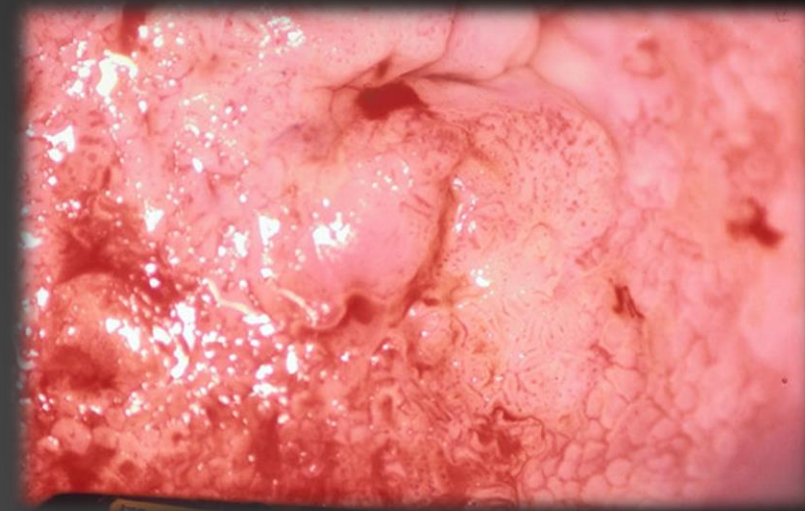
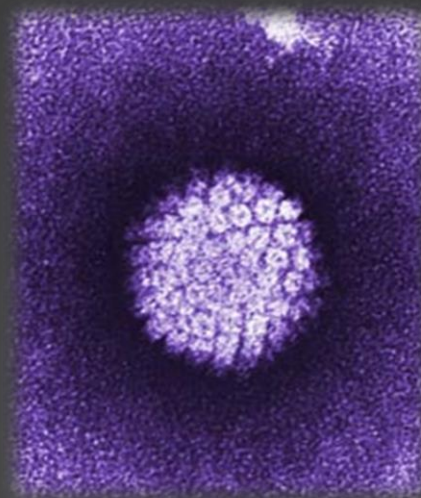


XIX Congresso Nazionale A.G.E.O.
**PREDITTIVITÀ E DIAGNOSI PRECOCE
IN OSTETRICIA E GINECOLOGIA**

Napoli 6 - 7 Giugno 2019

*Biblioteca Nazionale
Vittorio Emanuele III
Sala Rari*

*Presidenti:
Rosa Ariviello
Riccarda Triolo*

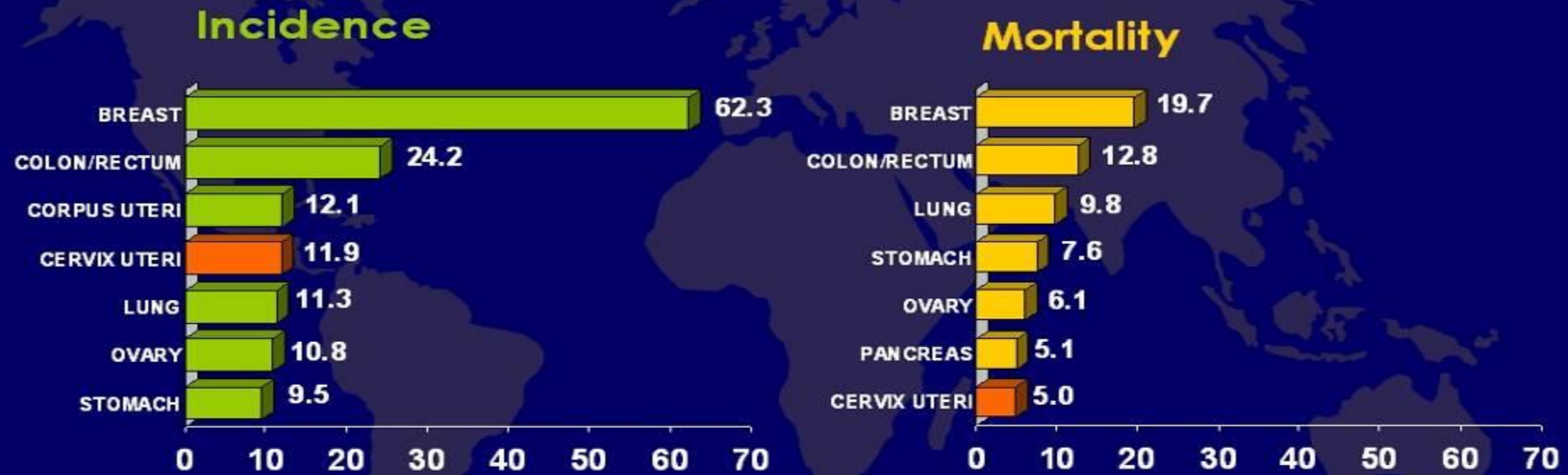


INFEZIONE DA HPV E CARCINOGENESI

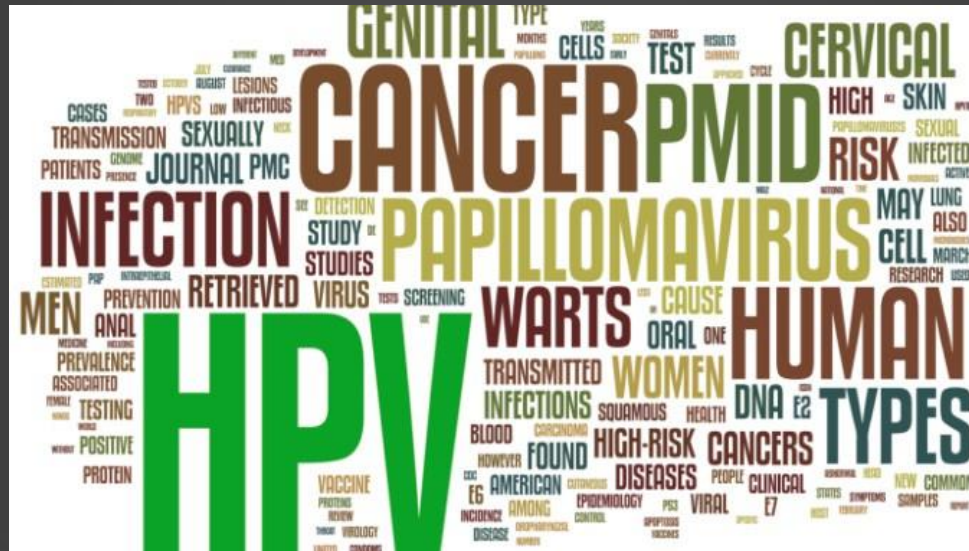
MASSIMO CAPODANNO

THE SEVEN MOST FREQUENT CANCERS IN WOMEN: INCIDENCE AND MORTALITY

Europe



- 1. High risk HPV infections and persistence are the strongest risk factors for cervical cancer.**
- 2. Nevertheless other genital microorganisms and factors may be involved in the progression of HPV associated lesions.**



RISCHI ONCOLOGICI A CONFRONTO

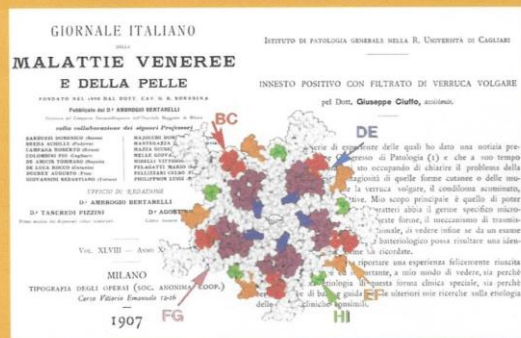
- Il rischio di tumore cervicale in chi è HPV 16 positivo rispetto a chi è HPV 16 negativo è **434**
- Il rischio di tumore al polmone in un maschio bianco fumatore rispetto ad un non fumatore è solo **8**
- Il rischio di tumore della mammella nelle donne in terapia sostitutiva emerso dal noto studio WHI, è solo **1.3** (!!)

WORLD HEALTH ORGANIZATION
INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER



IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans

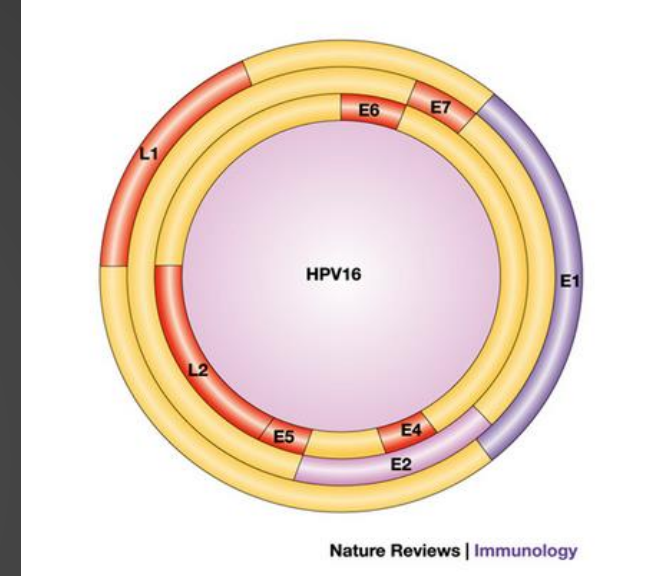
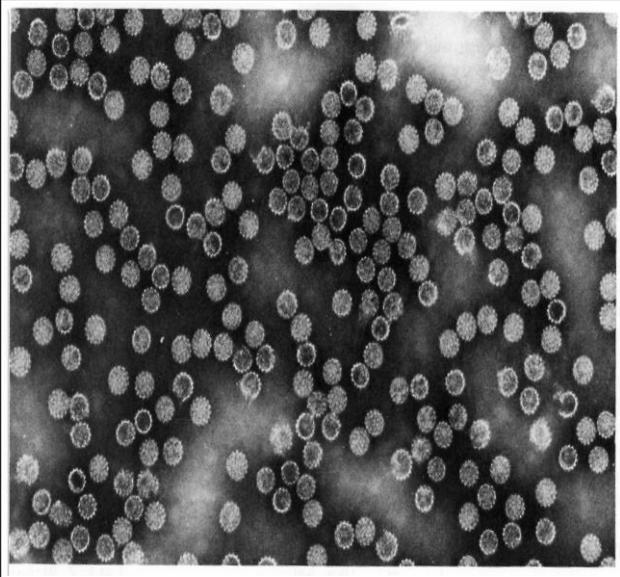
VOLUME 90 Human Papillomaviruses



