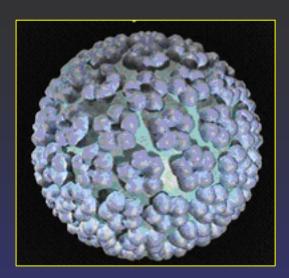
INFEZIONE DA HPV epidemiologia, diagnosi, terapia

WWW.FISIOKINESITERAPIA.BIZ

HPV - Papillomavirus

- Piccoli virus a DNA
- 8.000 paia di basi
- 118 tipi diversi



- Geni precoci (E) e geni tardivi (L)
- Tropismo esclusivamente epiteliale
- Coltura in vitro non disponibile routinariamente
- Classificazione epidemiologica

Alto e basso rischio

BASSO RISCHIO ONCOGENO

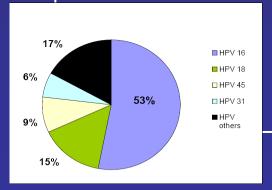
6,11, 41, 42, 43, 44

- lesioni epidermoidali benigne (verruche, papillomi e condilomi acuminati)
- ✓ lesioni intraepiteliali di basso grado

ALTO RISCHIO ONCOGENO

16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 46, 51, 52

- ✓ CIN3
- molte patologie maligne del tratto genitale inferiore femminile (es: carcinoma della vagina e della vulva)





Modalità di trasmissione

SESSUALE (si ritiene che dal 50% al 79% delle donne che abbiano avuto rapporti sessuali sono entrate in contatto con HPV)





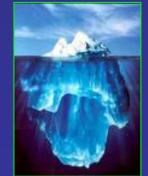
Diffusione dell'infezione da HPV

1% condilomi rilevabili clinicamente

4% infezione subclinica rilevabile con l'indagine colposcopica/colpocitologica

10% infezione subclinica rilevabile con la ricerca di HPV-DNA e non con la colposcopia

60% infezione pregressa rilevabile con la ricerca di anticorpi



25% nessuna infezione in atto o pregressa

(Koutsky Am J Med, 1997)

Storia naturale

Fattori virali Fattori dell'ospite

ESPOSIZIONE



Infezione transiente



Clearance del virus: 70% entro 12 mesi > 90% entro 24 mesi



Infezione inapparente/subclinica Infezione produttiva Infezione di basso grado Infezione persistente (stesso tipo virale > 1 anno)

Epitelio cervicale normale

Lesioni di basso grado

Lesioni di alto grado

Carcinoma

Diagnosi

Presenza di HPV a livello genitale:

- Forme clinicamente evidenti e diagnosticabili ad occhio nudo (condilomi acuminati). Rappresentano la fase florida (contagiosa) dell'infezione.
- 2. Forme subcliniche (condilomi piatti e displasie)

Citologia Colposcopia

3. Forme latenti, ove non vi è alcuna manifestazione Biologia molecolare

Diagnosi: vulva e perineo

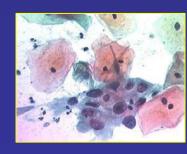
Condilomi





Diagnosi: vagina e cervice

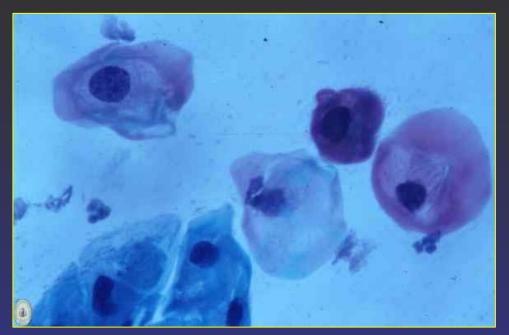
PAP-test Colposcopia HPV DNA test

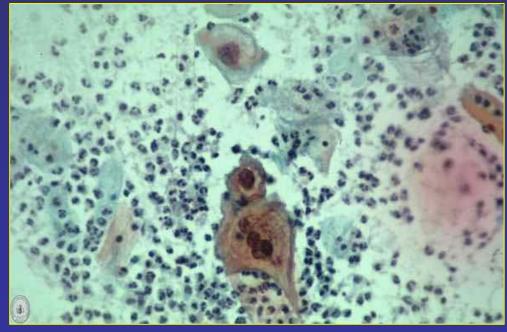




PAP-test

- PRINCIPALE CRITERIO CITOLOGICO di infezione da HPV: Cellule con coilocitosi (alone chiaro perinucleare circondato da densa zona citoplasmatica -accumuli di particelle virali-)
- Nuclei dei coilociti spesso picnotici
- Multinucleazione (le cellule possono contenere fino a 25 nuclei)
- Cellule intermedie enormi
- Le lesioni di tipo verrucoso presentano normalmente solo squame anucleate non diagnostiche e cellule paracheratosiche → il riconoscimento delle lesioni piatte è più agevole di quello delle lesioni visibili





