info@researchinnovation.com

Prevenzione del carcinoma della cervice uterina (HPV-DNA)

Il carcinoma della cervice è la seconda causa di morte da tumore nelle donne; la prevenzione della malattia è possibile grazie alla diagnosi precoce.

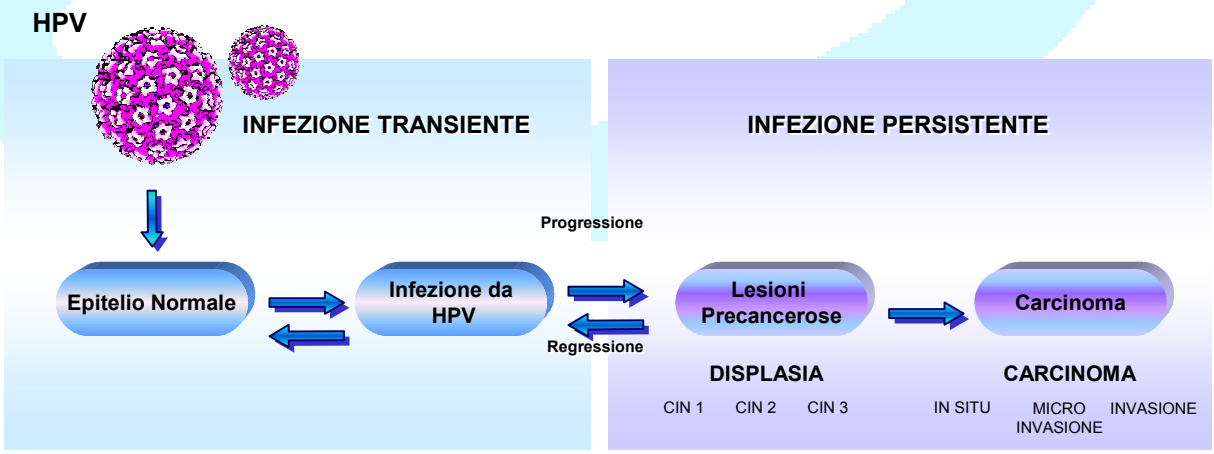
Si tratta di un tumore solido causato da un virus, il Papilloma Virus (HPV). Esistono più di 100 diversi tipi di HPV, 30 dei quali associati ad un ampio spettro di patologie del tratto genitale. Il DNA del HPV è stato rilevato nel 99.7% di donne affette da cancro del collo dell'utero e nella maggioranza di quelle con lesioni precancerose. Gli HPV sono stati convenzionalmente suddivisi in genotipi a basso, medio e alto rischio in base al potenziale oncogeno dei singoli tipi.

Nella popolazione sessualmente attiva, l'80% dei soggetti analizzati presenta l'infezione da HPV, con un picco di prevalenza in donne di età compresa tra i 20 e i 25 anni. Nel 90% dei casi l'infezione da HPV non provoca manifestazioni cliniche e regredisce spontaneamente. Se l'infezione persiste, la presenza di HPV può causare mutazioni nelle cellule della cervice uterina che possono portare all'insorgenza di cancro nelle donne predisposte.

Il successo dei programmi di prevenzione dipende dall'accuratezza dell'esame citologico nonché dalla corretta gestione del *follow-up* della paziente con Pap-test anomalo. Ogni anno molte donne ricevono un risultato incerto, ASC-US (Atipical Squamous Cells of Underterminated Significance, sec. Bethesda 2001). Nel 90% dei casi non si riscontrano alterazioni cellulari, mentre nel 10% sono presenti lesioni displasiche di tipo 3 (CIN3) o carcinoma invasivo.

Il virus dell'HPV si trasmette principalmente per via sessuale e più dell'80% della popolazione femminile è portatrice di uno o più genotipi nel corso della sua vita.

La maggior parte delle infezioni da HPV sono transitorie e non causano il carcinoma cervicale. Tuttavia un numero piccolo ma significativo di infezioni può evolvere in cancro. E' fondamentale quindi individuare queste trasformazioni sul nascere, in modo da prevenire lo sviluppo del tumore. L'integrazione del virus nel genoma cellulare induce la trascrizione dell'mRNA di due oncoproteine virali (E6, E7), responsabili della trasformazione cellulare. Ricerche effettuate sul carcinoma indotto da HPV hanno dimostrato che i genotipi 16 e 18 ne sono la causa per circa il 70% dei casi a livello mondiale.