LYON, FRANCE
2007



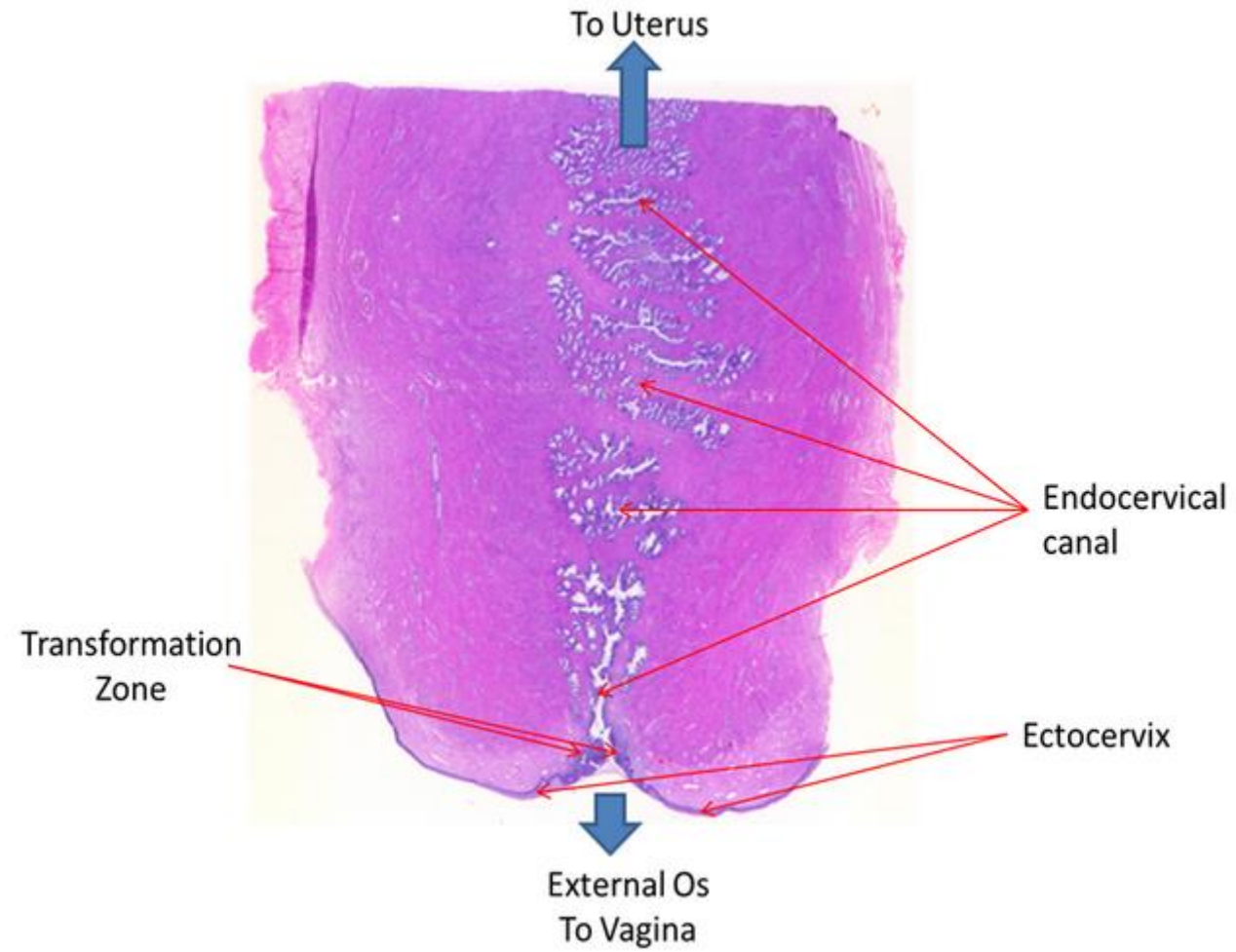
IL VIRUS DEL PAPILLOMA UMANO

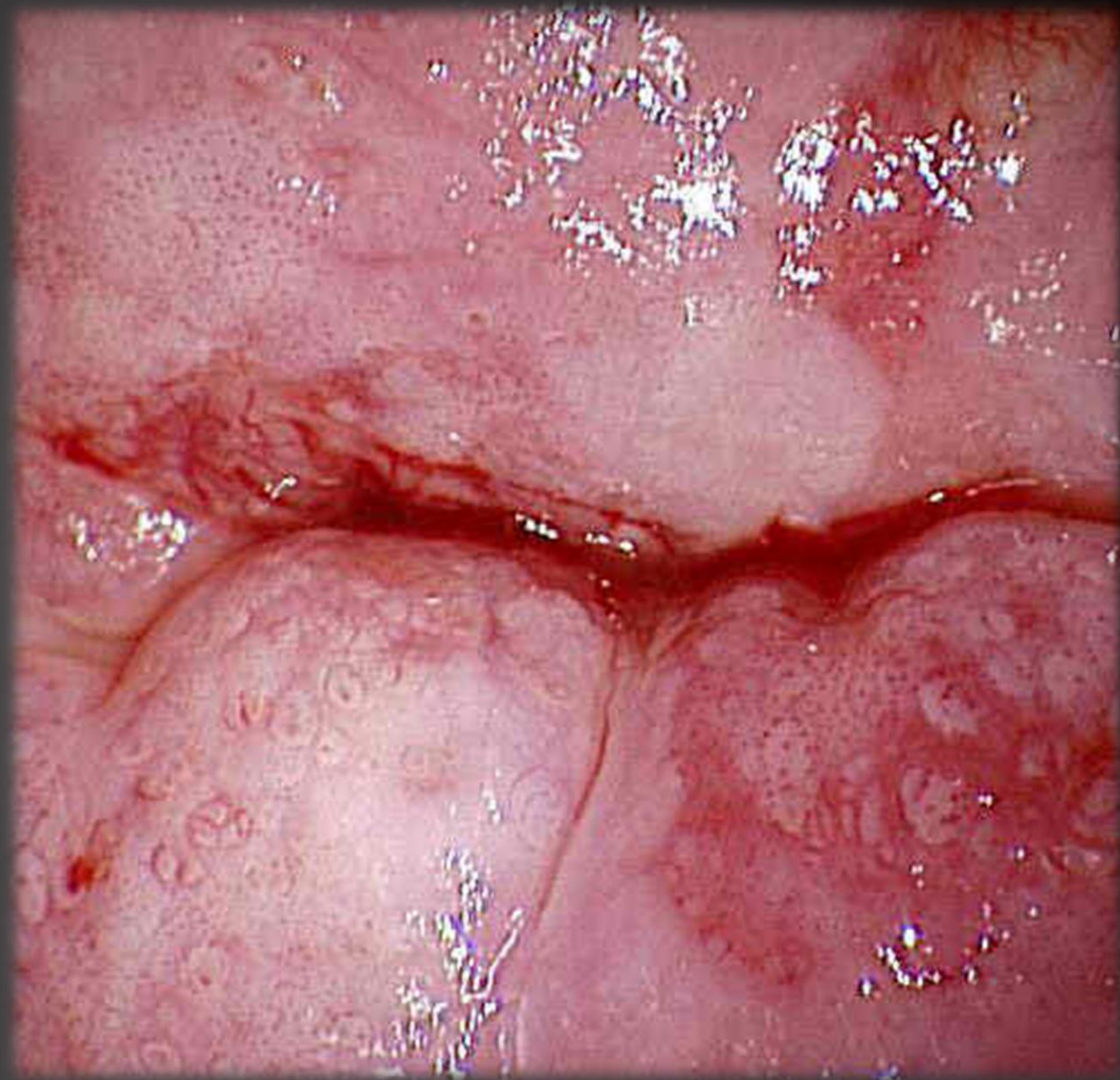
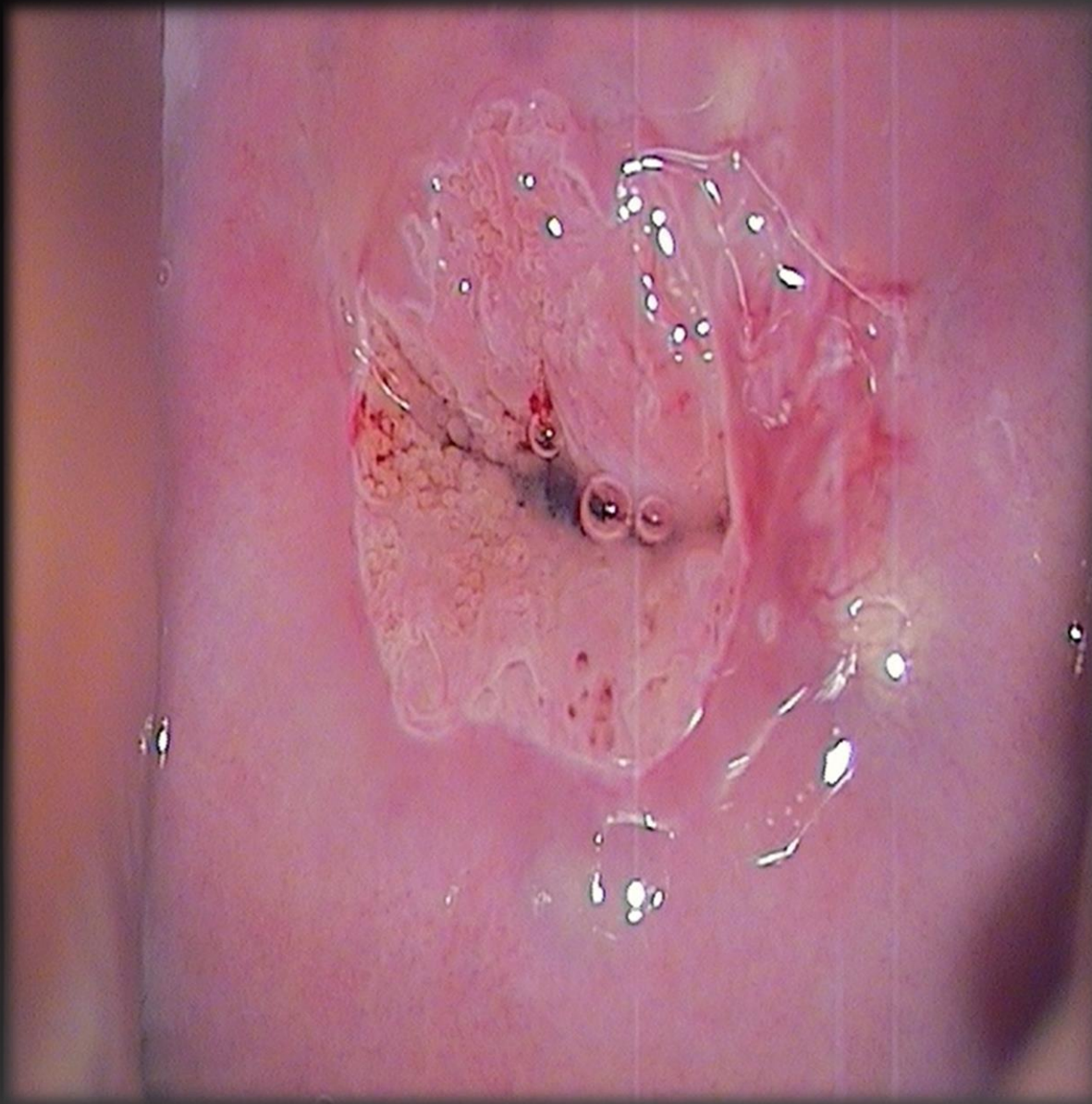


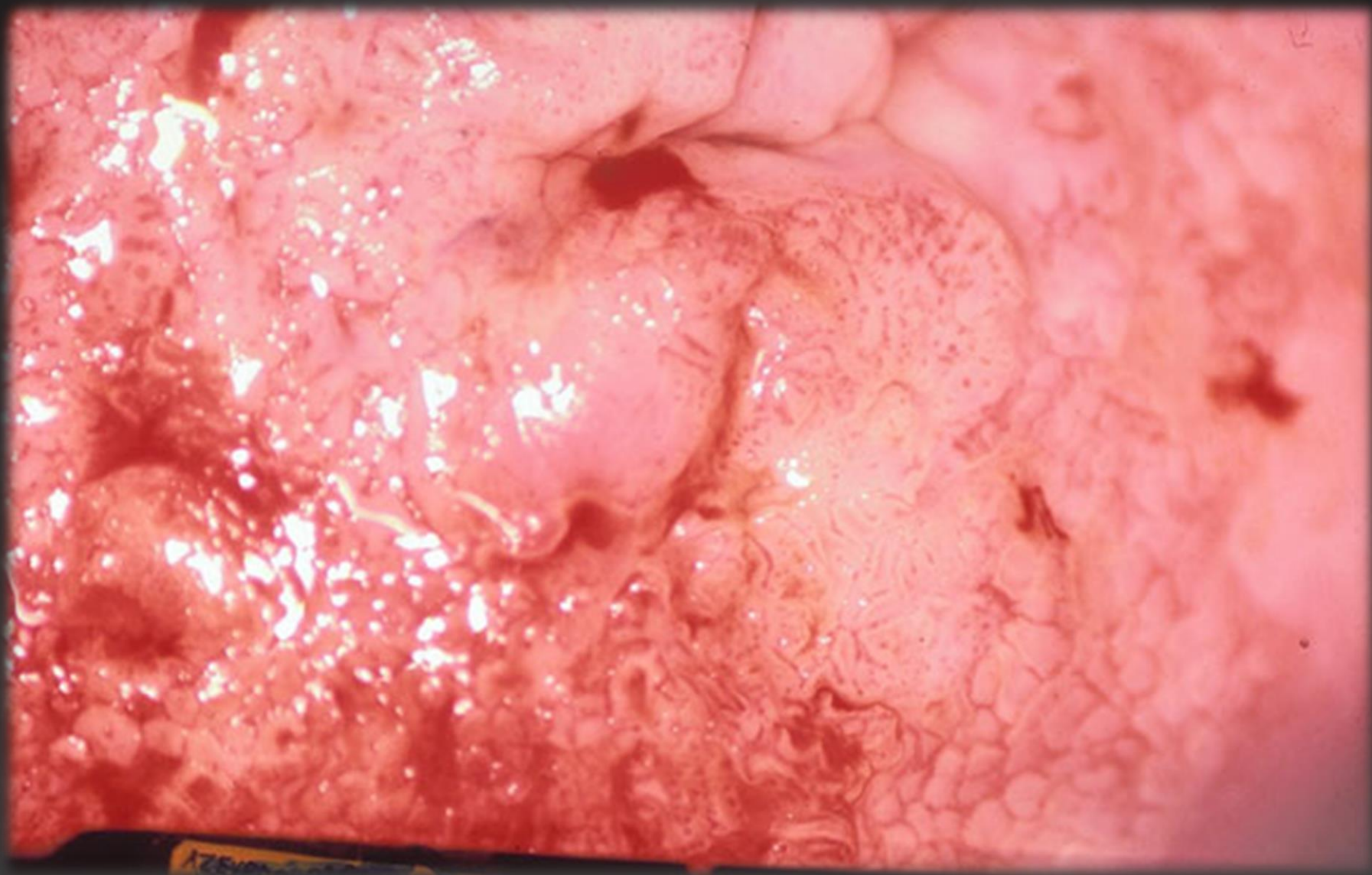
Virione piccolo, privo di involucro virale, non racchiuso da membrana pericapsidica

Capside (mantello proteico): composto da due proteine strutturali e dotato di simmetria icosaedrica

Singola molecola di DNA circolare, a doppio filamento, superavvolto, di lunghezza pari a circa 8.000 paia di basi



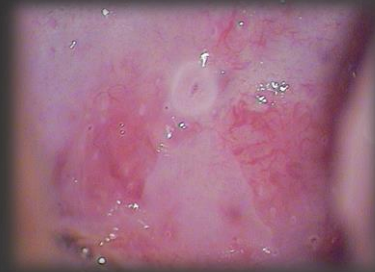




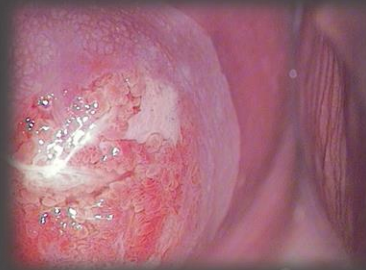
STORIA NATURALE DEL CERVICOCARCINOMA



CIN 1 - LSIL



CIN 2 - HSIL



CIN 3 - CIS - HSIL



CARCINOMA INVASIVO

16000 INFEZIONI DA HPV

1600 CIN 1

80 CIN 3

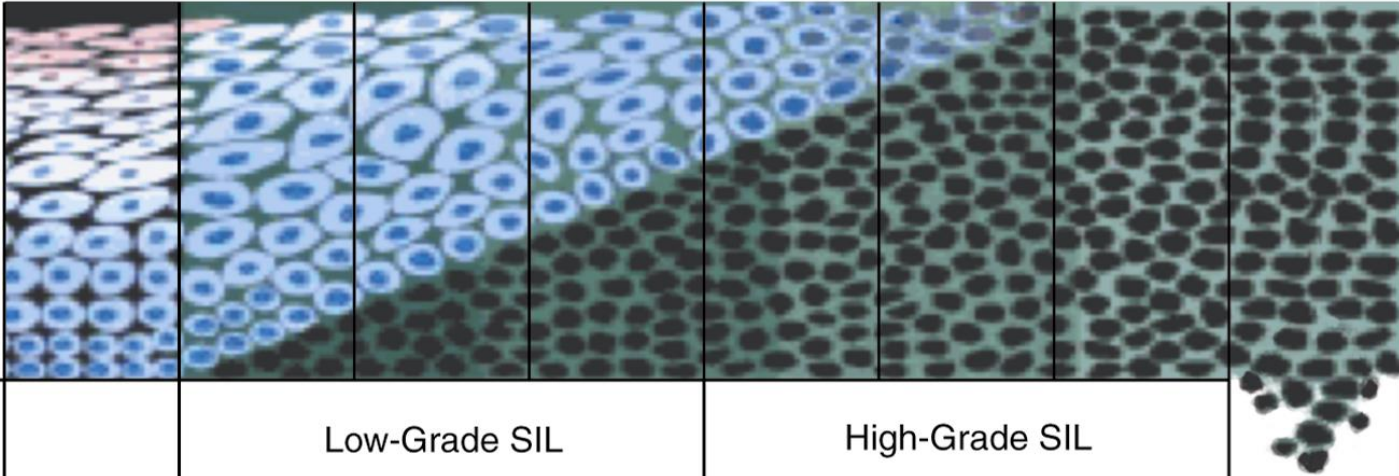
6/9 CANCRI

**Incidenza in Italia (casi per 100.000
donne/anno)**

CLASSIFICAZIONE E CARATTERISTICHE DELL'HPV

- Famiglia delle *Papovaviridae*
- Specie-specifico (uomo, cane, bovini, coniglio) e tessuto-specifico (strato germinativo di cute e mucose)
- Può causare sia affezioni benigne sia affezioni maligne
- Un' omologia inferiore al 90% che riguardi 6 geni specifici precoci e tardivi definisce i nuovi tipi di HPV
- Più di 150 genotipi identificati

DEVELOPMENT OF CERVICAL CANCER

Surface of epithelium								
Basal membrane								
<i>Cytology</i>	Normal	Low-Grade SIL			High-Grade SIL			Invasive cancer (penetrates basal membrane)
<i>Histology</i>		Condy- lomatous atypia	CIN 1		CIN 2	CIN 3		
<i>Description</i>			Very mild dysplasia	Mild dysplasia	Moderate dysplasia	Severe dysplasia	Carcino- ma <i>in situ</i>	
<i>HPV presence</i>	HPV low-risk types HPV high-risk types				HPV high-risk types			

