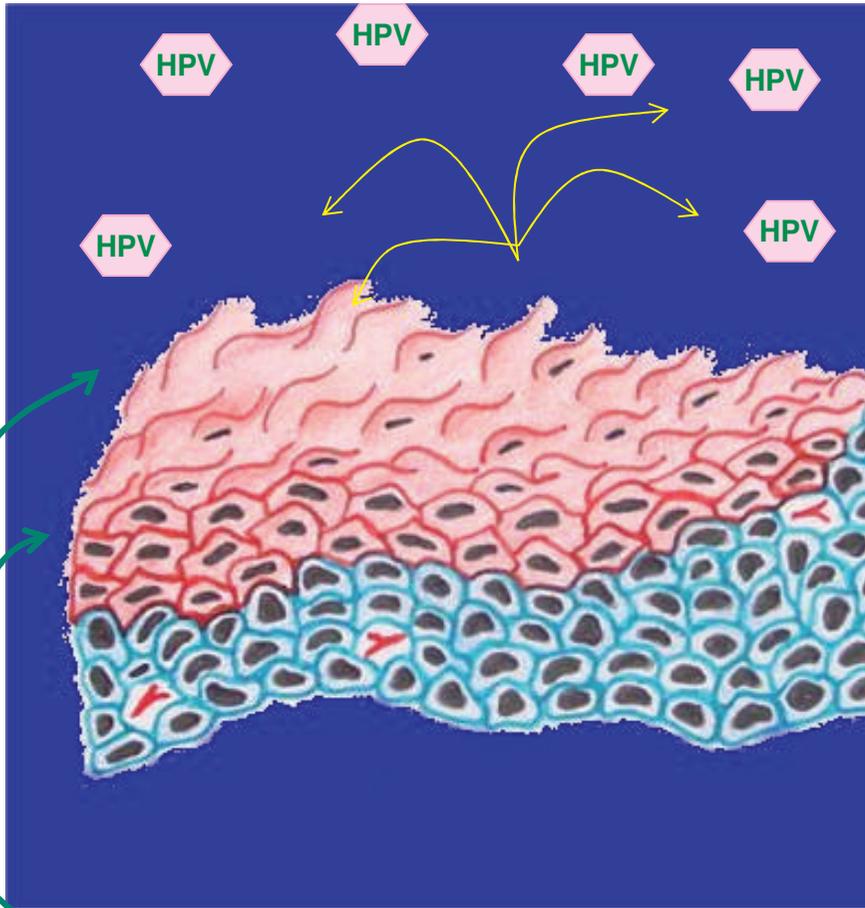
LSIL



CIN 1

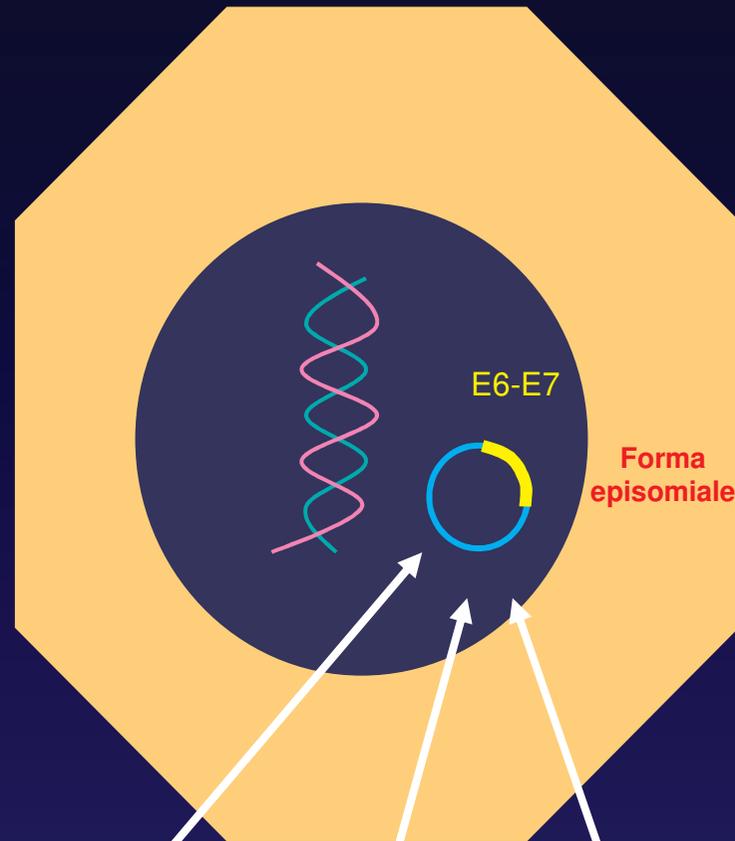
Le cellule neoplastiche occupano il terzo inferiore dell'epitelio