Il processo evolutivo del carcinoma della cervice può essere riassunto in tre stadi: 1- l'infezione con specifico HPV di tipo *high risk*; 2- progressione verso lesioni pre-cancerose; 3-invasione.

info@researchinnovation.com

Prevenzione del carcinoma della cervice uterina (HPV-DNA)

PAP-TEST E TEST PER LA RILEVAZIONE DEL DNA DI HPV AD ALTO RISCHIO

Recenti evidenze emerse da ampi studi di screening di popolazione sottolineano l'efficacia della combinazione del Pap test con il test per la rilevazione del DNA di HPV ad alto rischio quale metodo per la rilevazione di stadi anche iniziali di tumori al collo dell'utero.

Nelle nuove linee guida dell'American Cancer Society si raccomanda di eseguire il test per la rilevazione dell'HPV in associazione al Pap-test.

VANTAGGI DEL TEST PER LA RILEVAZIONE DEL DNA DI HPV AD ALTO RISCHIO

1- Identificazione delle donne a rischio di sviluppare carcinoma della cervice uterina

La presenza di HPV ad alto rischio in donne di età superiore ai 30 anni indica la probabilità di infezioni persistenti a rischio di sviluppare lesioni.

2- Rafforzamento del valore del Pap-test negativo (problema dei falsi negativi)

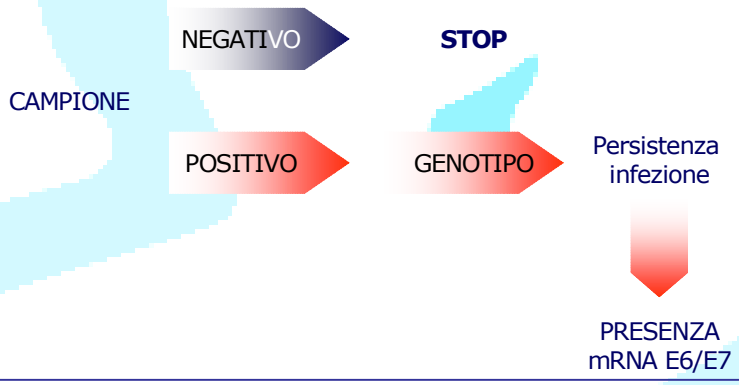
La negatività dei due test permette di individuare le pazienti a basso rischio che non presentano lesioni attuali e non ne svilupperanno nell'immediato futuro. E' possibile aumentare l'intervallo di tempo tra un esame e l'altro.

3- Gestione dei referti con risultato incerto (ASC-US o ASIL, sec. Bethesda 2001)

In caso di test citologico con risultato incerto, il test per la rilevazione dell'HPV consente di distinguere le pazienti da destinare ad ulteriori accertamenti da quelle che possono essere reinserite nel normale programma di screening (40%-60%).

4- Il test per la rivelazione del DNA del HPV è in grado di segnalare la presenza del virus prima della comparsa di manifestazioni cliniche di tumore.

Approccio analitico all'HPV



PRIMO LIVELLO: Valutazione della presenza di ceppi di HPV ad alto rischio tramite *PCR multiplex e ibridazione a sonde specifiche*. Nel caso di positività il campione viene sottoposto a genotipizzazione tramite *QF-PCR* ed eletroforesi capillare dei ceppi di HPV rilevati nel primo livello d'indagine.

SECONDO LIVELLO: Valutazione, per specifici ceppi ad alto rischio, dell'integazione del virus nel genoma delle cellule della cervice attraverso la rilevazione delle proteine virali E6 ed E7 (vedere più avanti)

INDICAZIONI TEST	1° Livello: soggetti con PAP test alterato o con sospetta infezione da HPV 2° Livello: soggetti con infezioni persistenti
METODO ANALITICO	1° Livello: PCR, Reverse Dot Blot 2° Livello: PCR, Real-time NASBA
CAMPIONE RICHIESTO	Tampone vaginale, prelievo perianale, tampone balano-prepuziale

Bibliografia

- Wright TC et al. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. JAMA. 2002 Apr 24;287(16):2120-9. Review
- Wright TC et al. Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cancer screening. N Engl J Med. 2003 Feb 6;348(6):489-90
- Muñoz. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. NEJM 2003 Feb 6;348(6):518-27
- Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application.Nat Rev Cancer. 2002 May;2(5):342-50. Review
- Walboomers JMM. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999 Sep;189(1):12-9