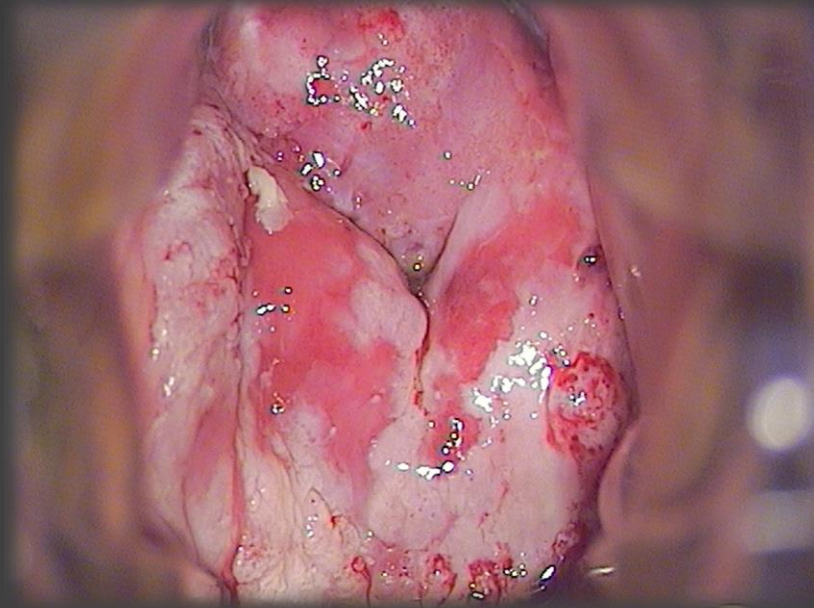
CIN E CARCINOMA INVASIVO DELLA CERVICE

99,8% ca presentano HPV DNA (16, 18, 31, 33, 52 e 56) *

*

BOSCH, 1996

WALBOOMERS, 1999



“Wallboomers et al concluded that the worldwide HPV prevalence in cervical cancer is 99.7%. These data support the contention that cervical cancer is caused by HPV, and that most-if not all-cervical cancers are etiologically related to that virus”

L'ISTOGENESI DELLE SIL

***LA TERMINOLOGIA DELLE ALTERAZIONI SQUAMOSE
INTRAEPITELIALI DELLA CERVICE UTERINA RITENUTE
PRECURSORI DEL CARCINOMA SQUAMOSO INVASIVO HA
UNA GRANDE IMPORTANZA STORICA E PRATICA, PERCHÉ
RAPPRESENTA IL MODELLO IDEALE SU CUI È STATA
COSTRUITA LA TEORIA DELL'ESISTENZA DI BEN
IDENTIFICABILI PRE-CURSORI MORFOLOGICI DEI CANCRI
INVASIVI***

J. ROSAI: ACKERMAN'S SURGICAL PATHOLOGY, 8TH ED., PP. 1359-1364, MOSBY 1996

L'ISTOGENESI DELLE SIL

***TUTTI I CARCINOMI SQUAMOSI INVASIVI SONO
PRECEDUTI DA UNO STADIO DI DURATA VARIABILE
(DI SOLITO ANNI) IN CUI LE CELLULE ANORMALI
SONO CONFINATE NELLO SPESSORE
DELL'EPITELIO
(STADIO INTRAEPITELIALE)***

J. ROSAI: ACKERMAN'S SURGICAL PATHOLOGY, 8TH ED., PP. 1359-1364, MOSBY 1996

L'ISTOGENESI DELLE SIL

***QUESTE LESIONI INTRAEPITELIALI MOSTRANO
ALCUNE (MA NON TUTTE) DELLE “ATIPIE”
MOSTRATE DALLE LESIONI INVASIVE (NUCLEI
IPERCROMICI ED IRREGOLARI, ALTERAZIONI
DELLA CROMATINA, AUMENTO DELLE MITOSI,
MITOSI ANOMALE, ALTERAZIONI DELLA
MATURAZIONE, SCOMPARSA DEL GLICOGENO,
ECC.)***

L'ISTOGENESI DELLE SIL

ESISTE UNA “GRADAZIONE” DELLE ANORMALITÀ MORFOLOGICHE, PER CUI LE ALTERAZIONI PIÙ GRAVI SI TRASFORMANO PIÙ FACILMENTE (SE NON TRATTATE) IN LESIONI INVASIVE, ANCHE SE NEPPURE LE LESIONI PIÙ GRAVI (CHE, AL CONTRARIO DELLE LIEVI, DI SOLITO NON REGREDISCONO SPONTANEAMENTE) PROGREDISCONO NEL 100% DEI CASI

J. ROSAI: ACKERMAN'S SURGICAL PATHOLOGY, 8TH ED., PP. 1359-1364, MOSBY 1996

L'ISTOGENESI DELLE SIL

***LE ALTERAZIONI MORFOLOGICHE SONO BEN
CORRELABILI CON ALTERAZIONI
CITOGENETICHE, DI PLOIDIA DEL DNA, DI
PROLIFERAZIONE CELLULARE, E A LIVELLO
MOLECOLARE. L'AUMENTO DELLA SINTESI DEL
DNA È CORRELATO COL GRADO DI ATIPIA;
LESIONI DI BASSO GRADO SONO EUPLOIDI O
POLI-PLOIDI, DI ALTO GRADO ANEUPLOIDI; KI67,
NORS, P53, ECC. SONO CORRELATI ALLA
DISPLASIA***

L'ISTOGENESI DELLE SIL

***QUESTO MODELLO TEORICO SI APPLICA
UGUALMENTE BENE AD ALTRI ORGANI RIVESTITI
DA EPITELIO SQUAMOSO (CAVO ORALE, FARINGE,
LARINGE, ESOFAGO, ANO, ECC.) ED HA RICEVUTO
UNA FORTE CONFERMA DA NUMEROSI RECENTI
STUDI DI BIOLOGIA MOLECOLARE.***

J. ROSAI: ACKERMAN'S SURGICAL PATHOLOGY, 8TH ED., PP. 1359-1364, MOSBY 1996

L'ISTOGENESI DELLE SIL

VI È UNA SEQUENZA DI EVENTI (STEPS) CHE POSSONO SFOCIARE IN ULTIMO IN CARCINOMA INVASIVO O ARRESTARSI A QUALUNQUE STADIO: È ANCORA IN DISCUSSIONE SOLO IL NUMERO DEGLI STEPS (DUE, TRE O QUATTRO) E COME CHIAMARLI (DISPLASIA, CIN, SIL)

J. ROSAI: ACKERMAN'S SURGICAL PATHOLOGY, 8TH ED., PP. 1359-1364, MOSBY

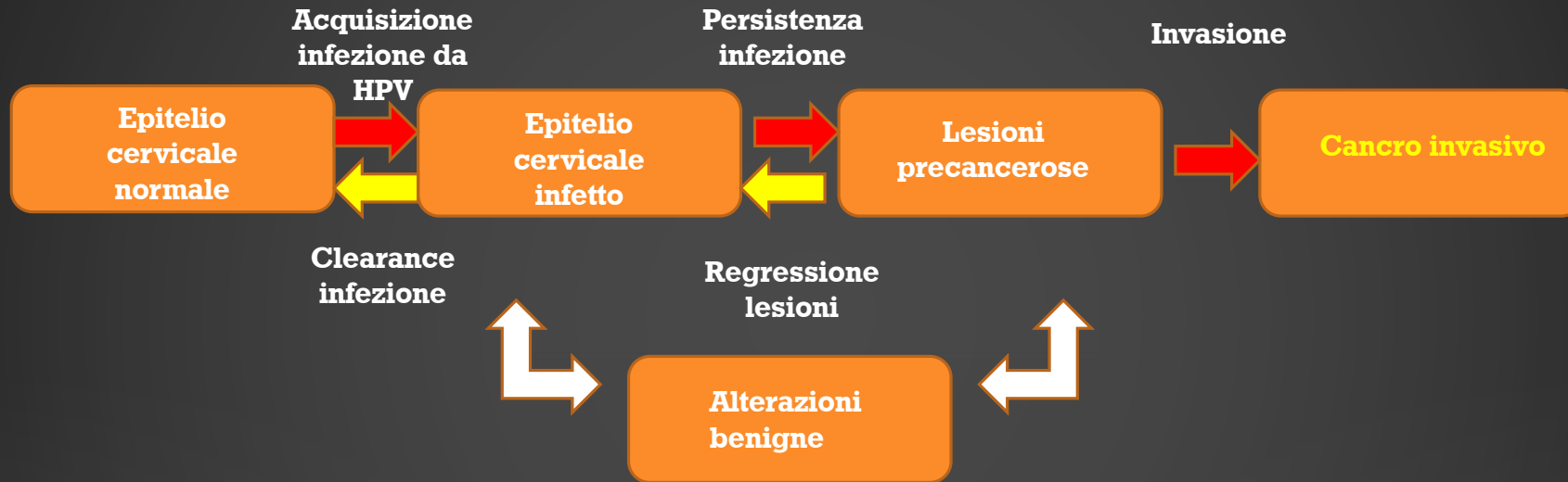
1996

L'ISTOGENESI DELLE SIL

*INFINE, PER QUEL CHE RIGUARDA SPECIFICAMENTE LA
CERVICE UTERINA, È RILEVANTE CHE NELLA GRANDE
MAGGIORANZA
DEI CASI IL PROCESSO NON INTERESSA L'EPITELIO
SQUAMOSO ORIGINARIO DELL' ESOCERVICE, MA AREE DI
METAPLASIA SQUAMOSA SITUATE SULLA ZONA DI
TRASFORMAZIONE O SUL VERSANTE ENDOCERVICALE*

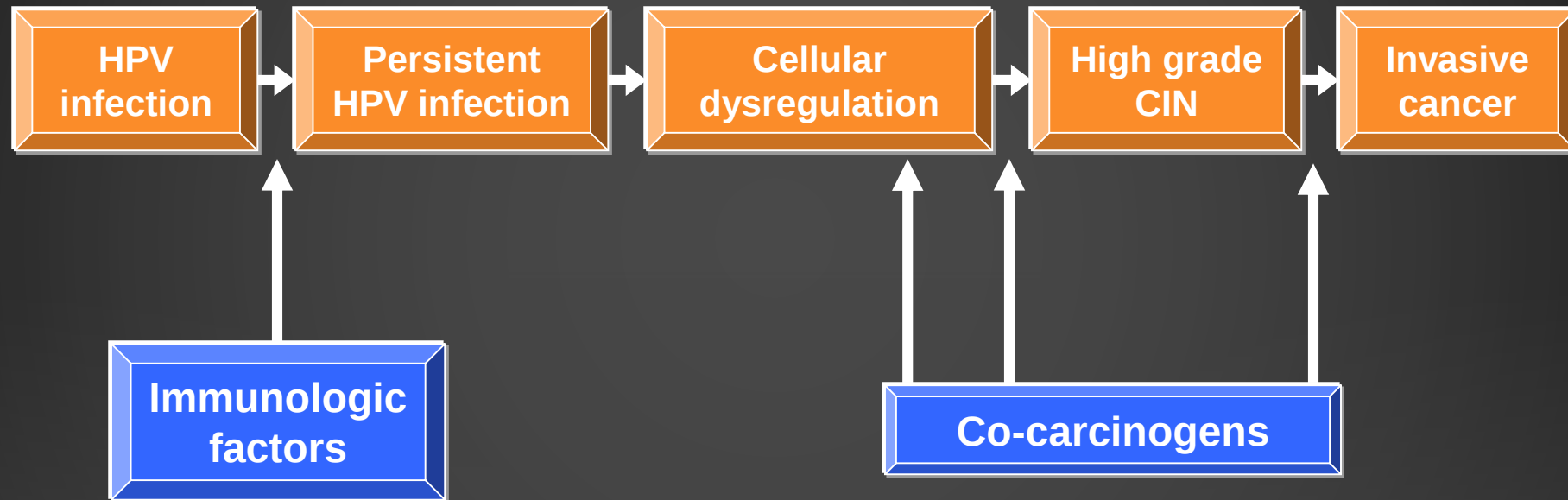
J.ROSAI: ACKERMAN'S SURGICAL PATHOLOGY, 8TH ED., PP. 1359-1364, MOSBY 1996

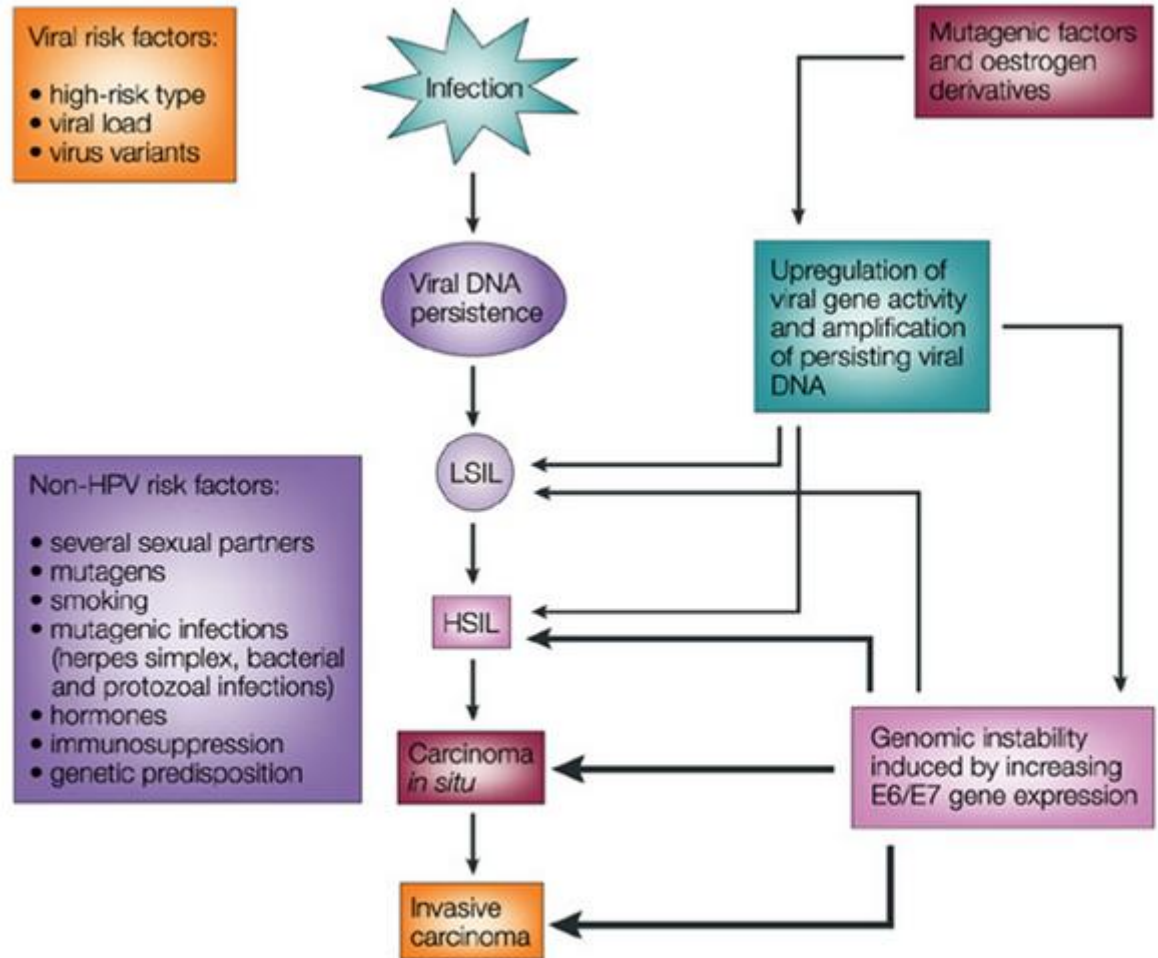
FASI PRINCIPALI DEL PROCESSO DI CARCINOGENESI CERVICALE



Shiffmann M. et al., 2003, modif.