CIN 1 LGSIL



Maturazione cellulare e morte programmata

HPV in forma episomiale

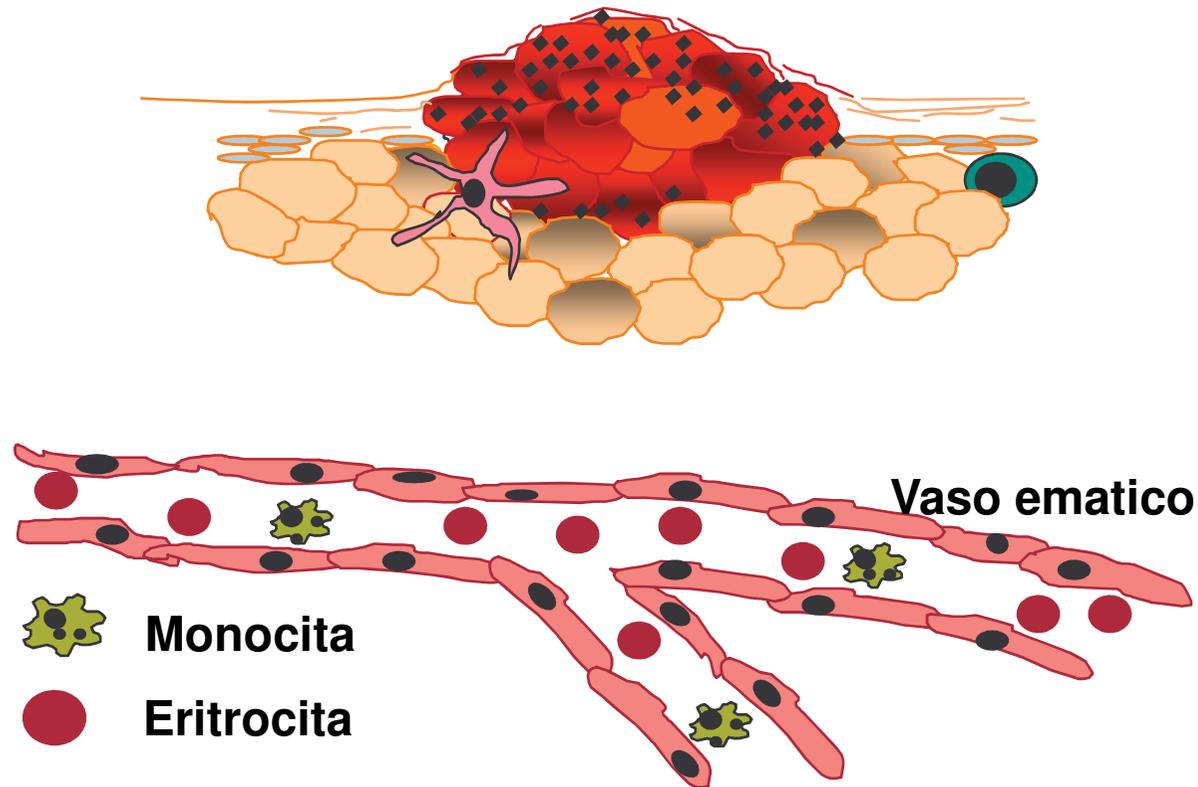


- | | | |
|---|---|---|
| Basso rischio
4 6 11 40 42 44
54 61 70 72 81 | Medio rischio
62 71 83 84 85 89 | Alto rischio
16
18 31
33 35 39 45
51 52 56 58 59 |
| Prevalentemente cutanei | | Prevalentemente mucosi |

Punti salienti dell' infezione produttiva

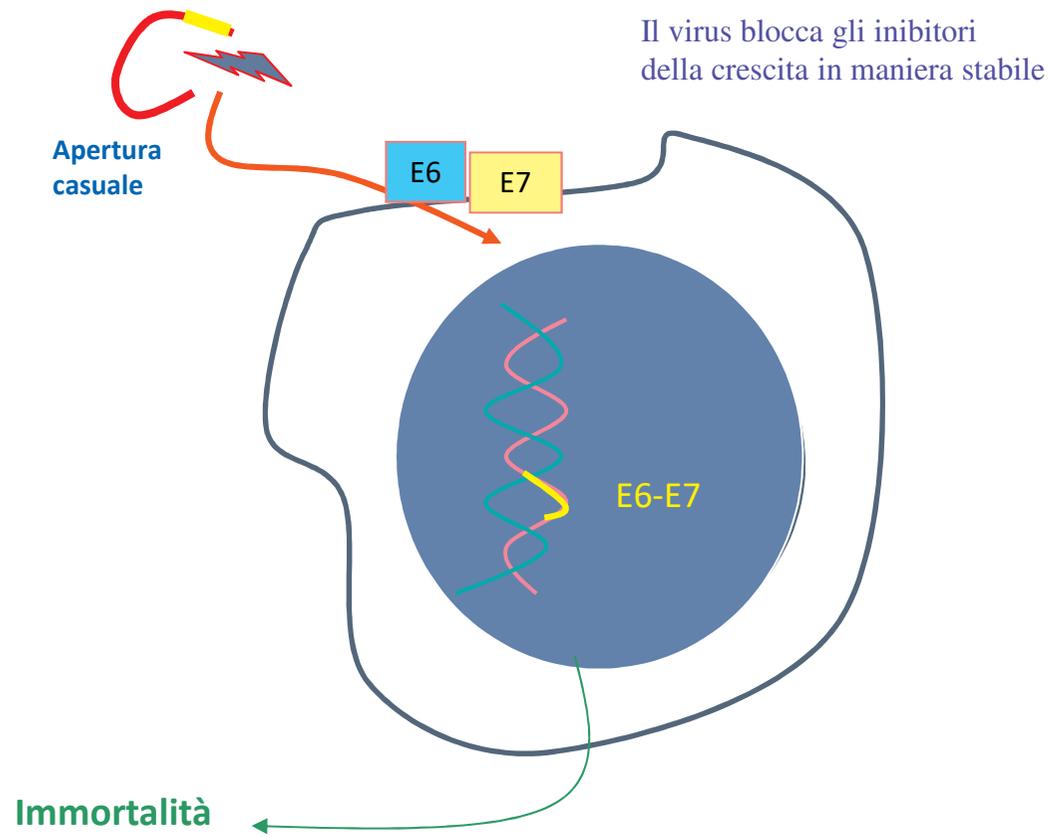
- Lesioni sostenute da tutti i tipi di HPV (basso e alto rischio)
- Virus non integrato (in forma episomiale)
- Il tempo di rilascio delle particelle virali dall'inizio dell'infezione varia da 4 a 8 settimane, per HPV 16 3-4 mesi
- Produce lesioni cellulari di basso grado (LSIL/CIN1)
- Dura mediamente due anni
- Scarse possibilità di progressione

