



*TUMORI DEL DISTRETTO
CERVICO-CAFALICO
HPV CORRELATI*

Dr Magnasco Salvatore

Anatomia Patologica

Ospedale S.S. Annunziata

Taranto 12/01/2012

EPIDEMIOLOGIA

I carcinomi del distretto cervico-cefalico
rappresentano l'ottava causa di morte
per cancro nel mondo



INCIDENZA



INCIDENZA

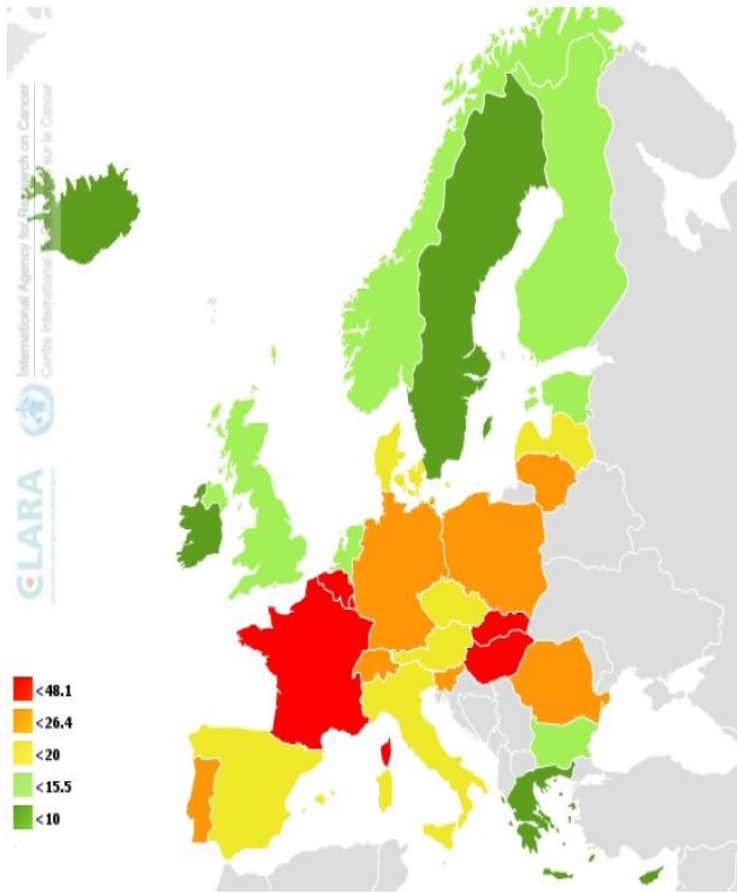


Uomini

Country	Number, Incidence	Rate, Incidence	Number, Mortality	Rate, Mortality
EU	57.943	22,0	21.483	8,1
France	13.023	40,8	3.436	10,6
Germany	11.746	24,5	3.522	7,2
Italy	5.514	16,5	1.988	5,5
Spain	4.607	20,0	1.797	7,7

Donne

Country	Number, Incidence	Rate, Incidence	Number, Mortality	Rate, Mortality
EU	16.497	5,1	6.078	1,7
France	2.850	7,3	856	2,0
Germany	2.727	4,7	931	1,5
Italy	1.941	4,6	827	1,6
Spain	1.048	3,2	426	1,3



Estimated incidence from Oral cavity and pharynx cancer in men, 2006 ; Age Standardised Rate (European) per 100,000