FASI DELLA CANCEROGENESI

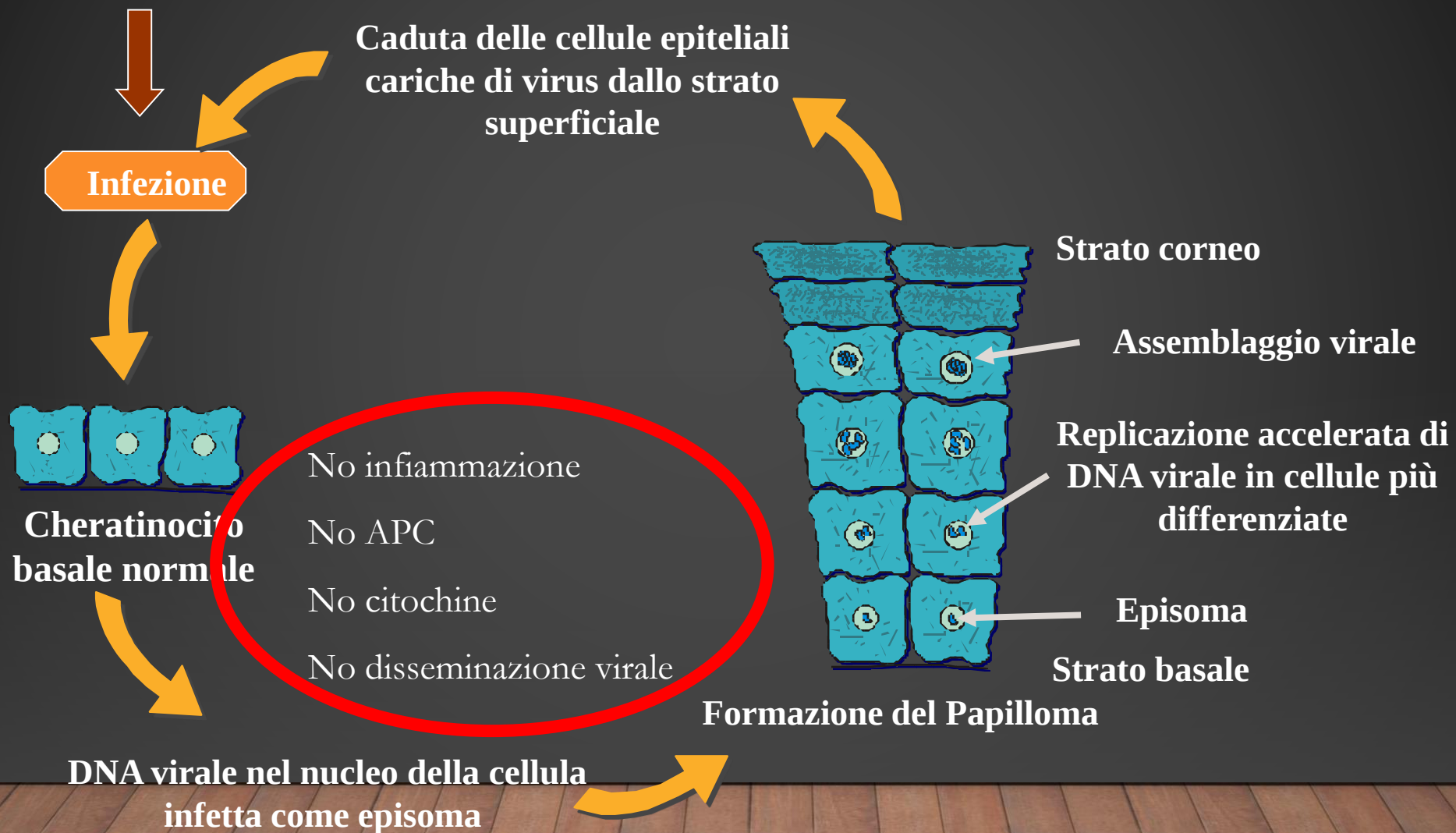




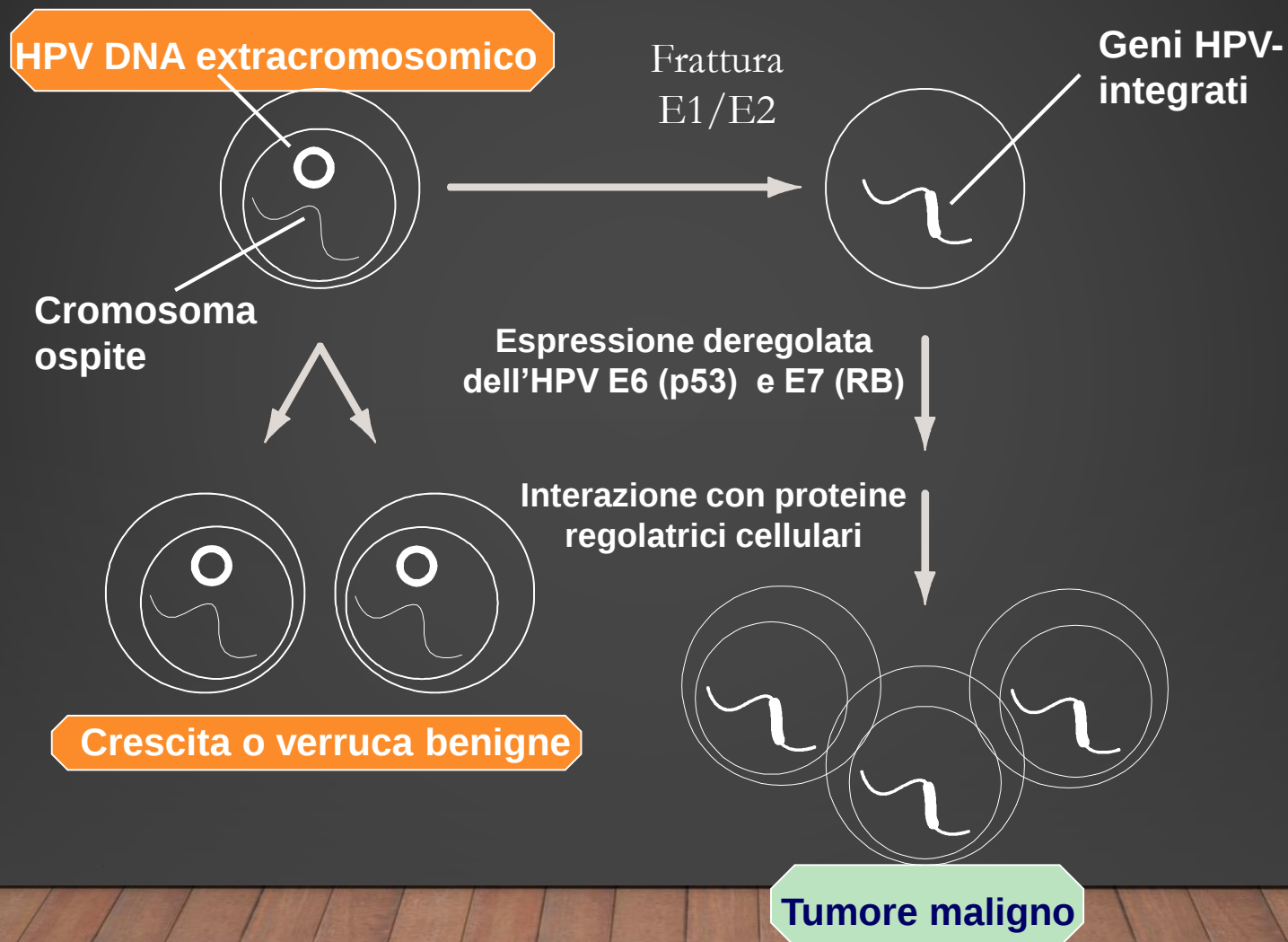
Nature Reviews | Cancer

zur Hausen, 2002

INFEZIONE DA HPV



TRASFORMAZIONE MALIGNA DELL'HPV



FUNZIONI DEI PRODOTTI GENICI DELL' HPV

E1	ATPasi e DNA elicasi; riconoscimento e legame al DNA virale come complesso esamerico; necessario per la replicazione del DNA virale
E2	Regolazione della trascrizione di geni virali; lega il promoter della trascrizione virale come dimero; coinvolto nella replicazione del DNA virale; interagisce con e recluta E1
E4	Azione tardiva nel ciclo vitale virale; interagisce con il citoscheletro delle cheratine; induce un arresto della replicazione cellulare in G2; probabile azione facilitante l' assemblaggio ed il rilascio di particelle virali
E5	Induce proliferazione cellulare non controllata; attiva i recettori per i fattori di crescita e di altre proteinchinasi; inibisce l' apoptosi; inibisce il trasferimento dei complessi MHC sulla superficie cellulare
E6	Induce la sintesi del DNA; impedisce la differenziazione cellulare; interagisce con quattro classi di proteine cellulari: co-attivatori trascrizionali, proteine coinvolte nella motilità e polarità cellulare, soppressori tumorali e induttori dell' apoptosi (primariamente p53), e proteine coinvolte nella replicazione del DNA e fattori di riparazione
E7	Induce proliferazione cellulare incontrollata; interagisce con fattori della trascrizione e con enzimi rimodellanti la cromatina; attiva regolatori positivi del ciclo cellulare e inibisce regolatori negativi e soppressori tumorali (p105RB); causa difetti della mitosi
L1	Maggiori proteine strutturali virali; autoassemblaggio in capsomeri e capsidi; interagisce con L2; interagisce con i recettori cellulari; codifica epitopi neutralizzanti
L2	Minori proteine strutturali virali; interagisce con il DNA; sembra facilitare l' assemblaggio del virione; possibile interazione con i recettori cellulari; codifica epitopi virali neutralizzanti

LATTOBACILLI, ECOSISTEMA VAGINALE ED INFIAMMAZIONE

	Lattobacilli			
	normali	leggermente ridotti	moderatamente ridotti	fortemente ridotti
pH Vaginale	4.5	4.8	5.6	6.1
Lattato (mg/dl)	126	110	56	24
IL-1 (pg/ml)	127	243	821	1033
IL-8 (pg/ml)	2.2	4.5	6.9	8.1

HPV e IMMUNITA'



**HPV è un virus
esclusivamente
intraepiteliale**

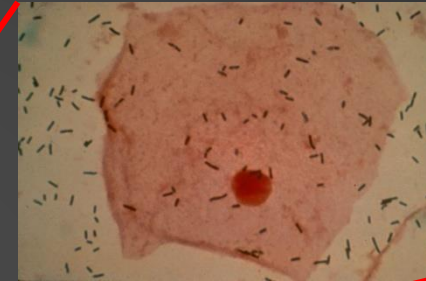


**HPV non distrugge la
cellula ospite**

HPV E' CAPACE DI EVITARE LA RISPOSTA IMMUNITARIA INNATA

IMMUNOLOGIA VAGINALE

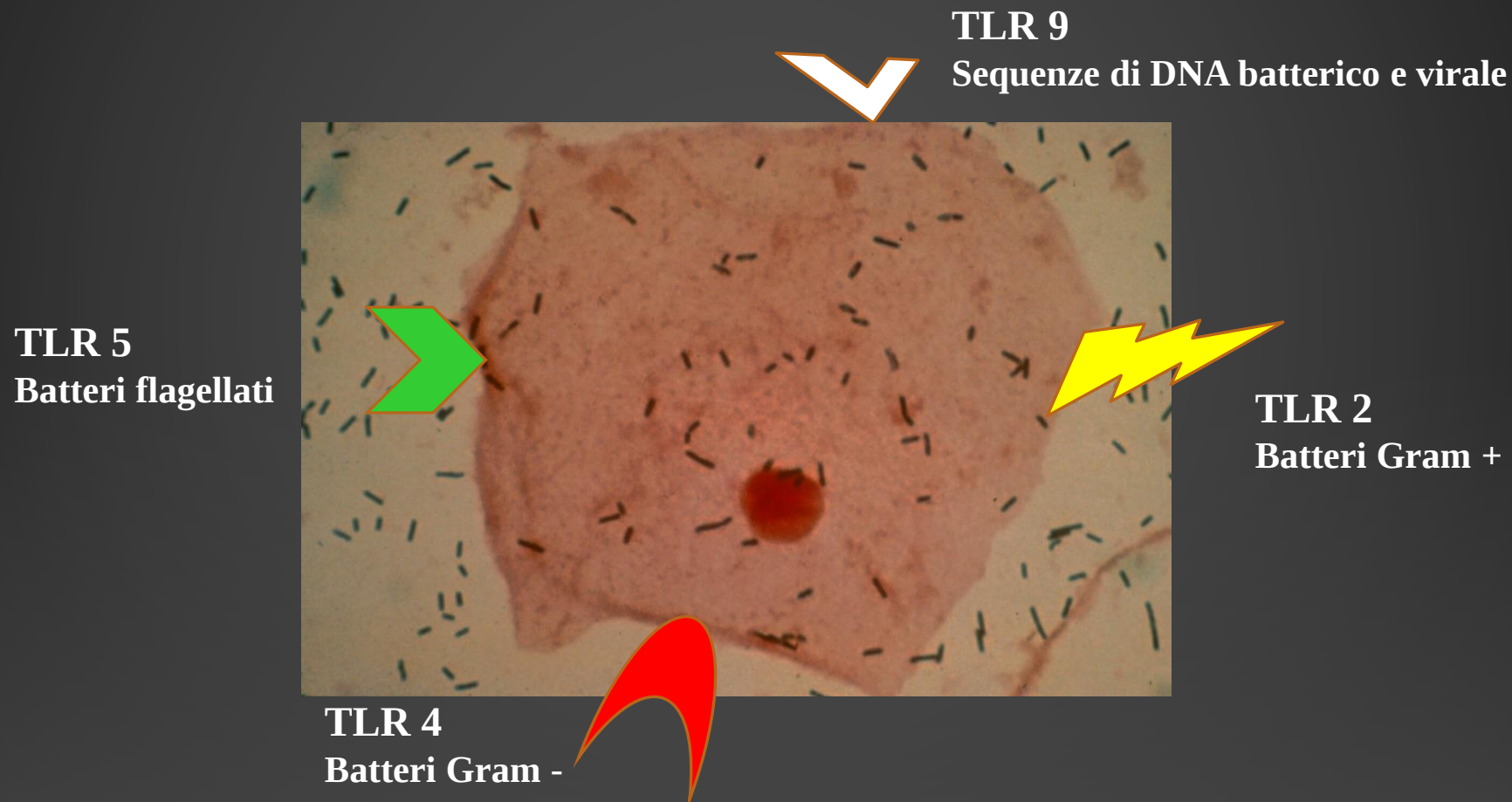
Meccanismi di difesa epiteliale (immunità innata)