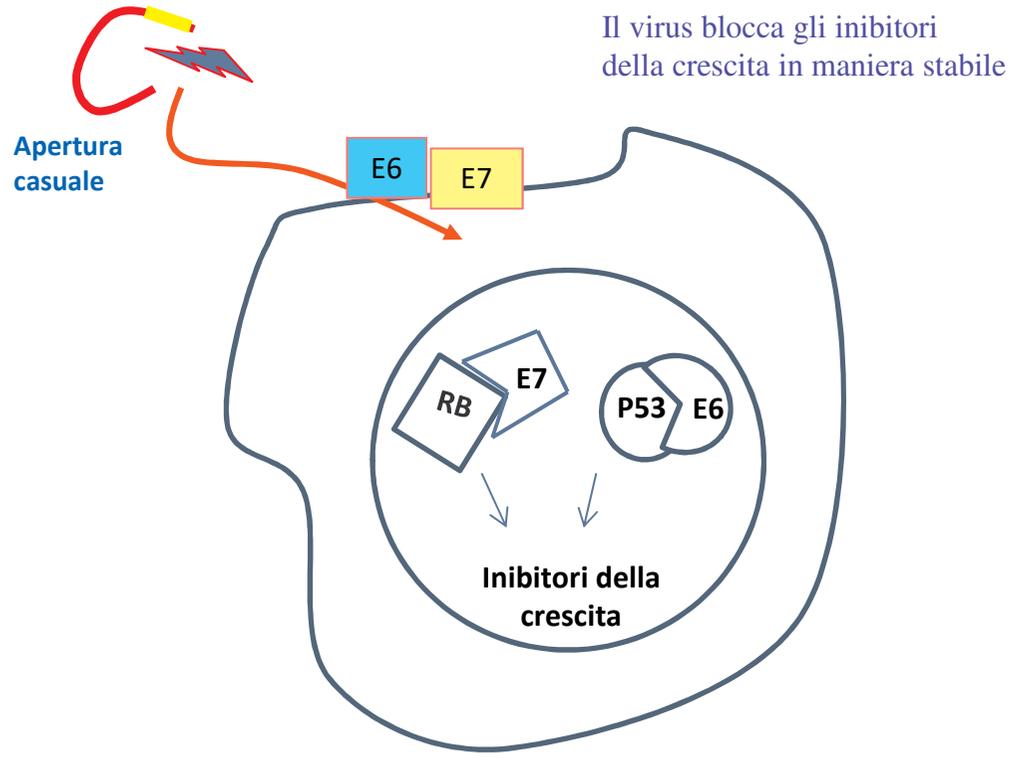
Punti salienti della clearance



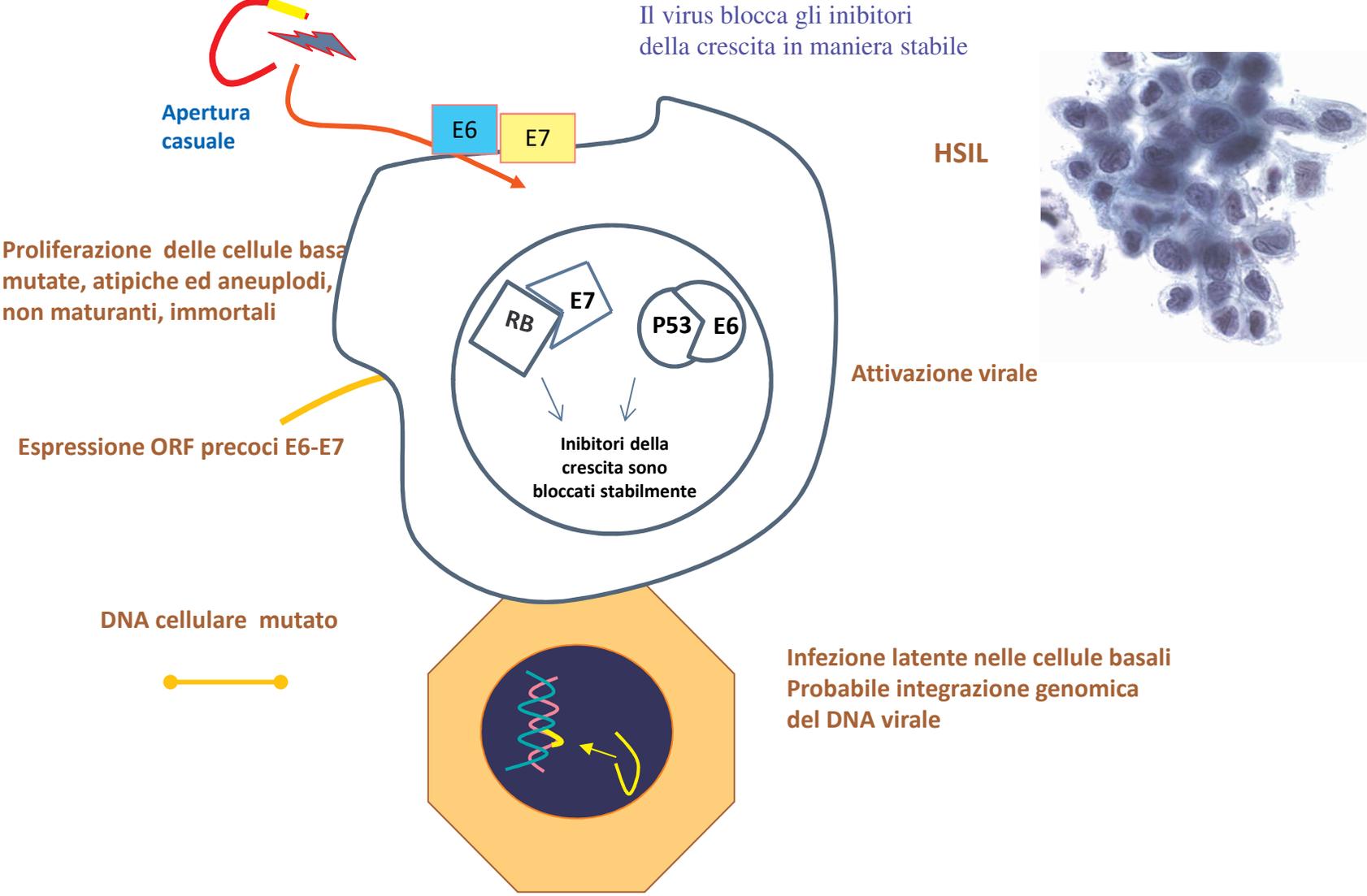
- Il virus rimane segregato nelle cellule fino alla esfoliazione delle stesse
- L' assenza di riconoscimento immunitario dell'infezione varia da qualche mese a qualche anno, però non c'è una data precisa
- Non si conosce con certezza se clearance dell' HPV rappresenta un successo dell'immunocompetenza o una infezione che si autolimita (perché è stata infettata una cellula figlia destinata a differenziarsi invece di una cellula germinale immortale)
- Non si conosce se la clearance è definitiva o rimangono ancora un basso numero di copie in forma episomiale nello strato basale per tutta la vita