Colposcopia

INFEZIONE CLINICA/CONDILOMA ACUMINATO:

Applicazione di ac. acetico 3%: le papille assumono colorito biancastro

Applicazione di sol. di Lugol: possono mostrare un certo grado di positività, modesto e settoriale

(epitelio squamoso ispessito, disposto in pieghe papillari per proiezione del sottostante asse fibrovascolare)

INFEZIONE SUBCLINICA:

Manca la proliferazione papillare Epitelio bianco e mosaico, colpite





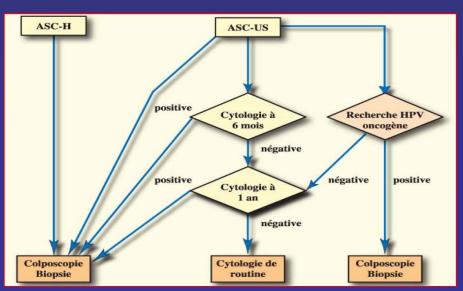


HPV DNA-test

Ricerca del genoma virale mediante metodiche di biologia molecolare (Polymerase Chain Reaction, PCR, o Hybrid Capture type II, HCII), nelle cellule della donna prelevate mediante cytobrush a livello dell'endocervice.

INDICAZIONI:

- ✓ donne di età ≥ 35 anni o ad alto rischio (in associazione al PAP test)
- ✓ PAP test anomali
- ✓ follow-up di donne trattate



Condilomi: terapia

TERAPIE APPLICATE DALLA PZ:

- Podofillotossina soluzione allo 0,5%
- Imiquimod crema al 5%

TERAPIE APPLICATE DAL MEDICO:

- Crioterapia
- (Podofillina resina al 10-25%)
- Acido tricloroacetico (TCA) o bicloroacetico (BCA)
- Rimozione chirurgica: laserterapia (laservaporizzazione de laserescissione), DTC
- Cidofivir crema all'1%

FOLLOW-UP: le recidive si presentano con più frequenza nel corso dei primi 3 mesi

Screening regolare

Infezione inapparente/subclinica: terapia

- Nessuna terapia eradica l'infezione subclinica
- Regressione spontanea nel 90% delle pazienti
- Nessuna terapia è efficace nell'eradicare un'infezione persistente da HPV.

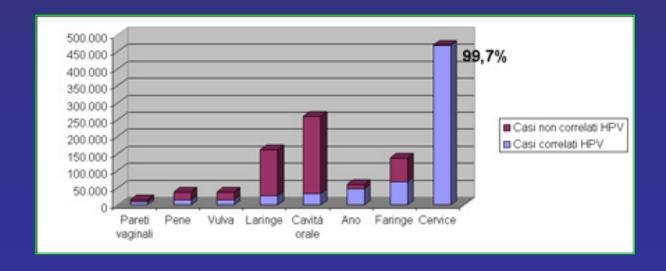
Impatto dell'HPV in Italia

3% degli esami citologici presentano anomalie che necessitano ulteriori esami/trattamento. Italia, anni 2004 (Franceschi&Ronco)



HPV e cancro cervicale

- HPV è una causa necessaria (ma non sufficiente)
- È presente nel 95% (98%) dei tumori
- RR > 100 negli studi caso-controllo (per altri fattori di rischio RR = 20)
- Conoscenza approfondita dei meccanismi oncogeni



Eventi principali della cancerogenesi da HPV

Infezione da HPV ad alto rischio

<u>Persistenza</u> dell'infezione (integrazione del DNA virale con il DNA della cellula ospite)