IL-1
IL-6
IL-8
TNF

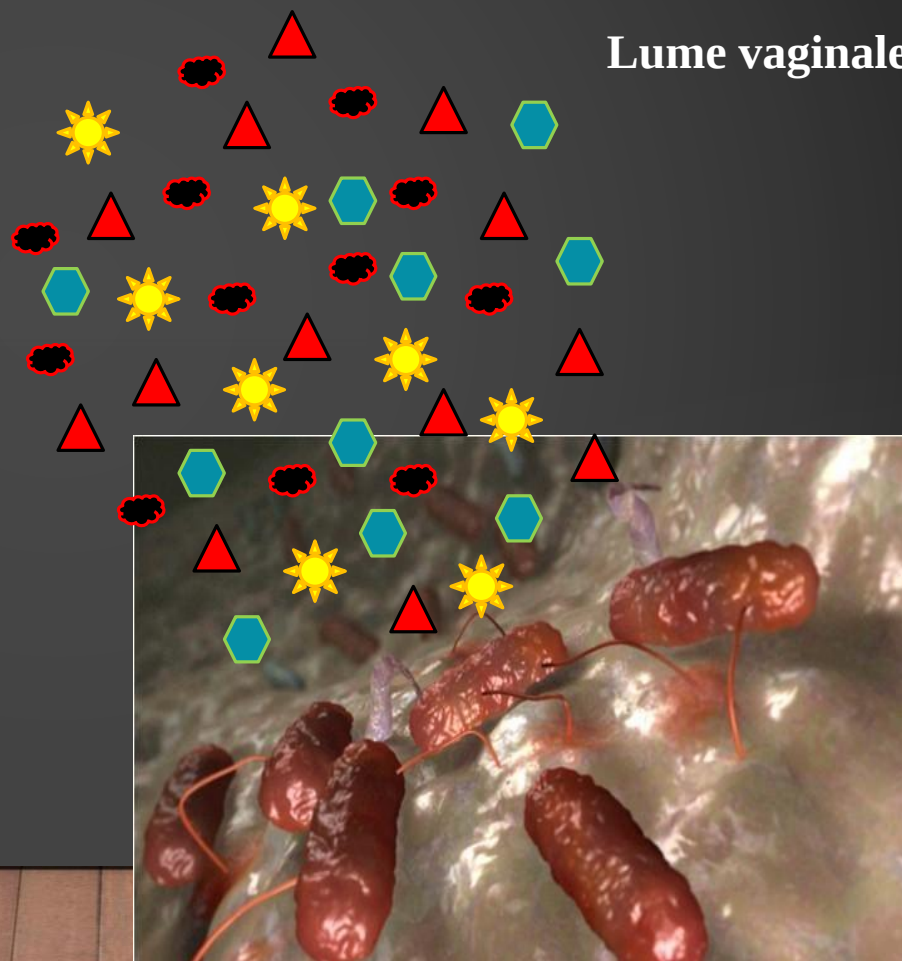
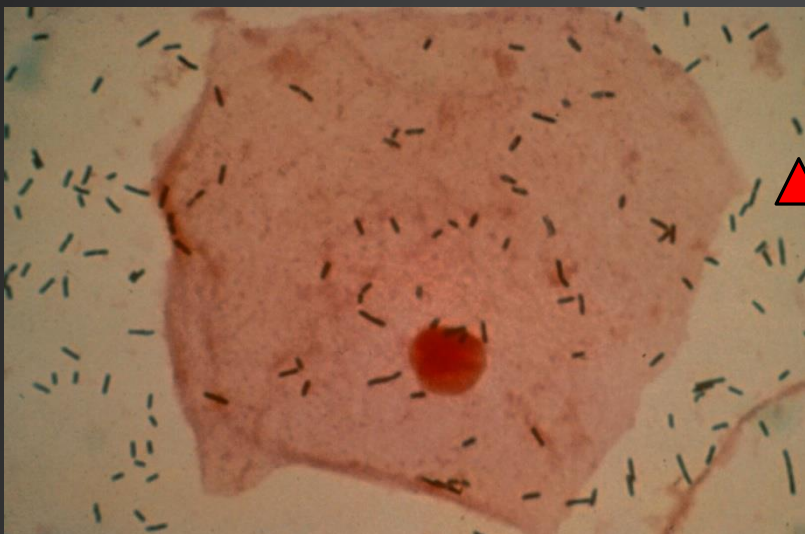
IMMUNOLOGIA VAGINALE

Meccanismi di difesa epiteliale (immunità innata)



IMMUNOLOGIA VAGINALE

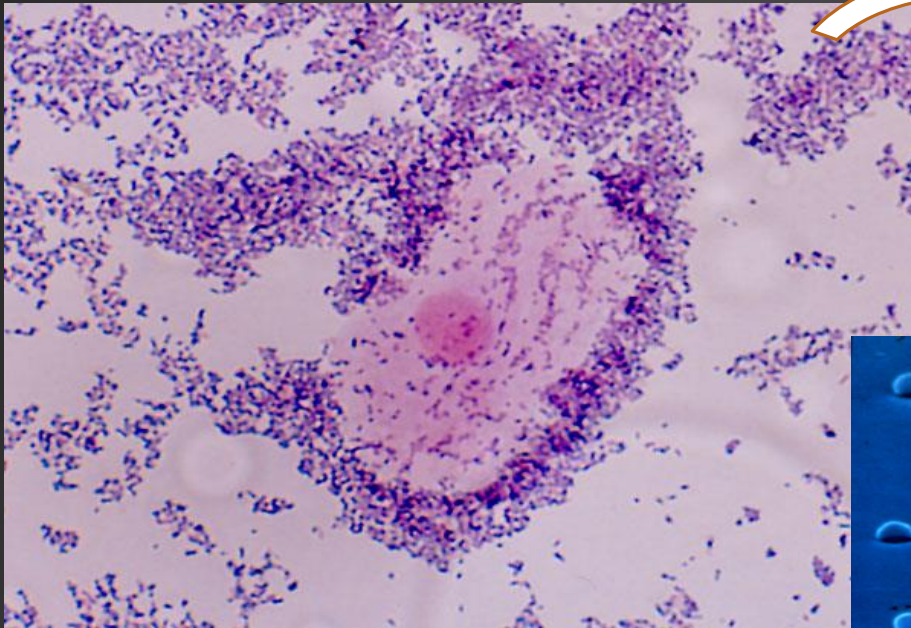
Meccanismi di difesa epiteliale (immunità innata): componenti solubili



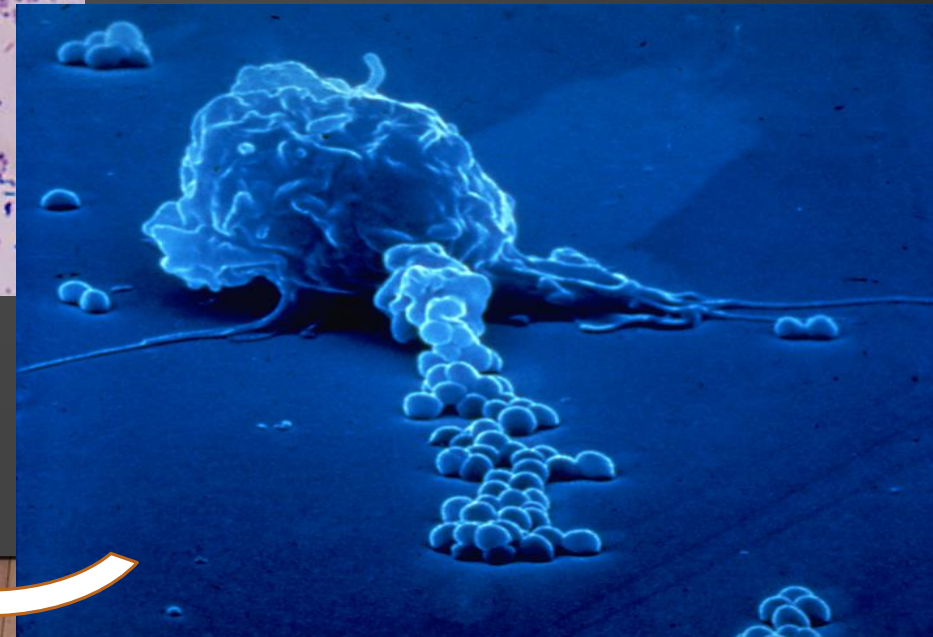
- ✓ Inibitori della secrezione di proteasi leucocitarie 
- ✓ Difensine 
- ✓ Lattoferrina 
- ✓ Lisozima 

IMMUNOLOGIA VAGINALE

Meccanismi di difesa epiteliale (immunità innata): componenti solubili



Sintesi di HSP stimolata da attacco cellulare alle cellule dell'epitelio vaginale



Attivazione macrofagica con ingestione e digestione dei batteri

IMMUNOLOGIA VAGINALE

Produzione anticorpale nel basso tratto genitale femminile



MHC II



Ab vs componenti
microbici su APC

MHC I



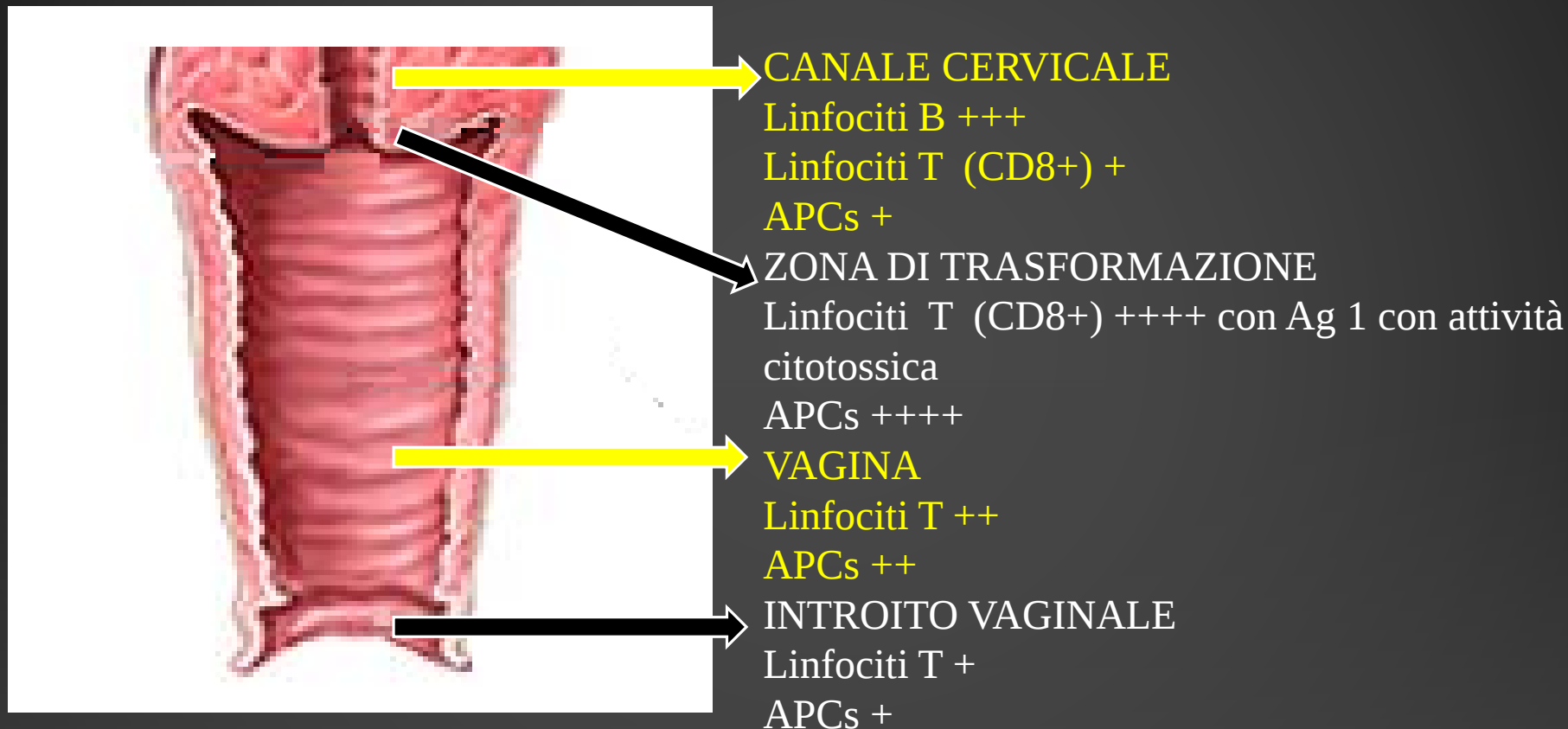
Ab vs componenti batterici
e virali intracellulari

Produzione da parte di linfociti B maggiormente localizzati
nell' endocervice e in minor misura in vagina