INFEZIONE TRASFORMANTE





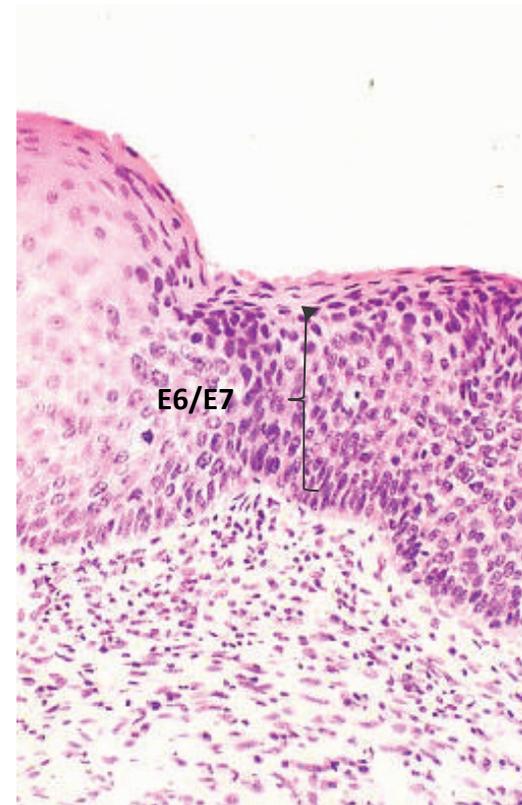
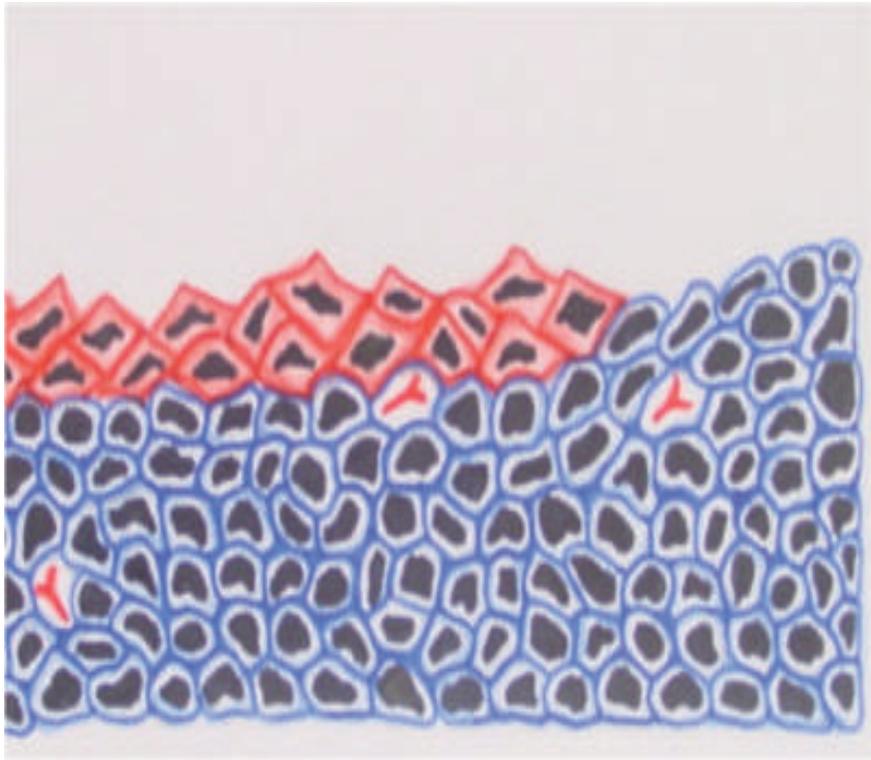
INFEZIONE TRASFORMANTE



CIN 3

Le cellule neoplastiche occupano oltre i due terzi dell'epitelio

CIN 3
HGSIL



Proliferazione di cellule mutate, non maturanti, immortali, atipiche,aneuploidi

HPV in forma integrata
Tipi a medio ed alto rischio



Punti salienti dell'infezione trasformante

Lesioni sostenute da HPV-HR

Virus quasi sempre integrato

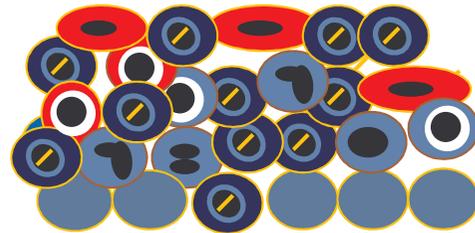
Produce lesioni cellulari di alto grado (HSIL/CIN3)

Percentuali di progressione verso il cancro alte

Scarse possibilità di regressione

Tempi di progressione verso il cancro sconosciute

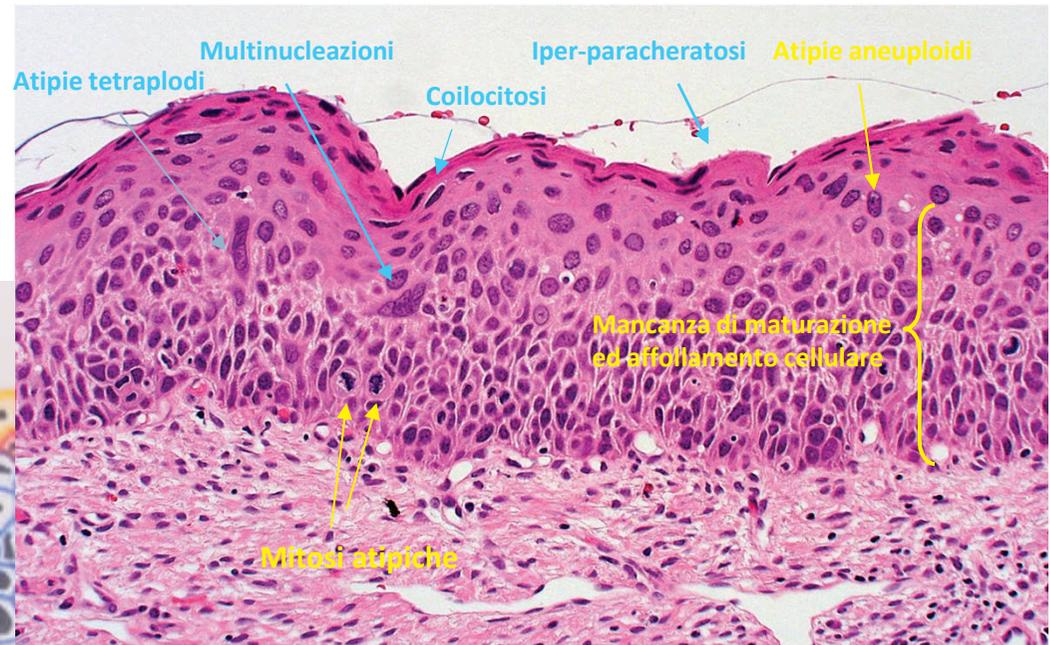
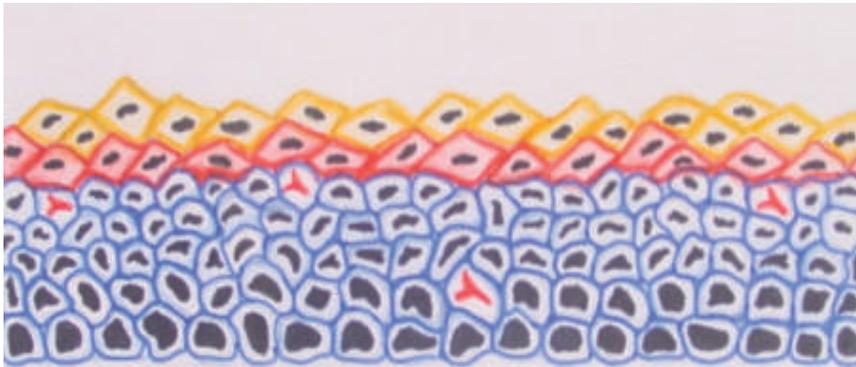
INFEZIONE MISTA