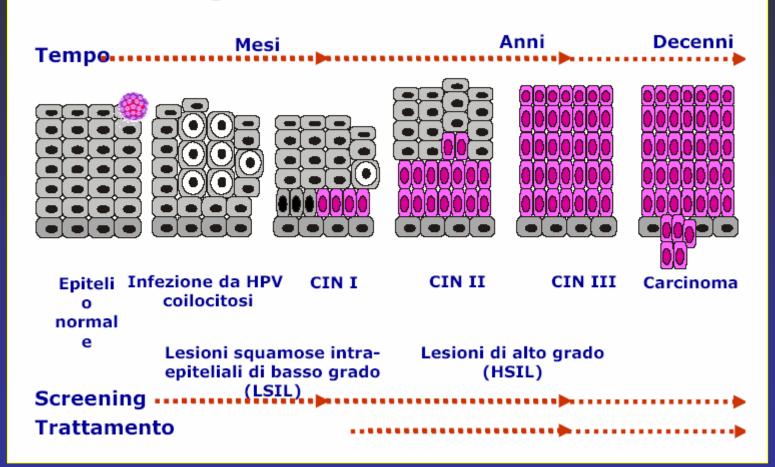
E6, E7

Iperproliferazione, instabilità cromosomica, resistenza alla differenziazione

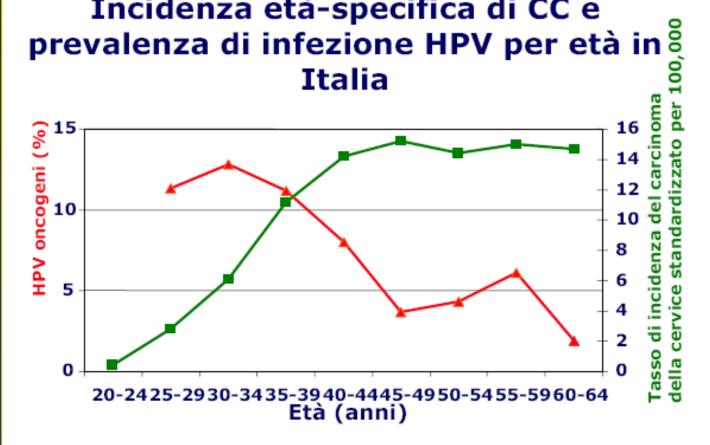
p53

Modificazioni genetiche che si sviluppano nel tempo, lesioni precancerose

Progressione della malattia

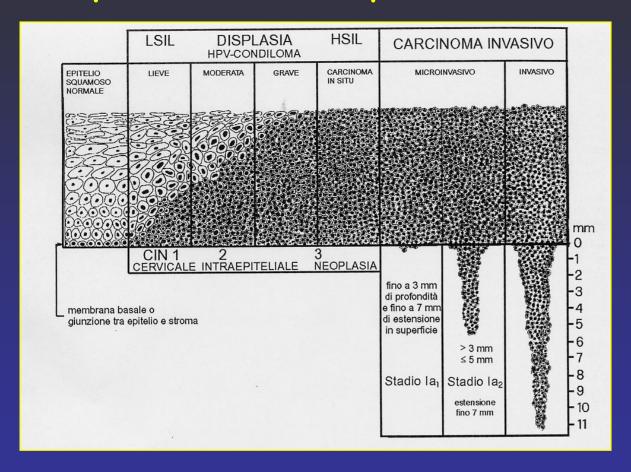


Incidenza età-specifica di CC e



Fonti: AIRT 2006 e Ronco 2005

CIN (Neoplasia Inatraepiteliale Cervicale)



Una parte più o meno estesa dell'epitelio squamoso non arriva all'abituale maturazione e le cellule coinvolte in questo processo si presentano con nuclei atipici molto evidenti.

CIN 1-2-3



Lesion	Regress	Persist		ession to Invasion
CIN 1	57%	32%	11%	1%
CIN 2	43%	35%	22%	5%
CIN 3	32%	<56%	- >	·12%

WHO-Bethesda

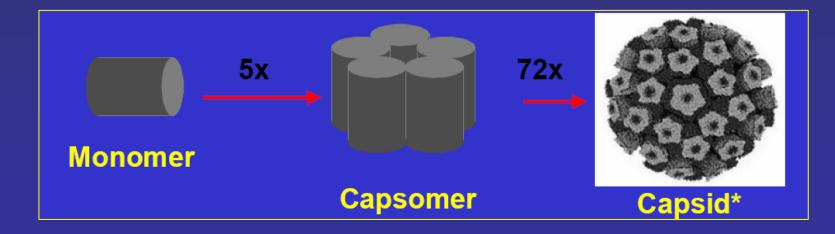
CIN 1/Displasia lieve
CIN 2/Displasia moderata
CIN 3/Displasia grave
CIN 3/Carcinoma in situ