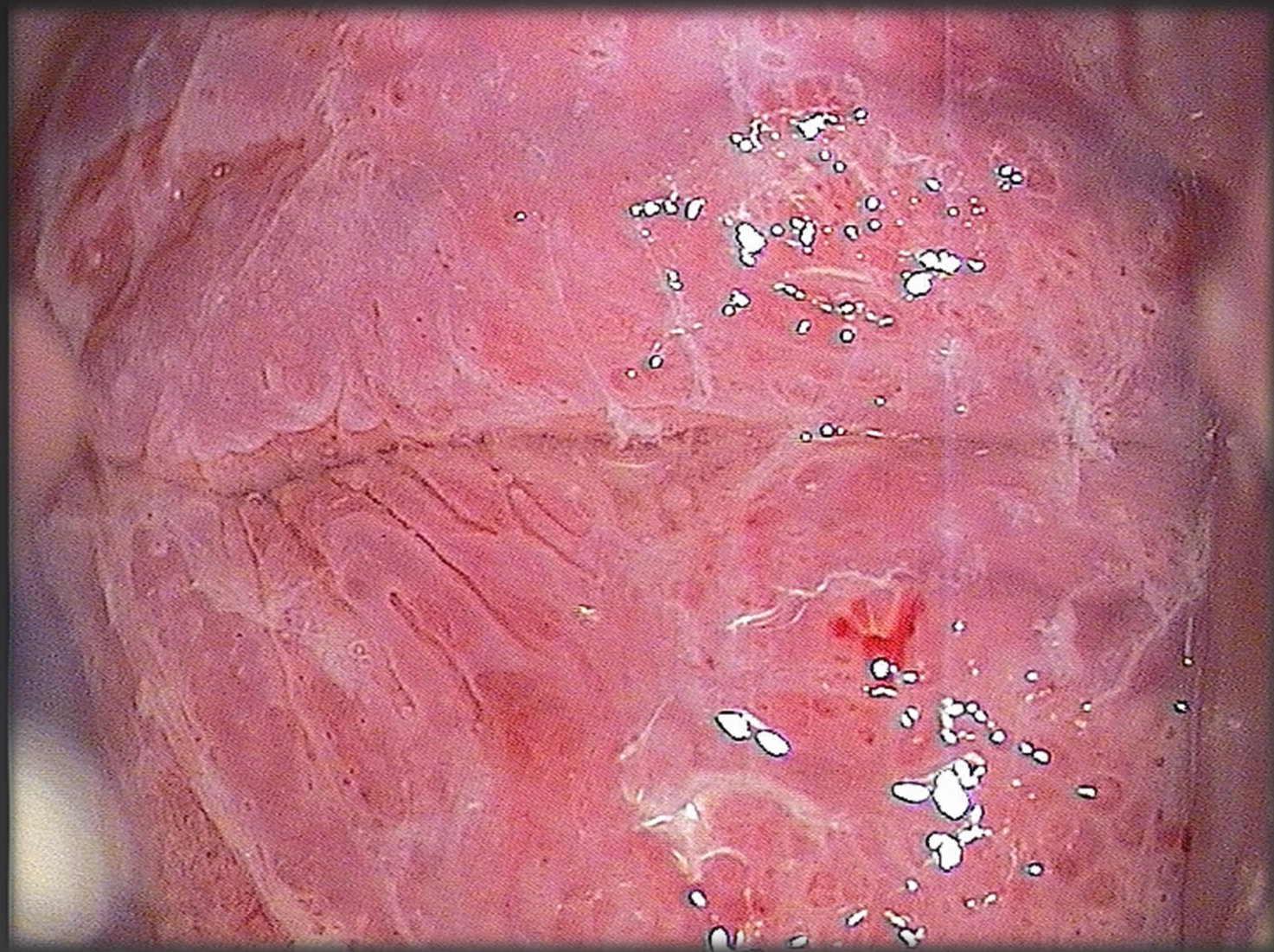
Classi di anticorpi presenti in vagina:

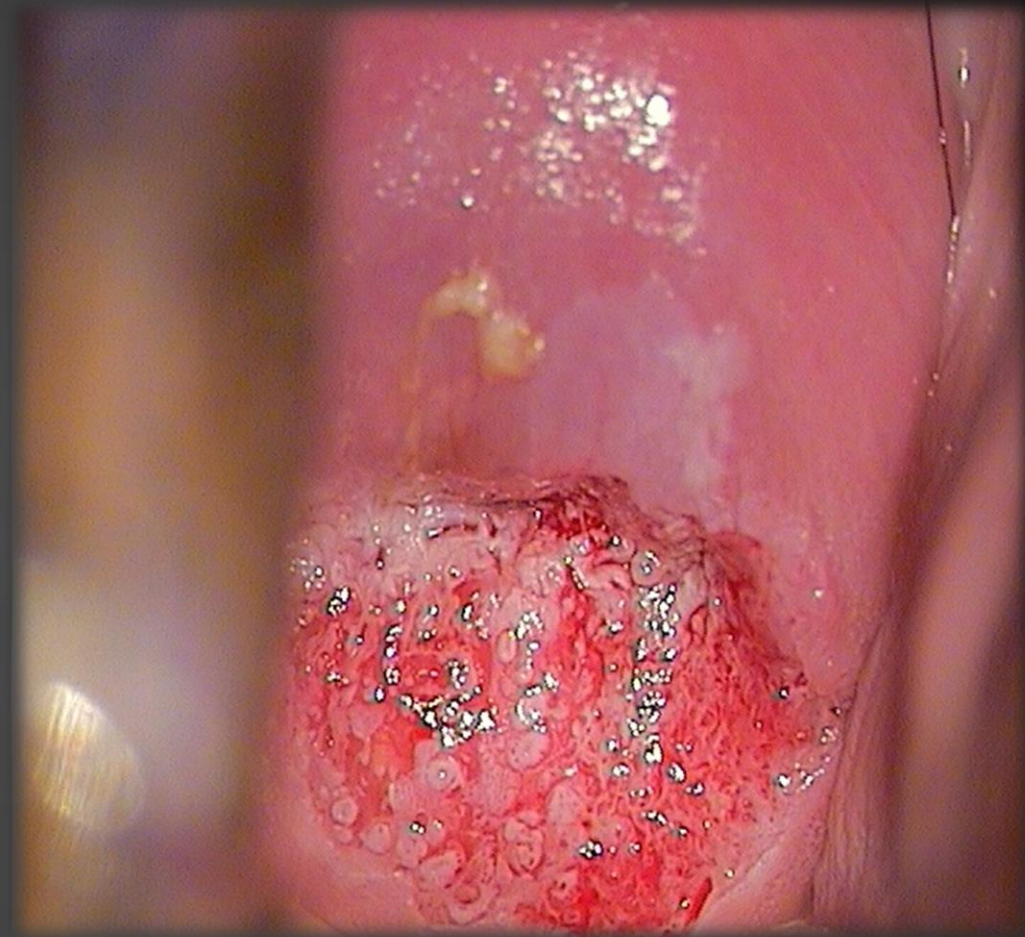
- ✓ Ig G provengono dalla circolazione sistemica
- ✓ Ig A sono prodotte da linfociti B endocervicali e si presentano in forma polimerica
- ✓ Ig E soggetti allergici e implicati nella sintomatologia delle RVVC

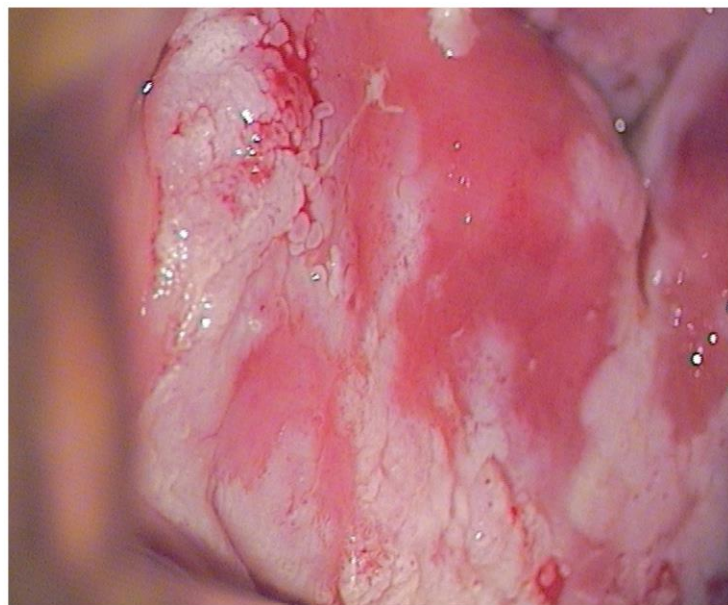
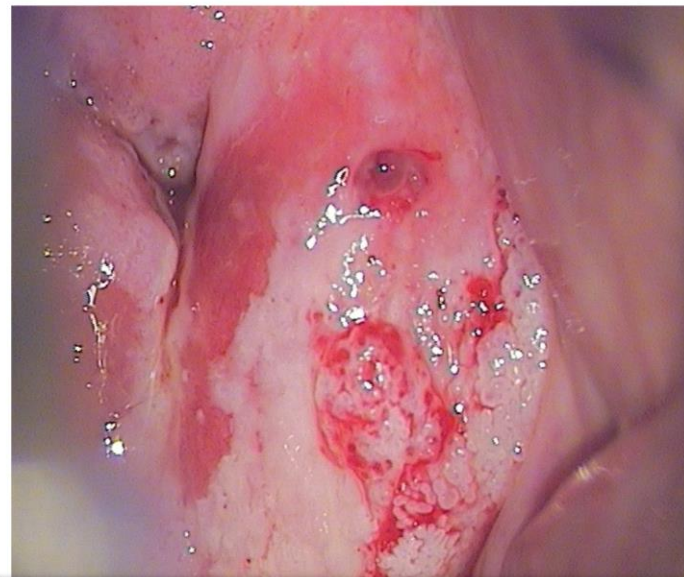
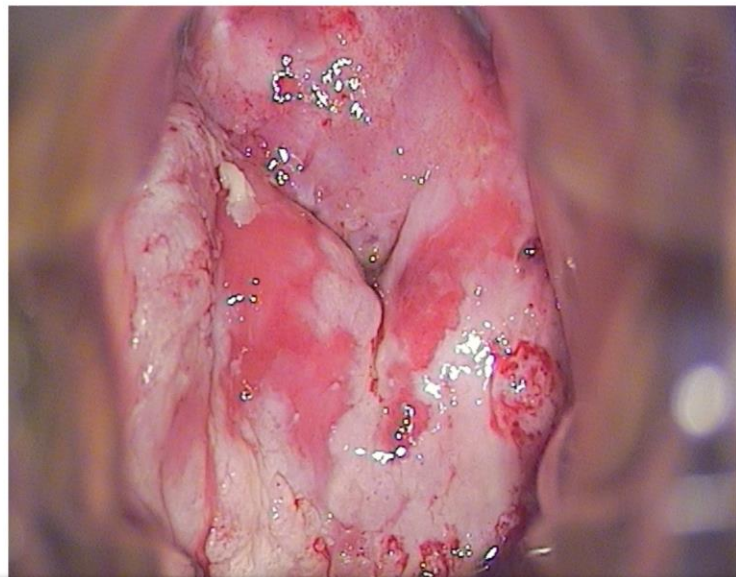
IMMUNOLOGIA VAGINALE



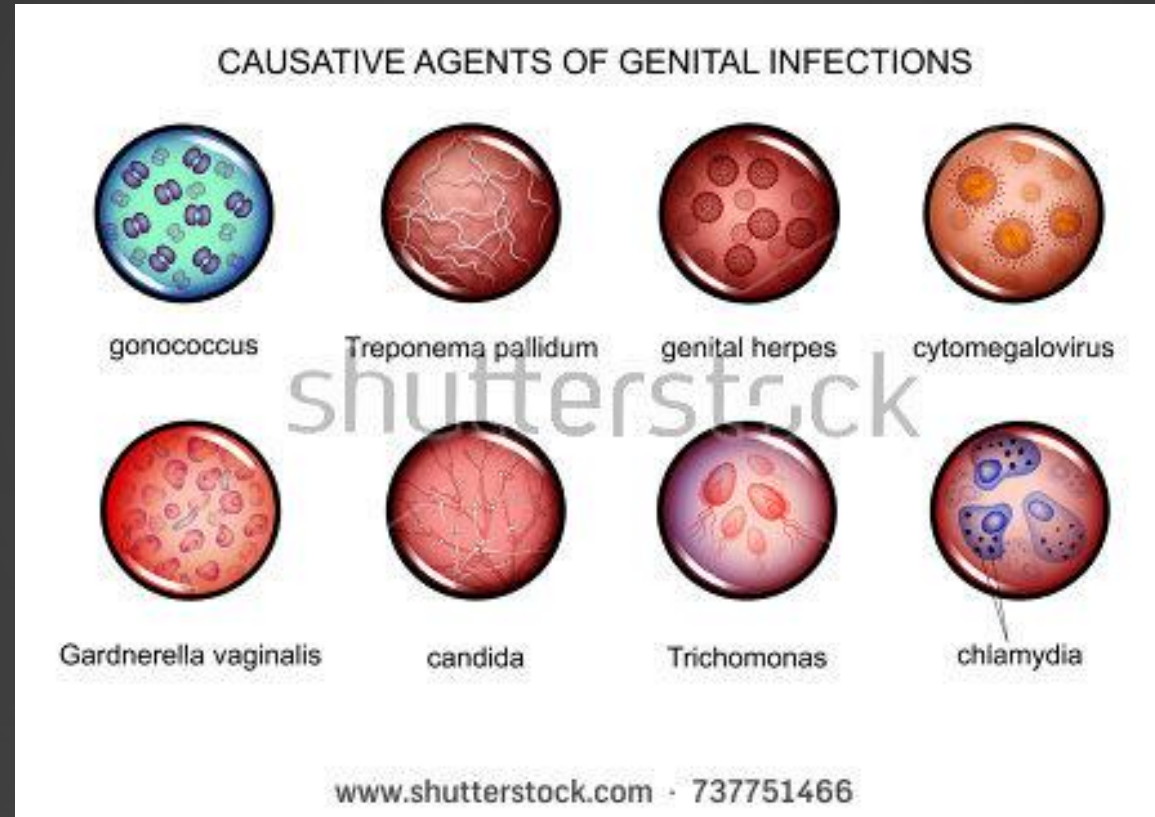
Inflammazioni cervicovaginali causano aumento dei linfociti CD8+ e CD4+ intraepiteliali nonché di APCs. Il ciclo mestruale e la menopausa non sembrano avere influenza sul numero e la localizzazione delle cellule immunocompetenti. Questi dati suggeriscono che la cervice, e soprattutto la ZT, è il maggior sito induttore ed effettore per la immunità cellulo mediata nel basso tratto genitale femminile.







HPV infection alone may not be sufficient for full induction of cervical carcinogenesis, and that the simultaneous presence of cervico vaginal bacteria may increase the risk of neoplastic progression.



SCIENTIFIC REPORTS

OPEN Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity

Received: 18 September 2015

Accepted: 21 October 2015

Published: 17 November 2015

A. Mitra^{1,2}, D. A. MacIntyre¹, Y. S. Lee¹, A. Smith³, J. R. Marchesi^{3,4}, B. Lehne⁵, R. Bhatia⁶, D. Lyons⁷, E. Paraskevaidis⁸, J. V. Li⁹, E. Holmes⁴, J. K. Nicholson⁴, P. R. Bennett^{1,2} & M. Kyrgiou^{1,2}

The vaginal microbiome in HSIL was characterised by higher levels of *Sneathia sanguinegens* ($P < 0.01$), *Anaerococcus tetradius* ($P < 0.05$) and *Peptostreptococcus anaerobius* ($P < 0.05$) and lower levels of *Lactobacillus jensenii* ($P < 0.01$) compared to LSIL.