Mescolanza di infezione produttiva e di infezione trasformante
Produce lesioni epiteliali che esprimono entrambe le forme CIN1/3
Lesioni sostenute da HPV-HR
Percentuale di progressione verso il cancro basse

Indicatori morfologici di entrambe le forme

CIN 2
HGCIN



CIN 2

Le cellule neoplastiche occupano fino a due terzi dell'epitelio

Punti salienti dell'infezione mista

Scarsa riproducibilità

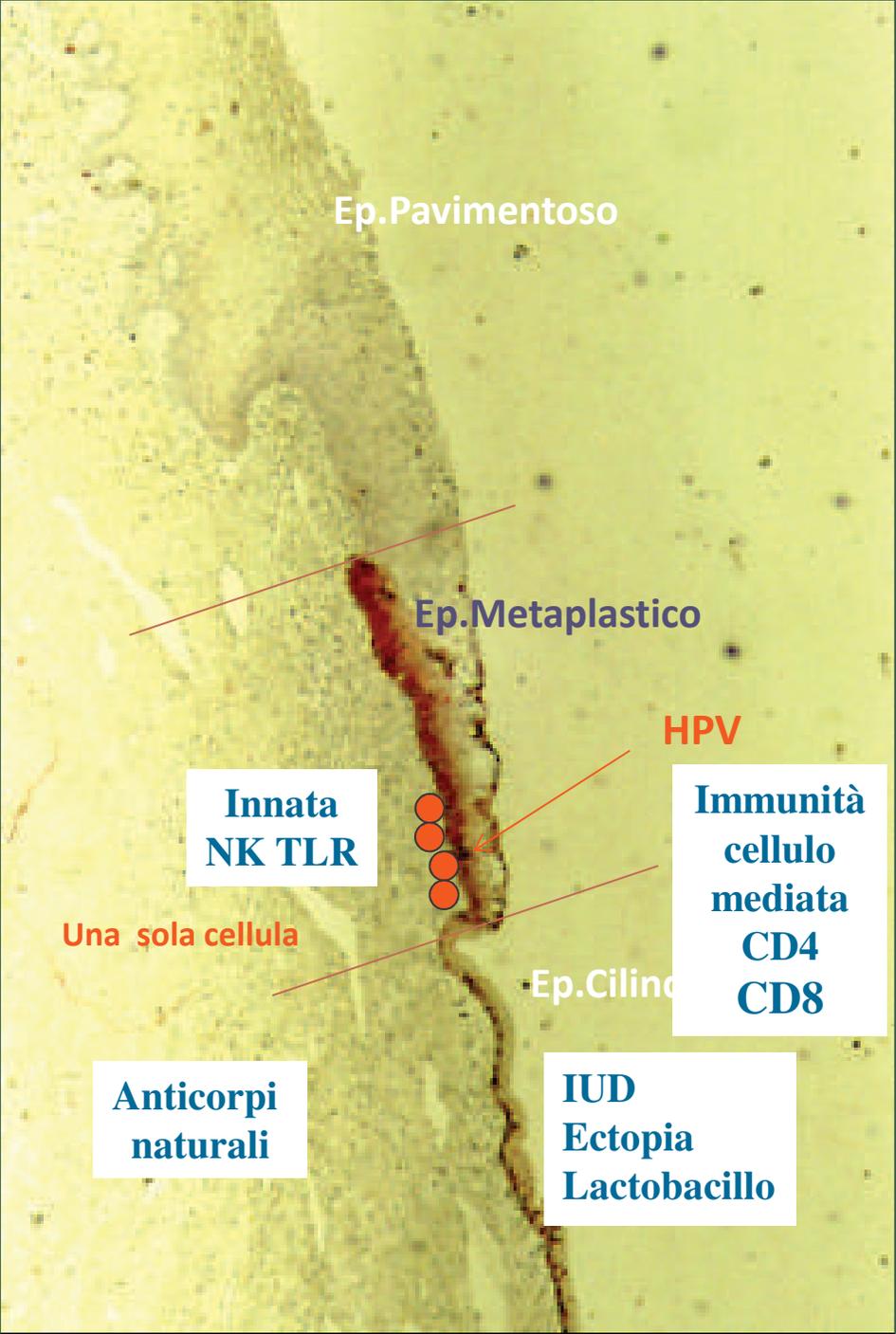
Produce lesioni cellulari di entrambe le forme