5% DI TUTTI I TUMORI
MALIGNI



Incidenza maggiore

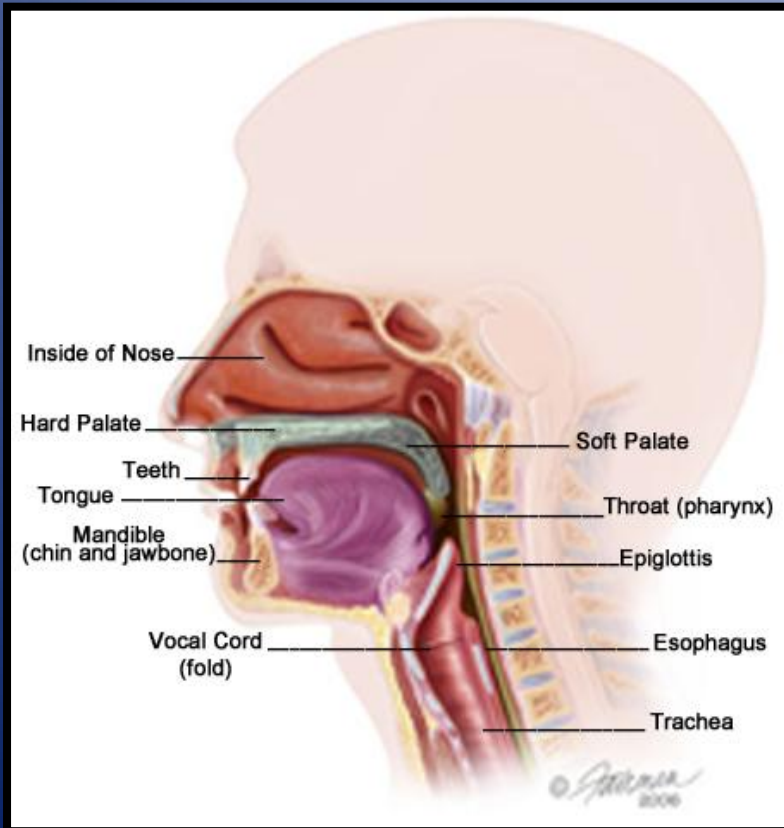


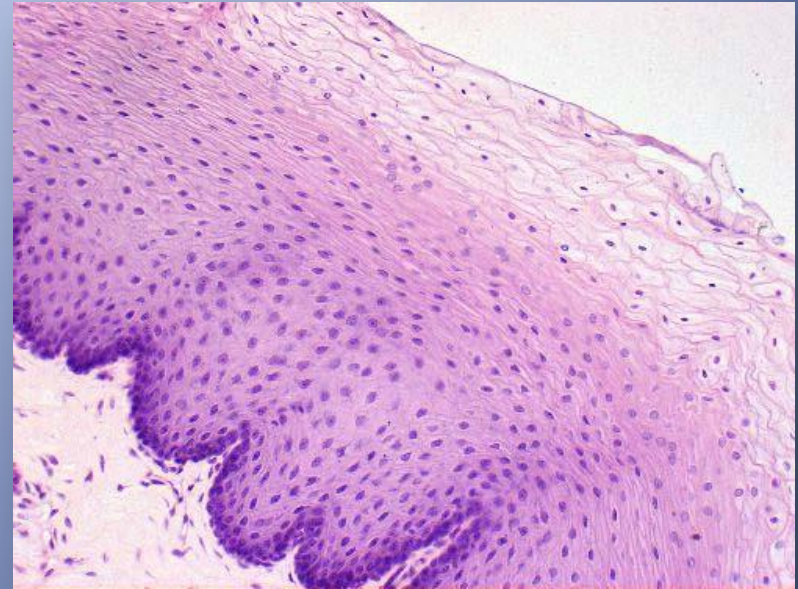
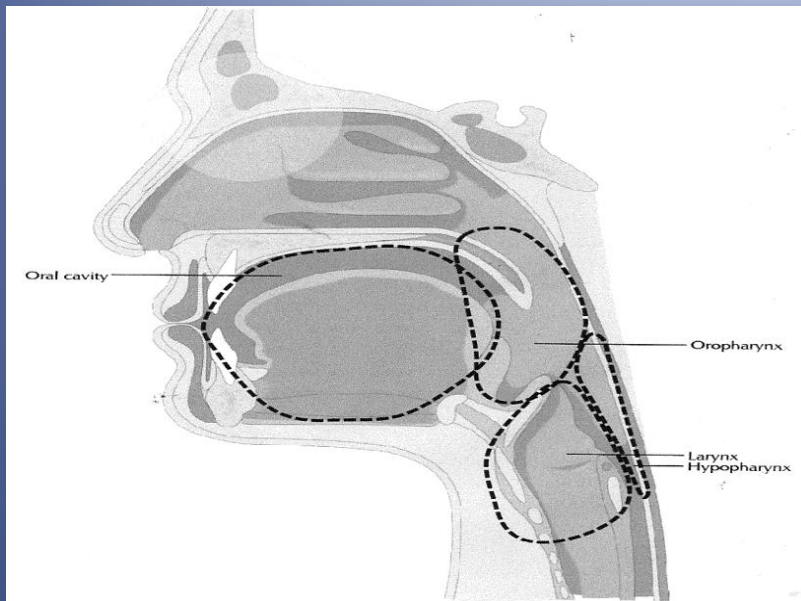
Incidenza minore