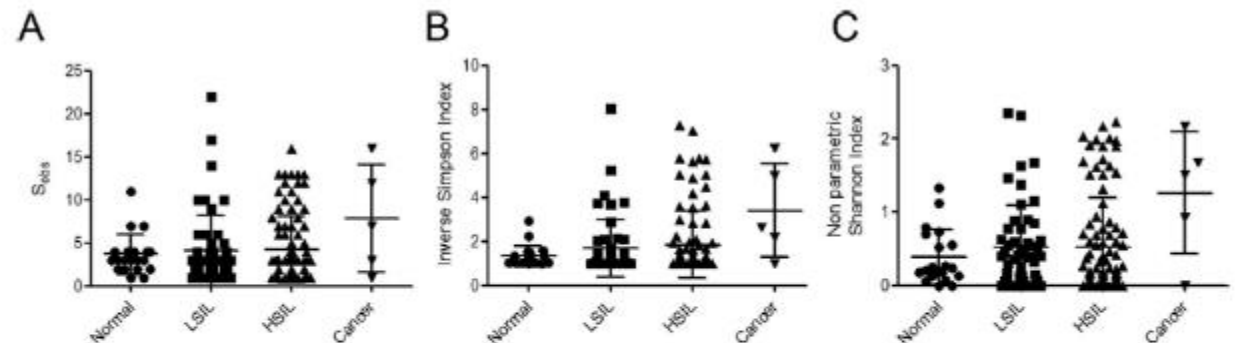


Figure 4. Vaginal microbiome richness and diversity indices associated with disease status (normal, LSIL, HSIL and cervical cancer patients). The number of species observed increased with disease severity with lowest richness observed in healthy controls and highest in HSIL and ICC (A). Diversity, as assessed by Inverse Simpson (B) and non-parametric Shannon (C) indices followed the same pattern. KEY - HSIL: High-grade squamous intra-epithelial lesion; ICC: invasive cervical cancer; LSIL: Low-grade squamous intra-epithelial lesion; S_{obs}: Species observed; ** = $P < 0.01$; *** = $P < 0.001$.

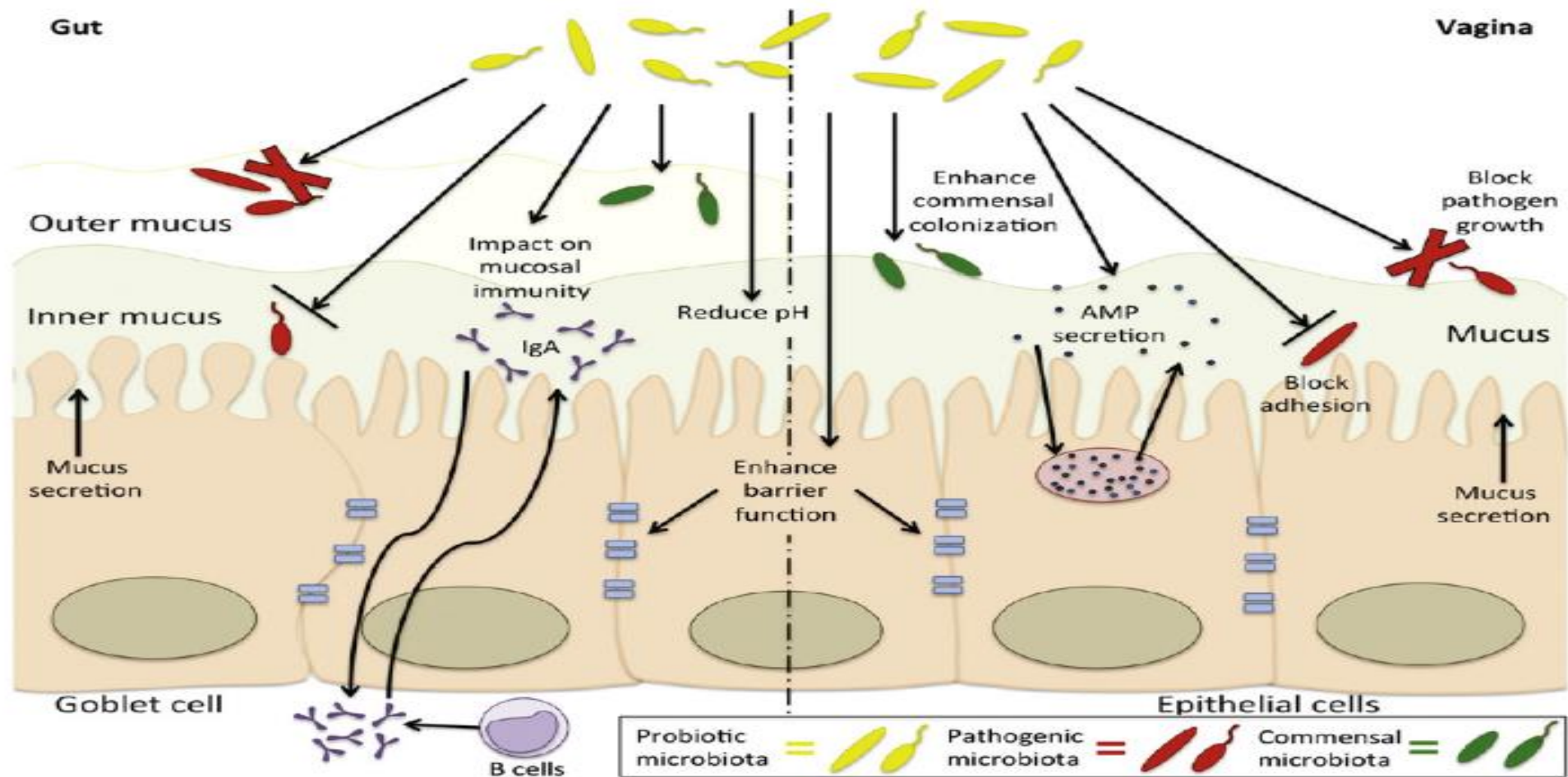
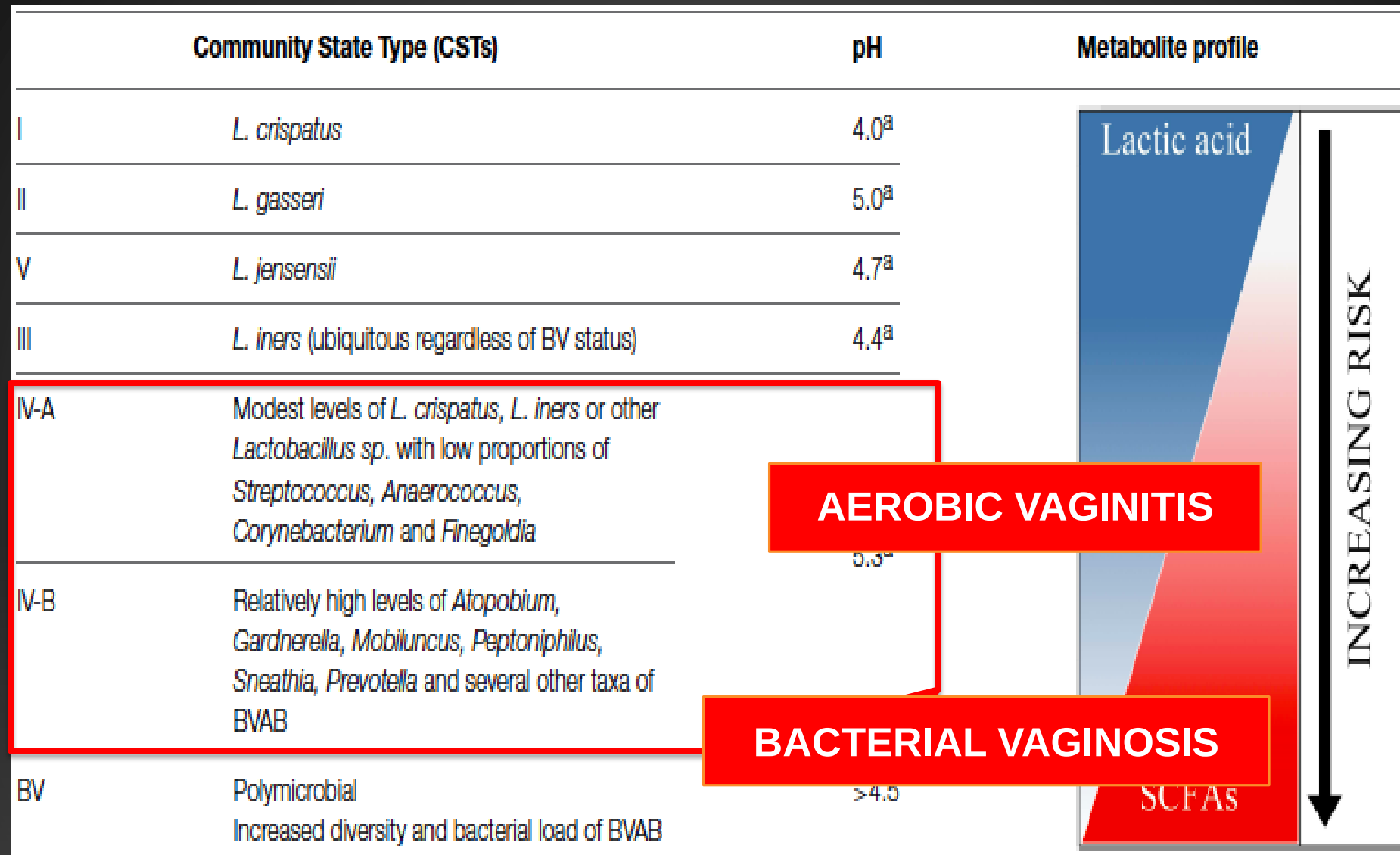
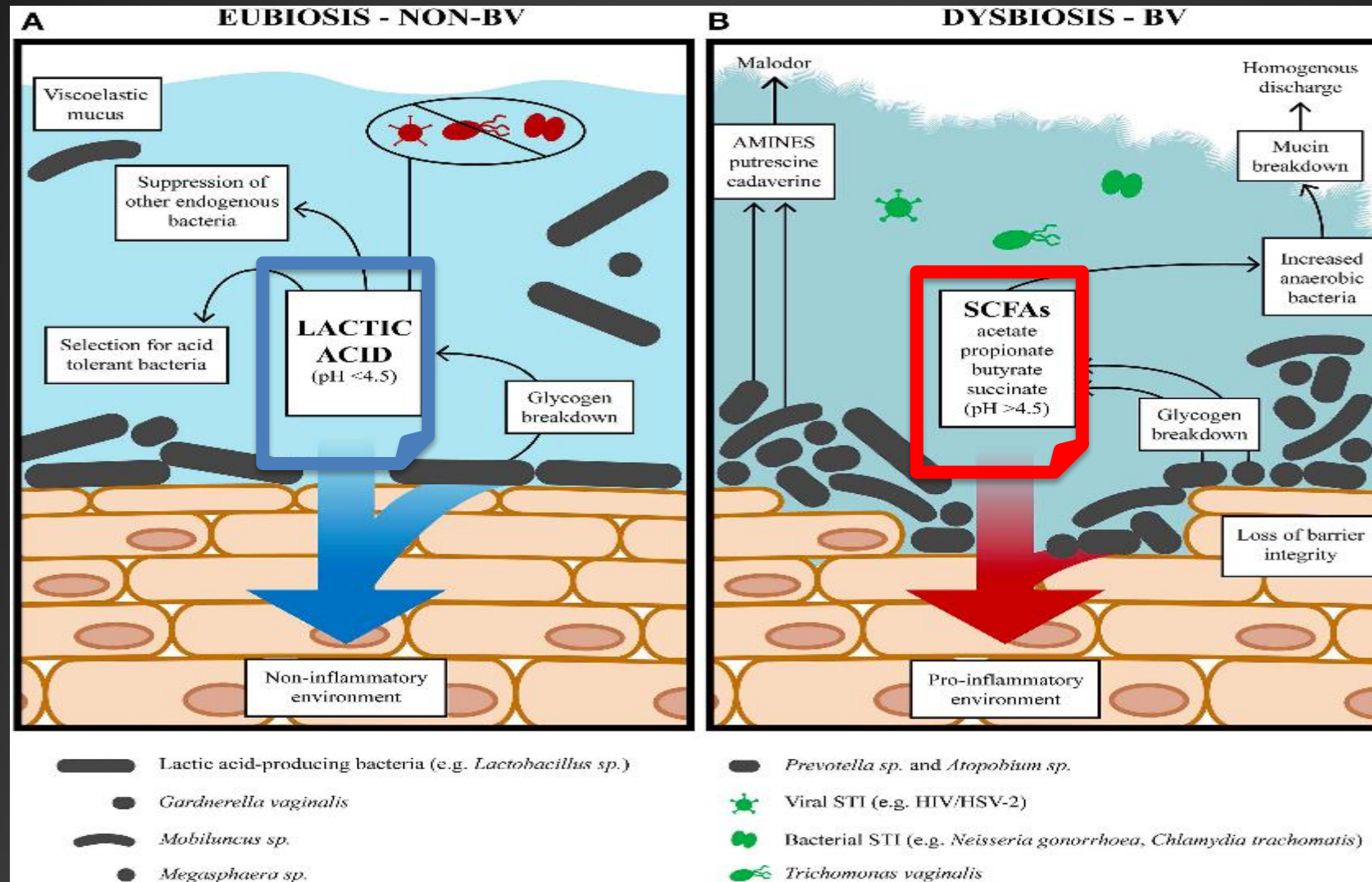


Fig. 3. There is a complex relationship between probiotic, pathogenic, and commensal microbiota in the gut and vagina. At both mucosal sites, probiotic bacteria (yellow) have beneficial functions including lowering the pH locally, bolstering mucosal immunity by interacting with IgA and altering antimicrobial peptide (AMP) secretion, blocking pathogen (red) growth in the mucus layer, and blocking pathogen adhesion to epithelial cells. In addition, probiotic bacteria may serve a beneficial role by enhancing commensal (green) colonization. In both the gut and vagina, these beneficial functions help to enhance epithelial barrier function. When the microbiota are disrupted, however, pathogenic bacteria are able to proliferate in the mucus and adhere to the gut and vaginal epithelial cells. In this state of dysbiosis, epithelial barrier function is disrupted and pathogenic bacteria are able to translocate through the epithelium resulting in inflammation and infection. Microbial translocation can also result in chronic, low-grade inflammation in the gut and vagina, which may cause GI and vaginal symptoms and may even drive carcinogenesis.





Research Article

**Bacterial Vaginosis and the Natural History of
Human Papillomavirus**

Caroline C. King,¹ Denise J. Jamieson,¹ Jeffrey Wiener,¹ Susan Cu-Uvin,² Robert S. Klein,³
Anne M. Rompalo,⁴ Keerti V. Shah,⁵ and Jack D. Sobel⁶

Results: Bacterial vaginosis (BV) was associated with increased odds for prevalent (aOR = 1.14, 95% CI: 1.04, 1.26) and incident (aOR = 1.24, 95% CI: 1.04, 1.47) HPV and with delayed clearance of infection (aHR = 0.84, 95% CI: 0.72, 0.97). Whereas BV at the preceding or current visit was associated with incident HPV, in an alternate model for the outcome of incident BV, HPV at the current, but not preceding, visit was associated with incident BV.

available at www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/biochempharm

ELSEVIER

Inflammation and cancer: How hot is the link?

Bharat B. Aggarwal^{a,*}, Shishir Shishodia^b, Santosh K. Sandur^a,
Manoj K. Pandey^a, Gautam Sethi^a

Chronic inflammation has been linked to various steps involved in carcinogenesis, including cell transformation, tumor promotion, survival, proliferation, invasion, potential to trigger angiogenesis, and metastasis.

Inflammation and cancer: How hot is the link?