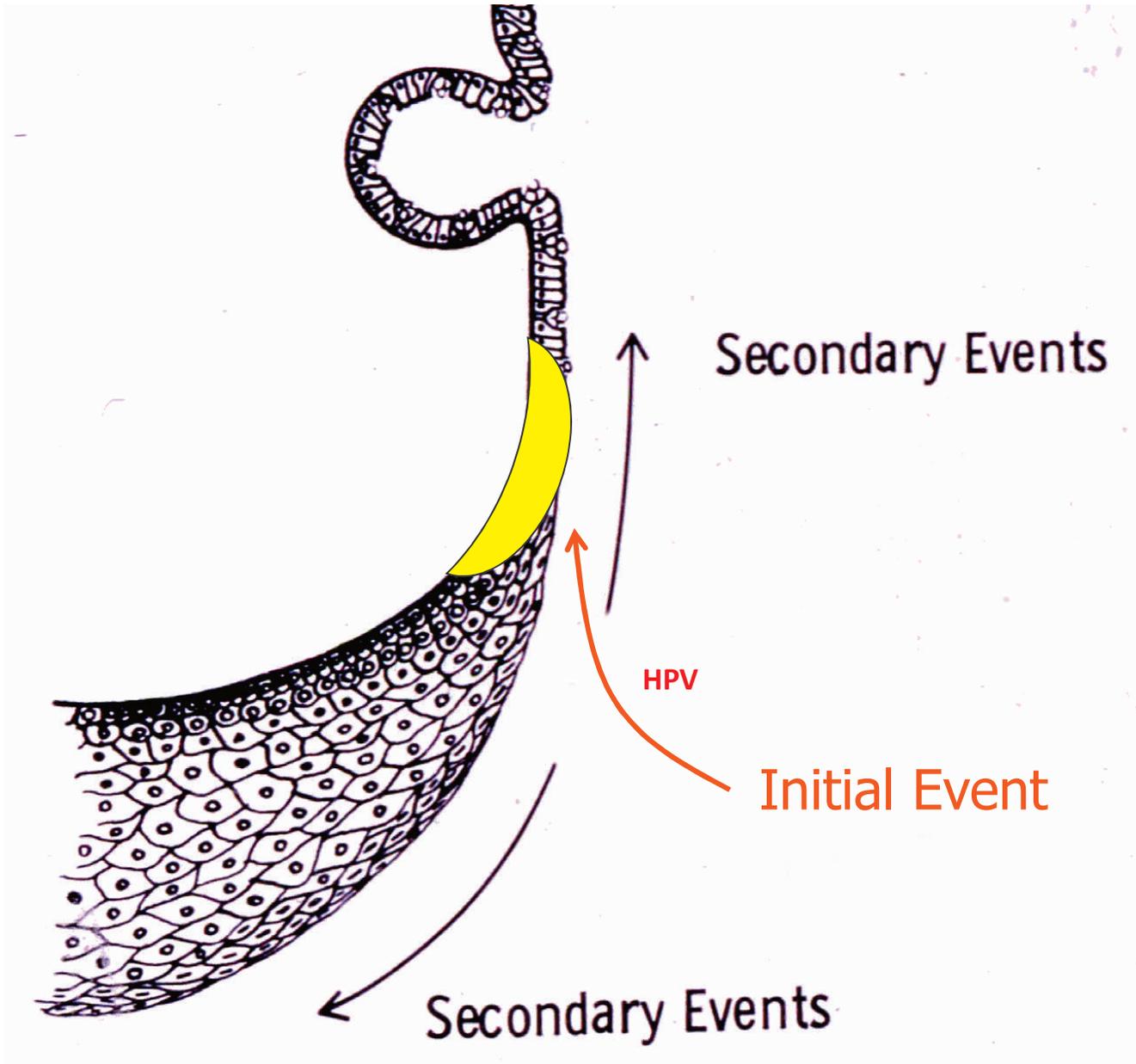
Percentuali di progressione verso il cancro medio basse

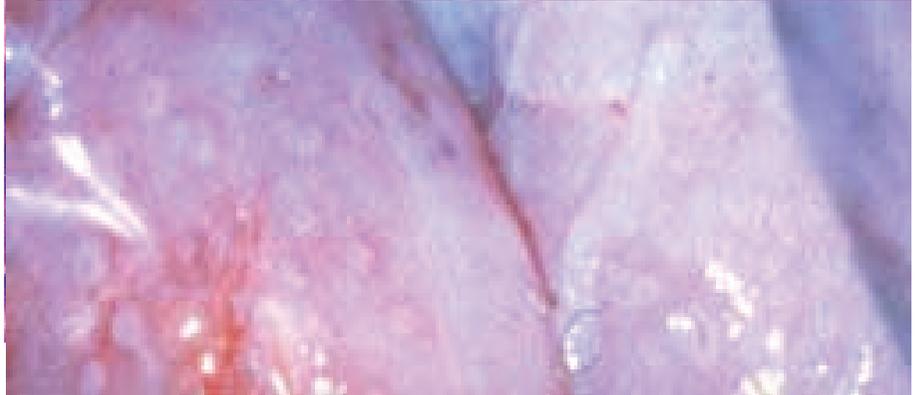
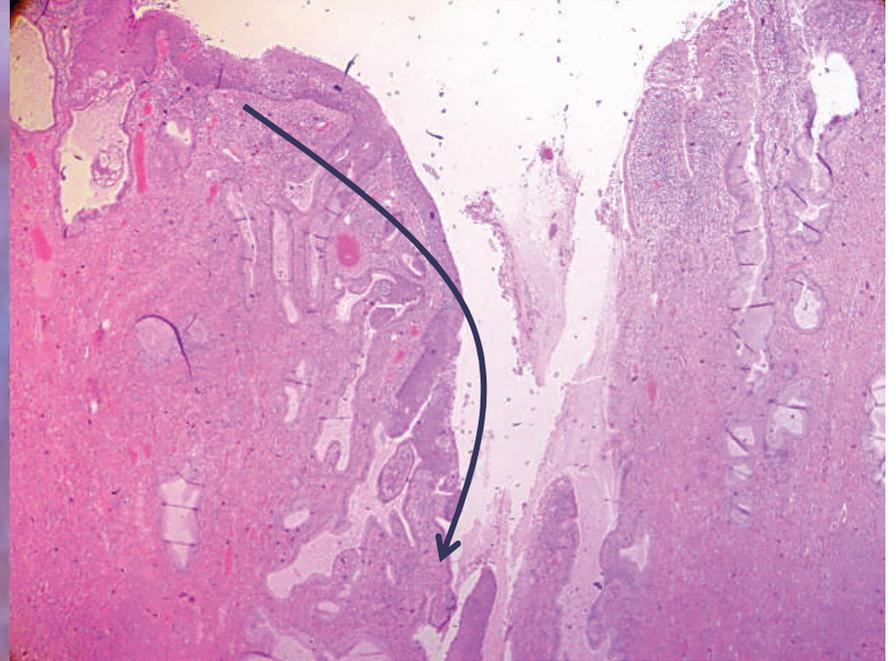
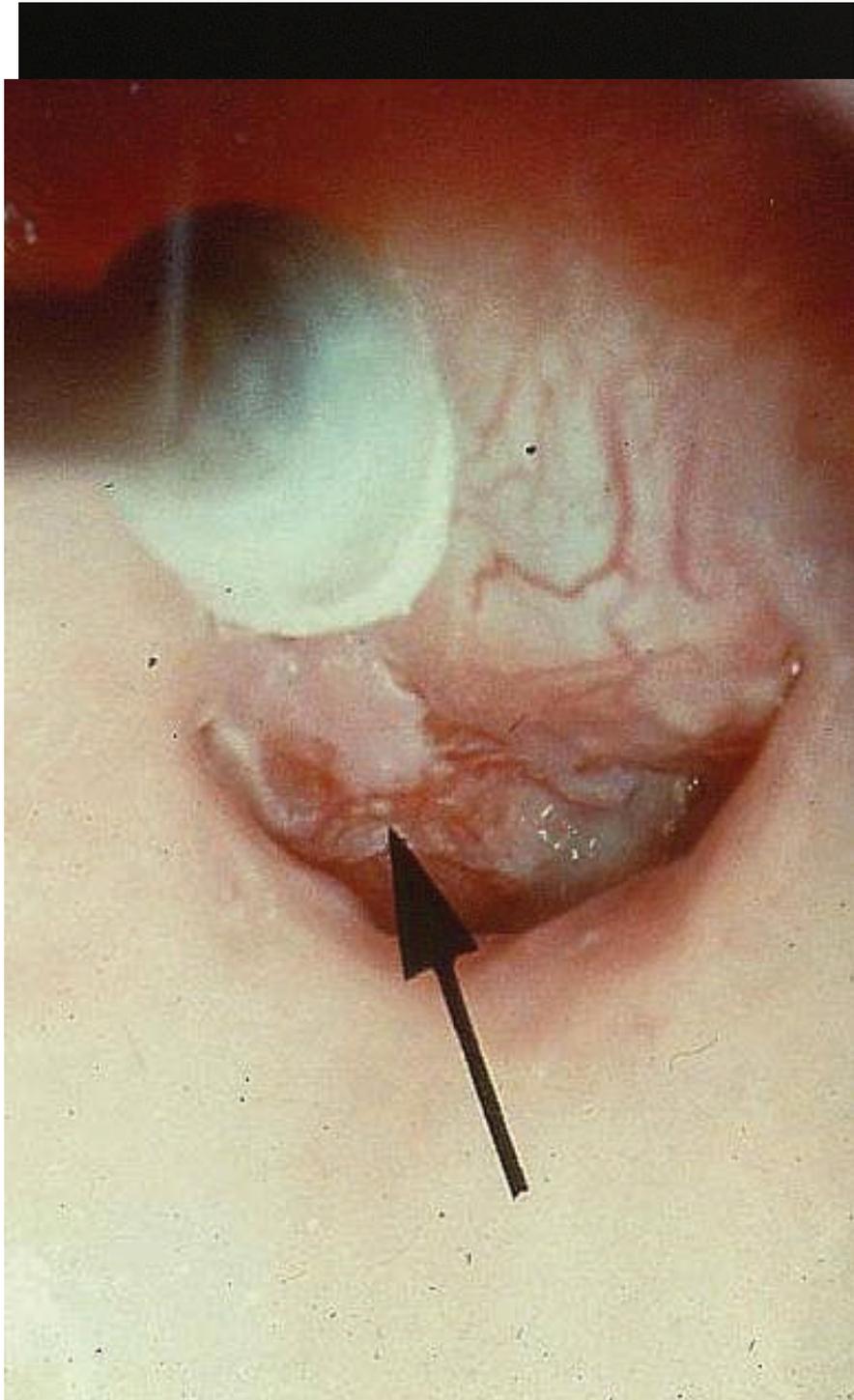
Buone possibilità di regressione