SEDI



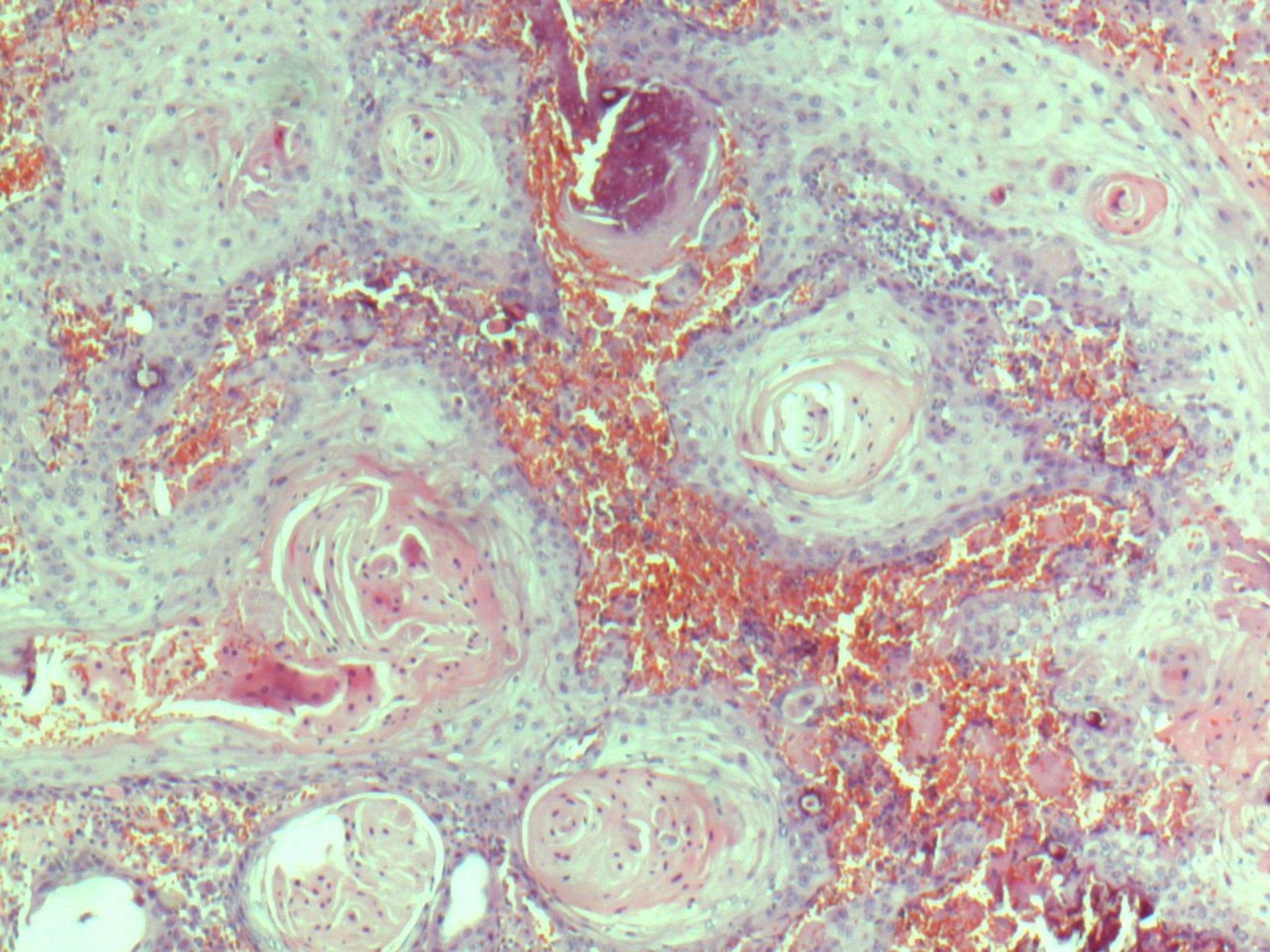
ANATOMICHE

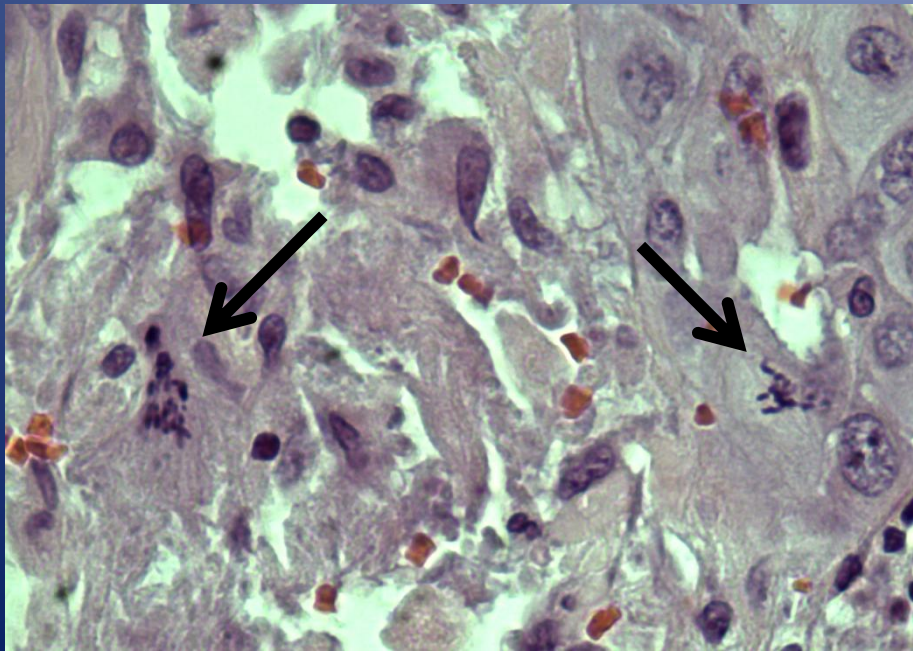