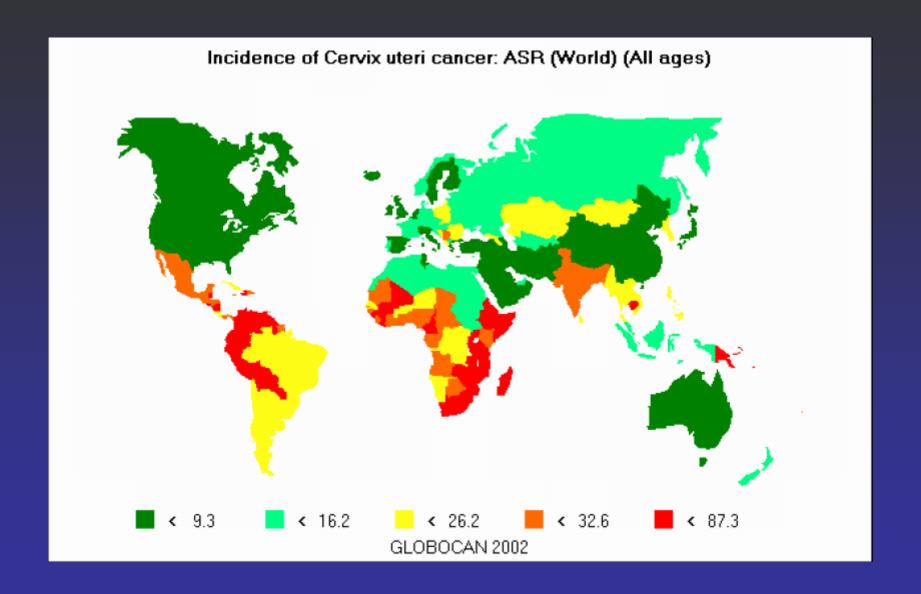
L-SIL H-SIL H-SIL H-SIL

Utile alla definizione dei programmi diagnostico-terapeutici per le lesioni preneoplastiche, raggruppandole in due gruppi che necessitano di un diverso approccio.

Prevenzione

- VLP: virus-like particles
- Immunogenicità molto più elevata rispetto all'esposizione naturale e persistente per 5 anni
- Protezione nel 100% da displasie lievi-moderate-gravi





Displasia lieve: trattamento

'Vigile attesa': PAP test e colposcopia ogni 6 mesi

Se la lesione persiste senza evoluzione a gradi maggiori

TECNICHE DISTRUTTIVE:

- *C*rioterapia (85%-88%)
- Diatermocoagualzione DTC (90%-95%)
- Vaporizzazione con laser (92%-93%)

Lesioni poco estese Completamente visibili Sicuramente non estese al CC NO VERIFICA ISTOLOGICA

TECNICHE ESCISSIONALI:

- Conizzazione laser
- Conizzazione a lama fredda
- Resezioni elettrochirurgiche ad ansa (LEEP)

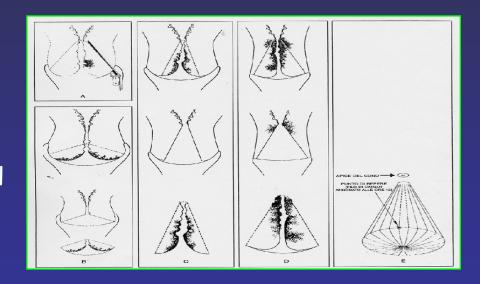
Recidive di CIN 1 GSC parzialmente o non visibile

Displasia grave e ca in situ

TRATTAMENTI ESCISSIONALI

- ✓ Conizzazione a lama fredda
- ✓ Conizzazione con laser
- ✓ Conizzazione con ansa diatermica

Asportazione con il bisturi o con il laser di una porzione conica della cervice modulando l'estensione della demolizione sulla base della natura e della localizzazione della lesione.



Displasia grave e ca in situ

Conizzazione con ansa diatermica: l'ansa diatermica utilizza corrente ad alta frequenza che consente un'esecuzione rapida e con minime complicanze

- possibile danno termico tissutale che può ostacolare la lettura microscopica dei margini del cono
- non praticabile nelle lesioni ad estensione profonda nel canale cervicale









Complicanze

- Sanguinamento
- Stenosi cicatriziale
- Infezioni
- Incompetenza cervicale in gravidanza

I° controllo a 3 mesi Nei primi 3 anni PAP-test e colposcopia ogni 6 mesi Controllo annuale