Storia naturale della CIN

Regressione	Persistenza	Progressione a CIN3	Invasione
CIN1	32%	11%	1%
CIN2	35%	22%	5%
CIN3	56%		>12%







La lesione si approfonda nel canale

Mosaico irregolare

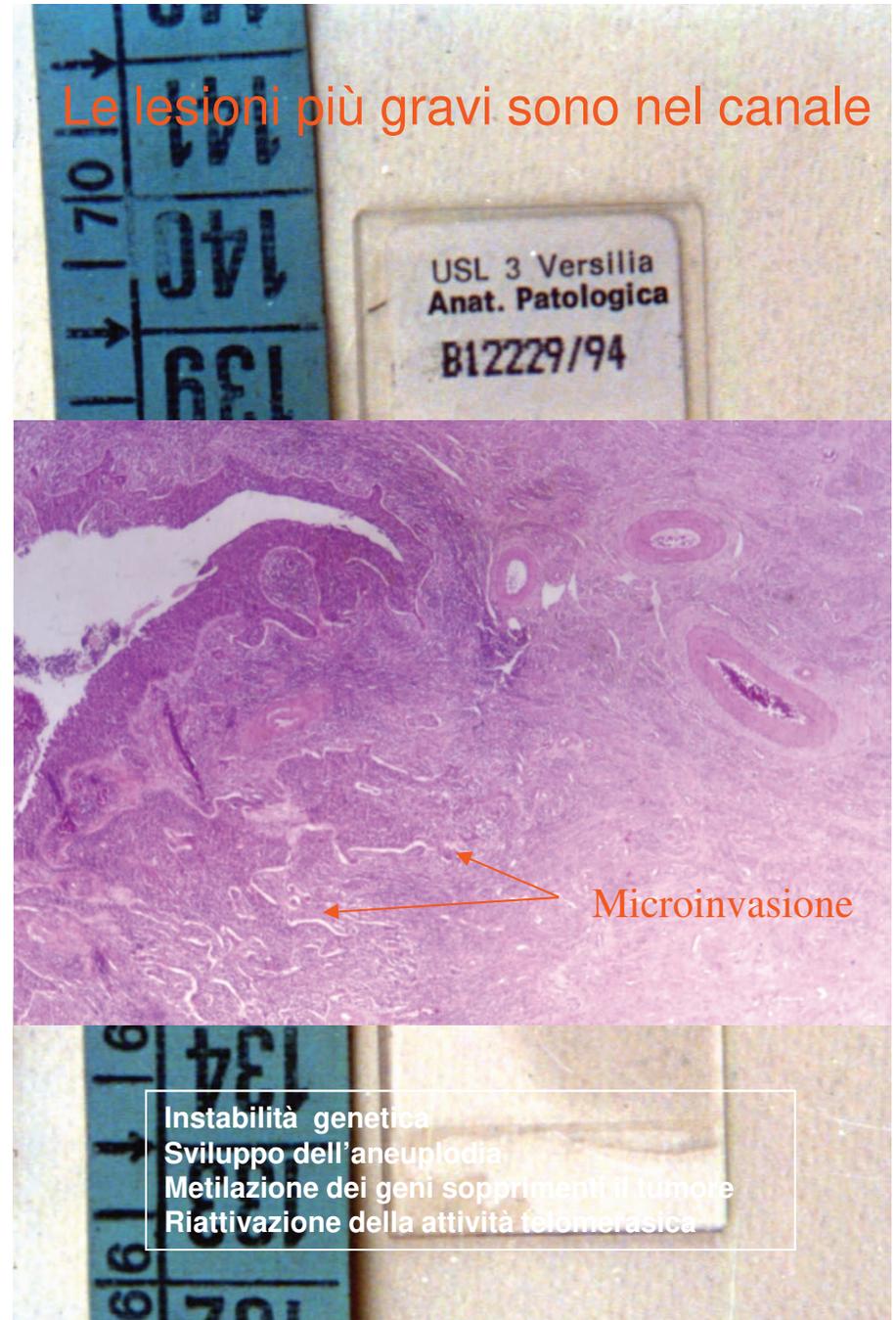


Le lesioni più gravi sono nel canale

USL 3 Versilia
Anat. Patologica
B12229/94

Microinvasione

Instabilità genetica
Sviluppo dell'aneuploidia
Metilazione dei geni soppressori del tumore
Riattivazione della attività telomerasica