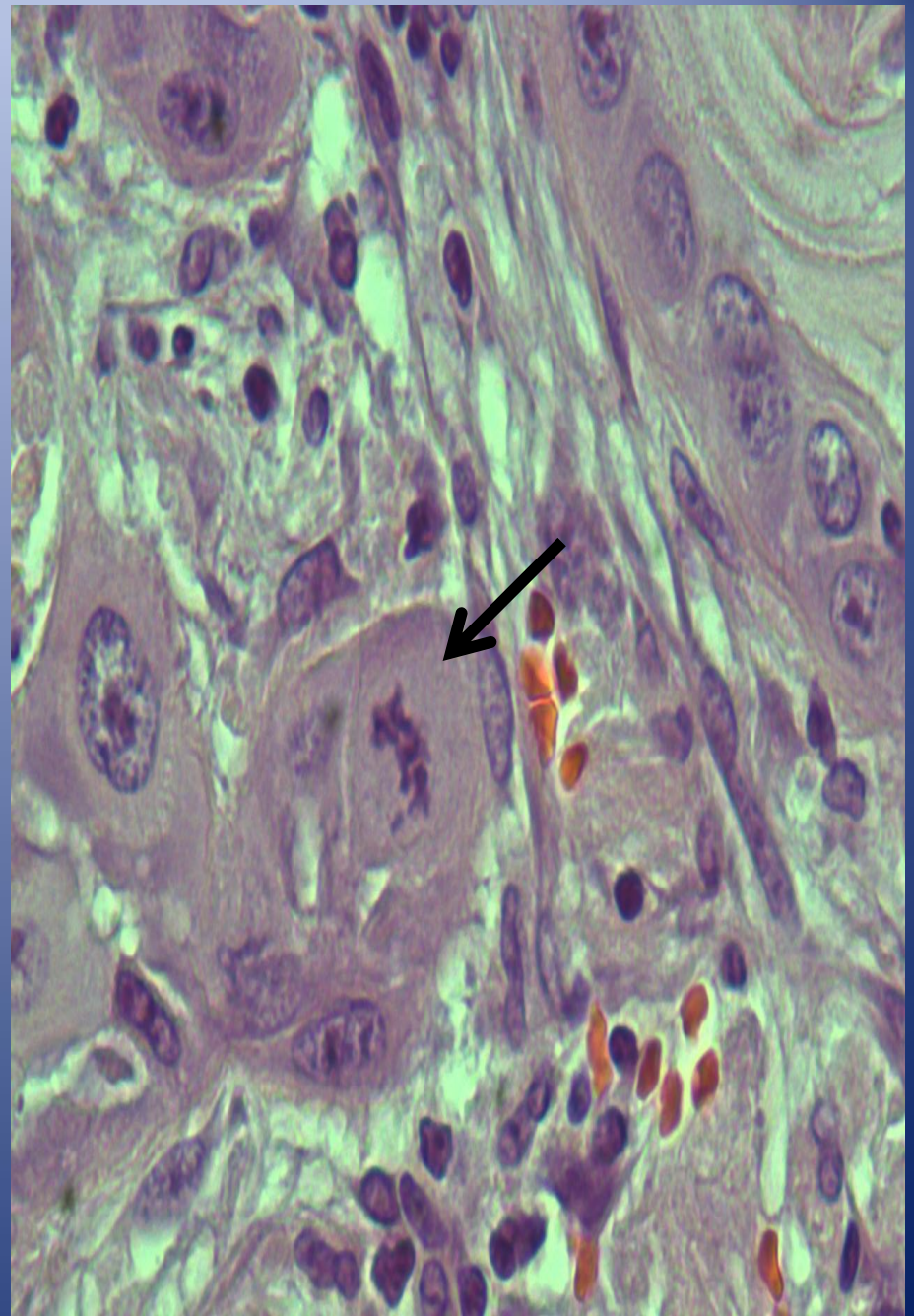
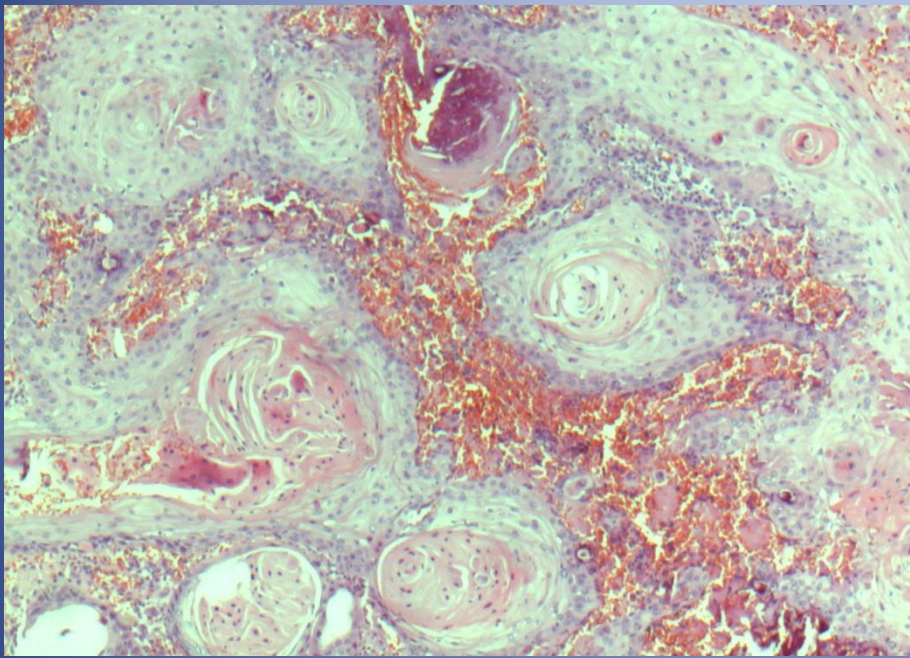