Bharat B. Aggarwal^{a,*}, Shishir Shishodia^b, Santosh K. Sandur^a,
Manoj K. Pandey^a, Gautam Sethi^a

Table 3 – Role of inflammatory interleukins and chemokines in tumorigenesis

Cancer	Interleukines and chemokines	Mechanism(s)	References
Cervical carcinoma	IL-1 α and TNF	Growth	[36]
Fibroblasts	IL-1 α and TNF	Anchorage independence	[51]
Pancreatic carcinoma	IL-1 α	Metastasis	[198]
Lung carcinoma	IL-1 α	Angiogenesis	[199]
Pancreatic carcinoma	IL-1 β	Chemoresistance	[52]
Lung carcinoma	IL-1 β	Growth	[53]
NHL	IL-2, IL-6, TNF	Autocrine growth	[55]
Bladder cancer	IL-6	Transformation	[56]
Multiple myeloma	IL-6	Proliferation	[54]
RCC	IL-6	Autocrine growth	[58]
Colorectal cancer	IL-6 polymorphism	Increased risk	[57]
Melanoma	IL-8	Tumor growth	[59,60]
Prostate cancer	IL-8 polymorphism	Angiogenesis	[200]
Gastric cardia carcinoma	IL-8 polymorphism	Higher risk	[63]
Glioblastoma	IL-8	Lymphoid infiltration	[62]

Bacterial vaginosis and inflammatory response showed association with severity of cervical neoplasia in HPV-positive women.

de Castro-Sobrinho JM¹, Rabelo-Santos SH², Figueiredo-Alves RR³, Derchain S⁴, Sarian LO⁴, Pitta DR⁴, Campos EA⁴, Zeferino LC⁴.

Table I. Bacterial Vaginosis (BV) and Inflammatory Response (IR) as Related to HPV Infection in Women with Different Grades of Cervical Neoplasia

	<i>Negative</i>		<i>CIN 1</i>		<i>CIN 2</i>		<i>CIN 3</i>		<i>Invasive carcinoma</i>	
	<i>IR +</i> <i>n (%)</i>	<i>BV+</i> <i>n (%)</i>	<i>IR +</i> <i>n (%)</i>	<i>BV+</i> <i>n (%)</i>	<i>IR+</i> <i>n (%)</i>	<i>BV+</i> <i>n (%)</i>	<i>IR +</i> <i>n (%)</i>	<i>BV+</i> <i>n (%)</i>	<i>IR +</i> <i>n (%)</i>	<i>BV+</i> <i>n (%)</i>
<i>HPV 16/18</i>	0 (0.0)	1 (5.6)	5 (10.4)	3 (6.25)	7 (17.9)	10 (25.6)	41 (43.1)	19 (20.0)	3 (27.2)	2 (18.2)
<i>HPV types other than 16 and 18</i>	1 (5.5)	2 (11.1)	6 (12.5)	3 (6.25)	10 (25.6)	8 (20.6)	20 (21.2)	12 (12.6)	1 (9.2)	0 (0.0)
<i>Positive cases/total</i>	1/18 (5.5)	3/18 (16.7)	11/48 (22.9)	6/48 (12.5)	17/39 (43.5)	18/39 (46.2)	61/95 (64.2)	31/95 (32.6)	4/11 (36.4)	2/11 (18.2)

CIN, cervical intraepithelial neoplasia; BV, bacterial vaginosis; IR, inflammatory response.

Bacterial vaginosis and inflammatory response showed association with severity of cervical neoplasia in HPV-positive women.

de Castro-Sobrinho JM¹, Rabelo-Santos SH², Figueiredo-Alves RR³, Derchain S⁴, Sarian LO⁴, Pitta DR⁴, Campos EA⁴, Zeferino LC⁴.

© Author information

Bacterial vaginosis and inflammatory response were independently associated with severity of cervical neoplasia in HPV-positive women, which seems to suggest that the microenvironment would relate to the natural history of cervical neoplasia.

Bacterial vaginosis is conducive to the persistence of HPV infection.

Guo YL¹, You K, Qiao J, Zhao YM, Geng L.

Table 1 Correlation between HR-HPV outcomes and BV test results

BV-positive	Persistent HPV group (n = 409)		HPV-clearing group (n = 298)		χ^2	P
Beginning of study	53	13.0%	25	8.4%	3.667	0.056
End of study	46	11.2%	15	5.0%	8.442	0.004

HR-HPV, high-risk human papillomavirus; BV, bacterial vaginosis

Table 3 Correlation between BV test and HPV outcome

BV test group	n	HPV clearing		χ^2	P
		n	%		
1. Positive conversion	43	10	23.3	11.525	0.009
2. Continuously positive	18	5	27.8		
3. BV clearing	60	20	33.3		
4. Continuously negative	586	263	44.9		

HPV, human papillomavirus; BV, bacterial vaginosis

At the end of the study, the persistent HR-HPV group had a BV prevalence of 11.2% while the clearing group had a significant lower BV prevalence of 5.0%. A decreased clearance of HPV was found in women with current BV, compared with women without BV.

Bacterial vaginosis appears conducive to the persistence of HPV infection.

Original Article

Association of human papillomavirus, *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* co-infections on the risk of high-grade squamous intraepithelial cervical lesion

André LP de Abreu^{1,5}, Natália Malaguti¹, Raquel P Souza¹, Nelson S Uchimura², Érika C Ferreira³, Monalisa W Pereira¹, Maria DB Carvalho², Sandra M Pelloso⁴, Marcelo G Bonini⁵, Fabrícia Gimenes¹, Marcia EL Consolaro¹

Table 2. Rates of HPV and non-HPV STDs in overall women included in the study and according to cytological findings.

HPV and non-HPV STDs	Cytological findings			RR (95% CI)	P	Cytological findings		
	Overall (N=838)	NILM (N=614)	≥ ASC-US (N=224)			HSIL (N=71)	RR (95% CI)	P
	n (%)	n (%)	n (%)			n (%)		
HPV-DNA	284 (33.9)	101 (16.4)	183 (81.7)	4.966 (3.727-6.619)	< 0.0001	71 (100.0)	6.079 (4.113-8.984)	< 0.0001
HR-HPV	230 (27.4)	66 (10.7)	164 (73.2)	6.811 (4.925-9.419)	< 0.0001	71 (100.0)	9.303 (6.139-14.10)	< 0.0001
HPV-16	95 (11.3)	14 (2.3)	81 (36.2)	15.86 (8.811-28.54)	< 0.0001	44 (62.0)	27.18 (14.19-52.05)	< 0.0001
LR-HPV	112 (13.4)	63 (10.3)	49 (21.9)	2.132 (1.424-3.192)	0.0003	10 (14.0)	1.373 (0.6741-2.795)	0.4231
HPV-multiple infections	101 (12.0)	44 (7.1)	57 (25.4)	3.551 (2.328-5.416)	< 0.0001	18 (25.3)	3.538 (1.940-6.453)	0.0001
non-HPV STDs	255 (30.4)	193 (31.4)	62 (27.7)	0.8806 (0.6365-1.218)	0.4649	20 (28.2)	0.8962 (0.5317-1.510)	0.7950
<i>C. trachomatis</i>	86 (10.3)	61 (9.9)	25 (11.2)	1.123 (0.6882-1.834)	0.7019	06 (8.4)	0.8506 (0.3549-2.039)	0.8352
<i>N. gonorrhoeae</i>	39 (4.7)	24 (3.9)	15 (6.7)	1.713 (0.8827-3.325)	0.1372	06 (8.4)	2.162 (0.8548-5.468)	0.1229
<i>M. genitalium</i>	29 (3.5)	26 (4.2)	3 (1.3)	0.3163 (0.09477-1.055)	0.0529	01 (1.4)	0.3326 (0.04444-2.489)	0.5087
<i>T. vaginalis</i>	97 (11.6)	78 (12.7)	19 (8.5)	0.6677 (0.3952-1.128)	0.1430	03 (4.2)	0.8870 (0.4114-1.912)	0.8525
HSV-1	9 (1.1)	8 (1.3)	1 (0.4)	0.3426 (0.04259-2.756)	0.4579	00 (0.0)	0.5056 (0.2885-8.858)	1.0000
HSV-2	33 (3.9)	20 (3.3)	13 (5.8)	1.782 (0.8716-3.642)	0.1138	02 (2.8)	0.8648 (0.1979-3.778)	1.0000
<i>T. pallidum</i>	14 (1.7)	13 (2.1)	1 (0.4)	0.2109 (0.02741-1.622)	0.1296	00 (0.0)	0.3183 (0.01871-5.415)	0.3821

NILM, negative for intraepithelial lesion or malignancy; ≥ ASC-US, atypical glandular cells (AGC), squamous intraepithelial lesions (SIL) of low (LSIL) or high (HSIL) grade, and atypical squamous cells (ASC) of undetermined significance (ASC-US) or not possible exclude HSIL (ASC-H); RR (95% CI), crude odds ratio (relative risk) with 95% confidence interval; HPV-DNA, human Papillomavirus deoxyribonucleic acid; HR-HPV, high-risk HPV; HSV, herpes simplex virus. non-HPV STDs: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, herpes simplex virus (HSV)-1, HSV-2 and *Treponema pallidum*. non-HPV STDs co-infections: infections with two or more non-STD pathogens in the same sample. P value < 0.05 was considered significant.

Original Article

Association of human papillomavirus, *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* co-infections on the risk of high-grade squamous intraepithelial cervical lesion

André LP de Abreu^{1,5}, Natália Malaguti¹, Raquel P Souza¹, Nelson S Uchimura², Érika C Ferreira³, Monalisa W Pereira¹, Maria DB Carvalho², Sandra M Pelloso⁴, Marcelo G Bonini⁵, Fabrícia Gimenes¹, Marcia EL Consolaro¹



HPV is necessary, but not sufficient, to cause SCC, which supports the influence of additional factors in carcinogenesis associated with HR-HPV.

Original Research**An Association Between *Trichomonas vaginalis* and High-Risk Human Papillomavirus in Rural Tanzanian Women Undergoing Cervical Cancer Screening**

Gweneth B. Lazenby, MD, MSCR¹; Peyton T. Taylor, MD²; Barbara S. Badman, MPH²; Emil Mchaki, MD³; Jeffrey E. Korte, PhD⁴; David E. Soper, MD¹; and Jennifer Young Pierce, MD, MPH¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina; ²Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Gynecologic Oncology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia; ³Department of Obstetrics and Gynecology, Arusha Lutheran Medical Centre, Arusha, Tanzania; and ⁴Department of Medicine, Division of Biostatistics and Epidemiology, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina

Table II. Presence of genital tract infection in women with cervical neoplasia and/or high-risk human papillomavirus (HR HPV).

Genital Tract Infection	LGSIL/CIN 1 (n = 28)			HGSIL/CIN 2-3 (n = 8)			HR HPV (n = 42)		
	No.	%	P	No.	%	P	No.	%	P
Bacterial vaginosis* (n = 105)	14	50	0.004	3	38	0.72	19	45	0.06
<i>Trichomonas vaginalis</i> [†] (n = 31)	5	18	0.18	1	13	0.54	10	24	0.0009
PID [‡] (n = 26)	5	18	0.04	1	13	0.5	4	10	0.7
Yeast vaginitis [§] (n = 16)	0			0			1	2	0.76

CHARACTERIZATION OF CERVICO-VAGINAL MICROBIOTA IN WOMEN DEVELOPING PERSISTENT HIGH-RISK HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION

HPV -	CST I 41,1 %	CST II 17,6 %	CST III 23,5 %	OTHER 17,5 % CST IV A 5,8 % CST IV B 11,7%
HPV + (clearance)	CST I 33,0 %	CST II 14,8 %	CST III 18,5 %	OTHER 33,3 CST IV A 25,9 % CST IV B 7,4 %
HPV + (persistence)	CST I 17,8 %	CST II 3,6 %	CST III 28,6	OTHER 50,0 % CST IV A 7,1 % CST IV B 42,9%

La biodiversità era più alta nel gruppo con persistenza di HPV e CST IV B era presente nel 43% delle pazienti con persistenza di HPV ad alto rischio e solo nel 7.4% delle pazienti con clearance di HPV ad alto rischio.

CST IV B può essere considerato un fattore di rischio per la persistenza di HR HPV.

Atopobium spp e il gene per la sialidasi di GV potrebbero essere considerati come markers microbiologici di persistenza di HPV.

L'infezione da HPV è frequente. Nei Paesi industrializzati il picco di prevalenza coincide con l'inizio dell'attività sessuale e diminuisce all'aumentare dell'età (Franceschi et al., 2006).

L'infezione da tipi oncogeni di papillomavirus regredisce spontaneamente nella maggioranza dei casi. Il tasso di *clearance* è circa il 60% nel corso del primo anno e si riduce all'aumentare del tempo dall'infezione.

L'infezione può progredire a lesione intraepiteliale. Le CIN3 sono considerate certamente lesioni precancerose. Le CIN1 sono considerate alterazioni benigne che rappresentano l'espressione morfologica della fase proliferativa dell'infezione da HPV oncogeni o non oncogeni, che compaiono a intervallo breve dall'infezione (mesi) e nella grande maggioranza dei casi regrediscono spontaneamente. La diagnosi di CIN2 è scarsamente riproducibile (Dalla Palma 2009) e anche il suo significato biologico non è ben determinato. Le CIN2 sono considerate da molti una mescolanza di lesioni benigne e precancerose. Certamente la persistenza dell'infezione da HPV è necessaria per lo sviluppo e il mantenimento delle CIN. I risultati degli studi relativi all'intervallo tra infezione e sviluppo di CIN2 e CIN3 sono condizionati dalla frequenza e dai metodi utilizzati per individuarle. I dati più recenti suggeriscono un intervallo relativamente breve (alcuni anni).

Una parte delle lesioni precancerose progredisce a tumori invasivi. Certamente la persistenza dell'infezione è necessaria per la progressione. Le stime relative a frequenza e tempi di progressione e regressione spontanea sono rese difficili dal fatto che di regola le CIN2 e CIN3 vengono trattate quando individuate. Dati pubblicati recentemente riguardo a una coorte di donne neozelandesi con CIN3 non trattate (Mc Credie et al. 2008) indicano che circa 1/3 delle stesse è progredito a Ca invasivo in 30 anni. Peraltro le lesioni considerate erano plausibilmente di dimensioni maggiori di quelle individuate con le procedure attuali di screening e soprattutto con screening basato sul test HPV. Il fatto che nei Paesi industrializzati il picco di prevalenza di infezione coincida con il periodo di inizio dell'attività sessuale, mentre in assenza di screening il picco di incidenza dei tumori cervicali è intorno ai 50 anni, indica che il tempo medio complessivo tra infezione e comparsa di un tumore sintomatico è mediamente molto lungo.

CONCLUSIONI

1. L'infezione da HPV è molto comune e regredisce spontaneamente
2. In alcuni casi l'infezione persiste e può portare allo sviluppo di precancerosi
3. Alcune delle precancerosi si trasformano in neoplasia
4. La prevenzione dell'infezione tramite screening e informazione impedisce l' induzione di tumori

Cosa provoca il cancro cervicale?

HPV e ... bad luck

A. Ferenczy, 1997



Grazie per l' attenzione