Quello che sappiamo

Il virus per riprodursi ha bisogno di una cellula

Se si riproduce completamente (genoma e capside)

Se riproduce solo parte del genoma

Non integrazione, lesione produttiva

Integrazione, lesione trasformante

Modificazioni citopatiche e morte cellulare

Modificazioni neoplastiche e immortalità cellulare

La rottura dell'anello è la condizione necessaria per la integrazione.
Talora però l'azione trasformante può avvenire senza integrazione

Lesioni di basso grado con effetti citopatici, sostenute da virus non integrati, avranno scarsa probabilità di progressione

Lesioni di alto grado con atipie aneuploidi, sostenute da virus integrati, avranno alta probabilità di progressione

Quello che non sappiamo

Le dimensione del contagio

Durata del periodo di latenza, quali e quante cellule sono interessate

Durata del tempo di clearance e se vi è una vera clearance

Perché un solo piccolo numero di pazienti esposte ad HPV HR sviluppa lesioni di alto grado e cancro

Percentuali e tempi certi di progressione, permanenza e regressione delle lesioni HPV correlate

Perché il virus in alcuni casi nelle lesioni di alto grado non risulta integrato

Perché si passa da una lesione intraepiteliale a cancro

Bibliografia

Egawa N, **Doorbar J.**

[The low-risk papillomaviruses.](#)

Virus Res. 2017 Mar 2;231:119-127.

Doorbar J.

[Host control of human papillomavirus infection and disease](#)

Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017 Aug 12.

Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I.

[Human papillomavirus molecular biology and disease association.](#)

Rev Med Virol. 2015 Mar;25 Suppl 1:2-23.

Doorbar J. Latent papillomavirus infections and their regulation.

Curr Opin Virol. 2013 Aug;3(4):416-21.

Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, Stanley MA.

[The biology and life-cycle of human papillomaviruses.](#)

Vaccine. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F55-70.

A. FREGA - C. GENTILI

Gravidanza e Infezioni del Tratto Genitale Inferiore



Verduci Editore

<http://www.verduci.it> E-mail info@verduci.it

CAPITOLO 1

Note epidemiologiche e storia naturale dell'infezione da HPV

C. GENTILI

INTRODUZIONE

Il Papilloma virus umano (HPV) colpisce entrambi i sessi ed è, in tutto il mondo, tra le cause più frequenti di malattia sessualmente trasmessa.

Poiché all'infezione genitale da HPV non corrisponde una malattia notificabile, prevalenza e incidenza ne sono sconosciute. Si stima, però, che oltre il 75% delle donne sessualmente attive sia stata positiva all'infezione da HPV almeno una volta nella vita. Studi epidemiologici condotti negli USA hanno evidenziato un'incidenza annuale di nuove infezioni di 6.2 milioni con una prevalenza di oltre 20 milioni; secondo un recente studio (Satterwhite 2013), il 26.8% delle donne statunitensi tra i 14 e i 59 anni risulta positiva all'HPV: vale a dire, 24.9 milioni di donne in tutto il Paese. In Europa, la prevalenza dell'infezione da HPV in donne sane (in assenza, cioè, di alterazioni citologiche a carico dell'apparato genitale) è pari al 14% e la percentuale di incidenza risulta pari al 7%, con 16 milioni di nuovi casi ogni anno, in una popolazione di 230 milioni di persone.

La prevalenza dell'infezione diminuisce con l'aumentare dell'età registrando un picco massimo di circa il 30% nelle donne più giovani (<25 anni), del 15-20% (variabile a seconda delle aree geografiche) nelle donne tra i 30-50 anni e del 10% nelle ultracinquantenni (Smith 2008).

Numerose ricerche sperimentali e studi epidemiologici mostrano che un'infezione da HPV persistente è causa necessaria del cervico-carcinoma e delle sue lesioni precancerose (Woodman 2001; Munoz 2002). I genotipi di HPV sono più di 120, di cui almeno 40 infettano la mucosa. I genotipi genitili sono definiti "ad alto rischio", "a possibile alto rischio", "a basso rischio" a seconda della loro oncogenicità.

Tra i genotipi di HPV attualmente definiti ad alto rischio prevalente è il tipo 16, presente in più del 50% dei casi, seguito dal tipo 18 (10%-20%), mentre il restante 15%-20% è rappresentato da altri tipi (tra cui, in particolare, i 31, 33 e 45).

Questi 5 tipi, nel loro insieme, rappresentano l'85% degli HPV presenti nei carcinomi della cervice uterina.

Poiché le classificazioni in genotipi sono in continua revisione, non sono possibili indicazioni definitive riguardo la loro oncogenicità, soprattutto per quanto riguarda i genotipi a classificazione intermedia.

HPV IN GRAVIDANZA

Gli effetti della gravidanza sull'infezione da HPV non sono ancora del tutto noti. Sebbene siano presenti fattori che dovrebbero favorire l'aumento di incidenza dell'infezione, quali il calo dell'immunità naturale e l'azione promotrice, dimostrata sperimentalmente, di estrogeni e progesterone nell'attivazione della *Long Control Region* (LCR) (Sethi 1997; Michel 1997), i dati che emergono dagli studi non sono uniformemente interpretabili.

La prevalenza dell'HPV in gravidanza varia, a seconda degli studi, dal 5.5% al 65%. Tale forte escursione è riconducibile a diversi fattori: area geografica, selezione del campione, metodi di rilevazione.

Ad esempio, mentre in Spagna, secondo uno studio che coinvolge 828 donne (Castellsagué 2009), si riferisce di una bassa prevalenza di infezione (6.5%), in Uganda, secondo uno studio che coinvolge 987 primipare (Banura 2008), si registra un'alta prevalenza di infezione (60%). In Austria la media risulta del 24% su 147 donne controllate (Eppel 2000); in Messico, del 37% su 274 (Hernández-Girón 2005), in Giappone del 35% su 151 (Yamasaki 2011). Ancora in Giappone, in uno studio precedente condotto su 1183 donne (Takakuwa 2006), si parla di una prevalenza in decremento con l'età (22% in donne < 25 anni, 11% in donne > 25 anni), dati confermati da una *review* di 28 studi osservazionali comprendente 13640 donne (Lin 2013).

Relativamente al confronto tra gravide e non gravide, alcuni studi non segnalano differenze (Chan 2002; Nob-

Grazie
per l'attenzione



Chişinău, Moldova Marzo 2016