CARCINOMI A CELLULE SQUAMOSE

90% DEI TUMORI MALIGNI DELLA
TESTA E DEL COLLO





EZIOLOGIA

Età

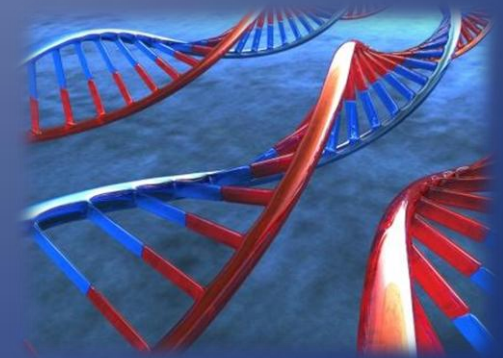


Sesso



Multifattoriale

Etnia



Geni

FATTORI DI RISCHIO

✓ Tabacco



✓ Alcool




✓ Esposizione Professionale




✓ Lesioni precancerose





Esposizione
al tabacco

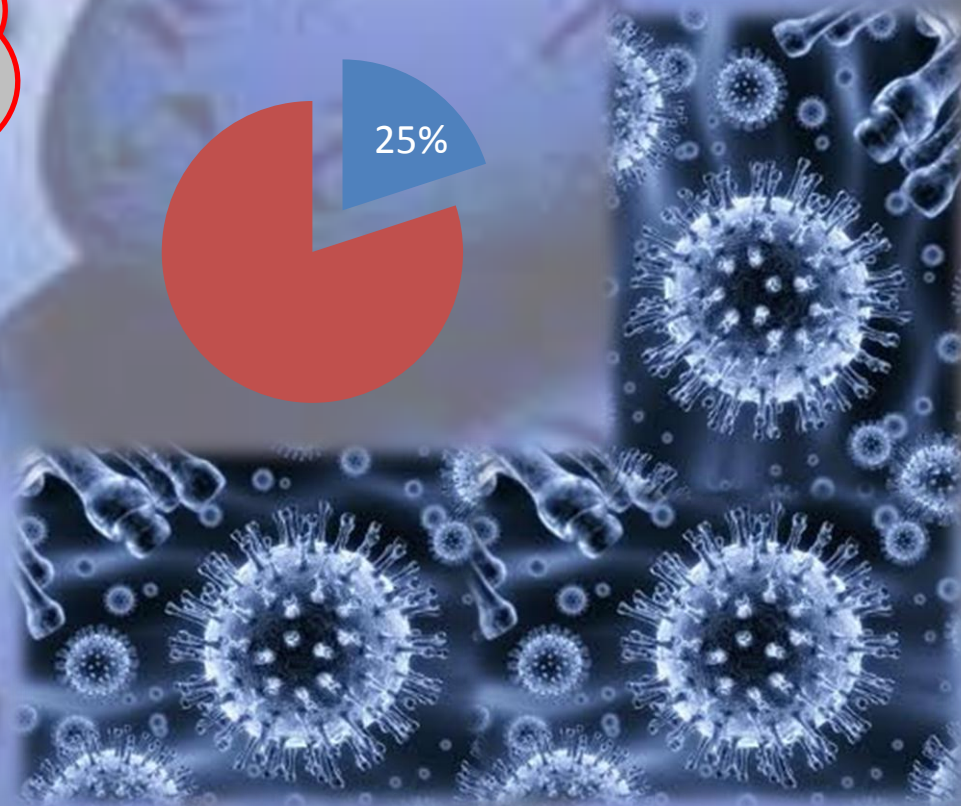


Carcinomi
cavo orale e orofaringe

*ALTRI
FATTORI DI
RISCHIO*



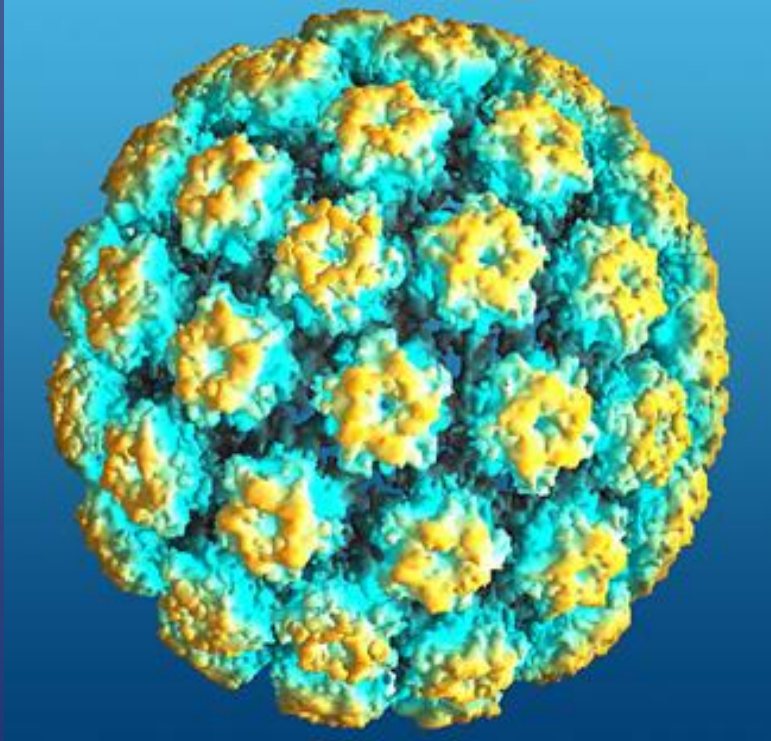
25%



*Human papillomaviruses
have been identified
as the major etiological factor
in cervical carcinogenesis*



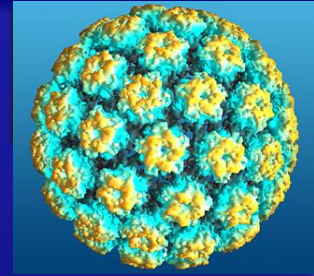
PAPILLOMAVIRUS UMANO



- *FAMIGLIA* Papillomaviridae
 - *CAPSIDE VIRALE*
72 capsomeri
2 proteine strutturali (L1,L2)
 - *GENOMA* DNA circolare a doppio filamento

TROPISMO PER L'EPITELIO QUAMOSO

GENOMA HPV



Regione Precoce "Early" E1-E7

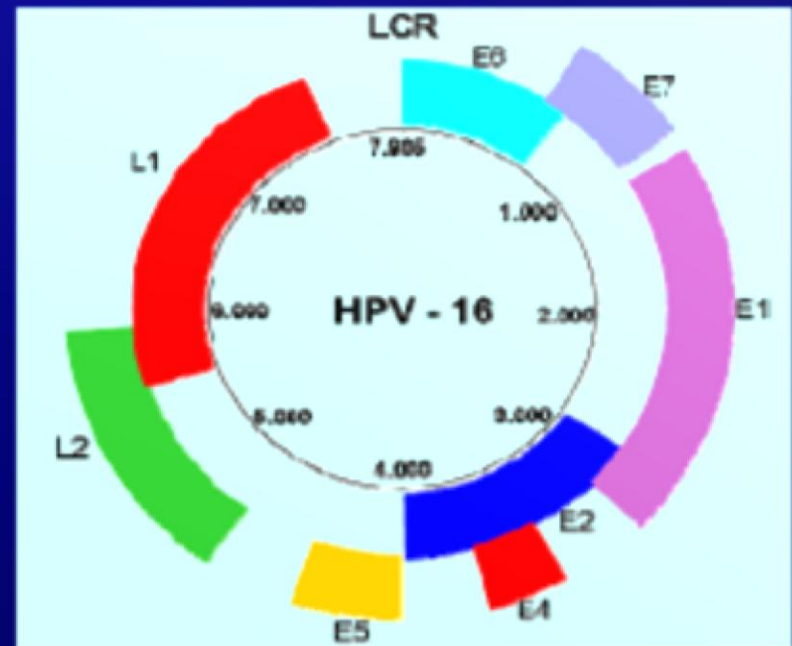
- *Trascrizione*
- *Replicazione*
- *Trasformazione*

Regione Tardiva "Late" L1-L2

Codifica per le proteine del capside

Regione di controllo LCR

Regola la trascrizione e replicazione



GENOMA DELL'HPV: EARLY REGION

E1	Responsabile del mantenimento del DNA extracromosomiale e dell'inizio della replicazione cellulare
E2	Regolazione della trascrizione e replicazione virale. Regola l'attività di E6 ed E7
E4	Codifica una proteina strutturale detta NS tardiva la cui precisa finalità non è nota. Essa agisce sul citoscheletro e danneggiando la rete cromatinica citoplasmatica, concorre alla formazione dell'alone citoplasmatico responsabile della coilocitosi
E5	Codifica una proteina trasformante che interagisce con i recettori dei fattori di crescita della membrana cellulare (PDGF)
E6	Codifica una proteina trasformante che si lega alla p53 che regola la crescita cellulare e l'azione di molti oncogeni
E7	Codifica una proteina trasformante che si lega alla pRB e sregola la proliferazione cellulare favorendo l'immortalizzazione cellulare impedendone la differenziazione

Esistono oltre 120 tipi virali che danno origine ad un ampio spettro di lesioni

Virus ad alto rischio oncogeno
(16,18,33,35)

Virus a basso rischio oncogeno
(1,2,4,6,11)

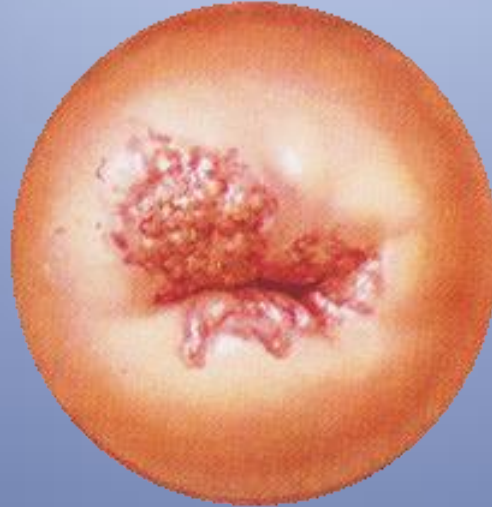
*Virus a basso
rischio oncogeno*

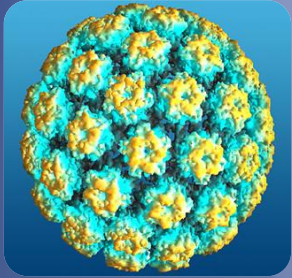
(1,2,4,6,11)



Virus ad alto
rischio oncogeno

(16,18,33,35)





HPV Ceppo 16

Agente eziologico dei carcinomi squamosi
del cavo orale e dell'orofaringe



SEDE D'INSORGENZA

Regione Tonsillare



Modalità di trasmissione

- Autoinfezione (Mani, contatti durante i rapporti sessuali)
- Trasmissione perinatale

Gli HPV ad alto rischio tendono ad integrare il loro DNA nel genoma della cellula ospite dando luogo alla trasformazione della cellula

L'integrazione del genoma virale si verifica tipicamente entro i geni E1 o E2

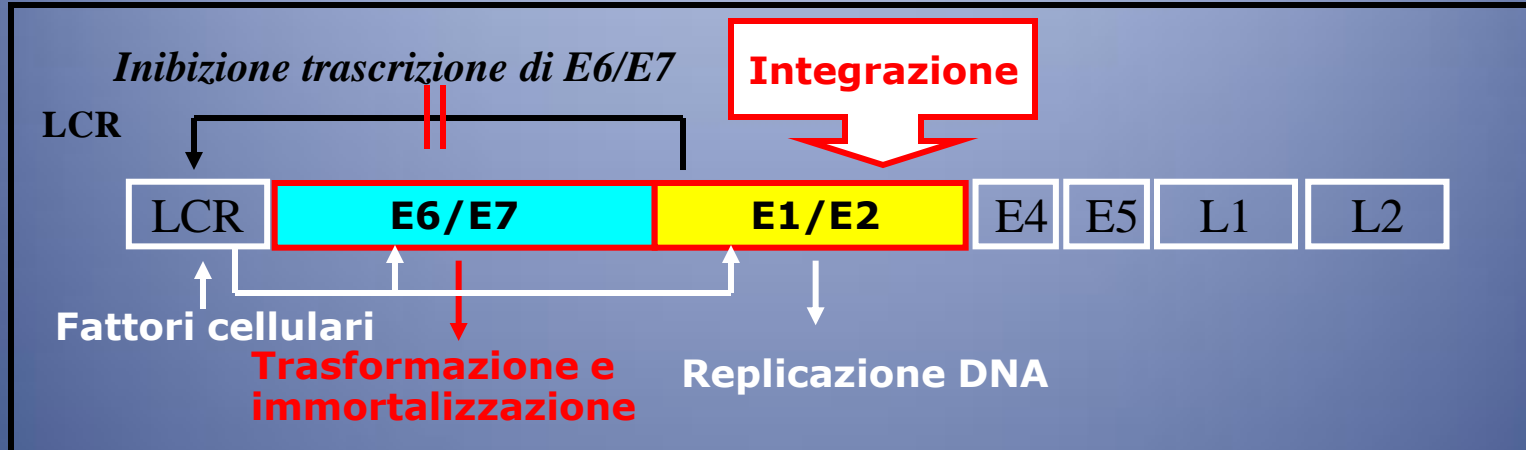
Interruzione dei geni E1 o E2



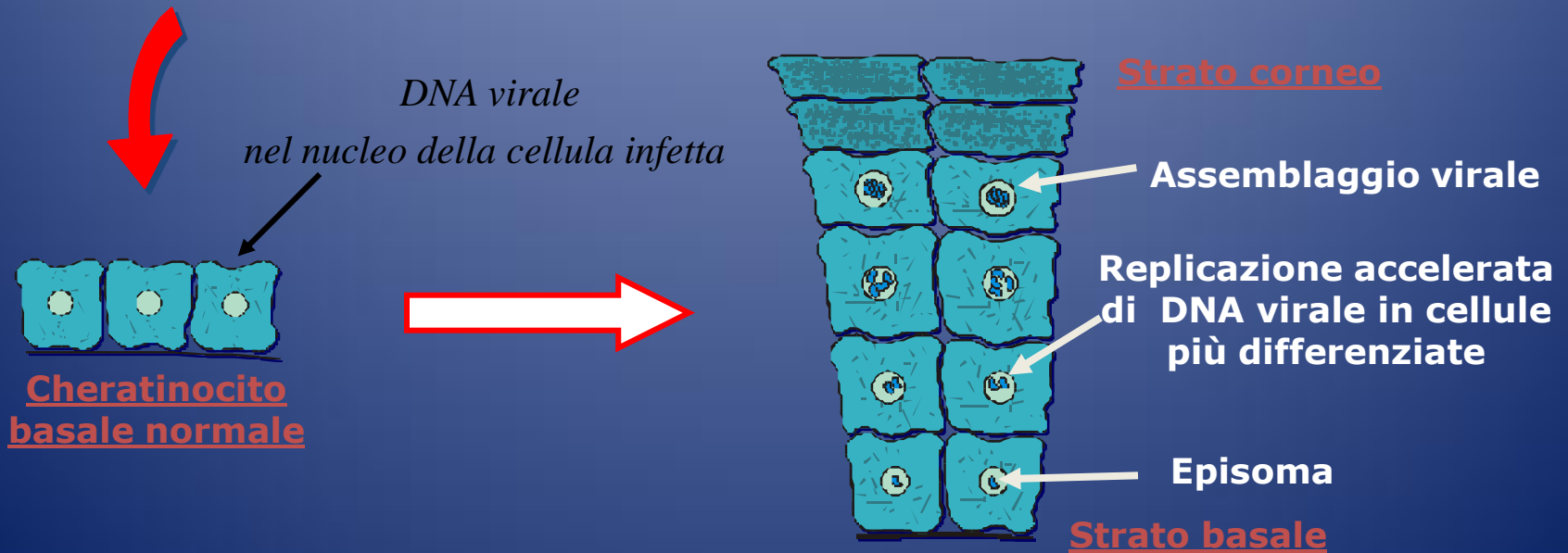
INATTIVAZIONE DI E2

Espressione sregolata delle proteine E6 ed E7

Infezione e Trasformazione



Infezione

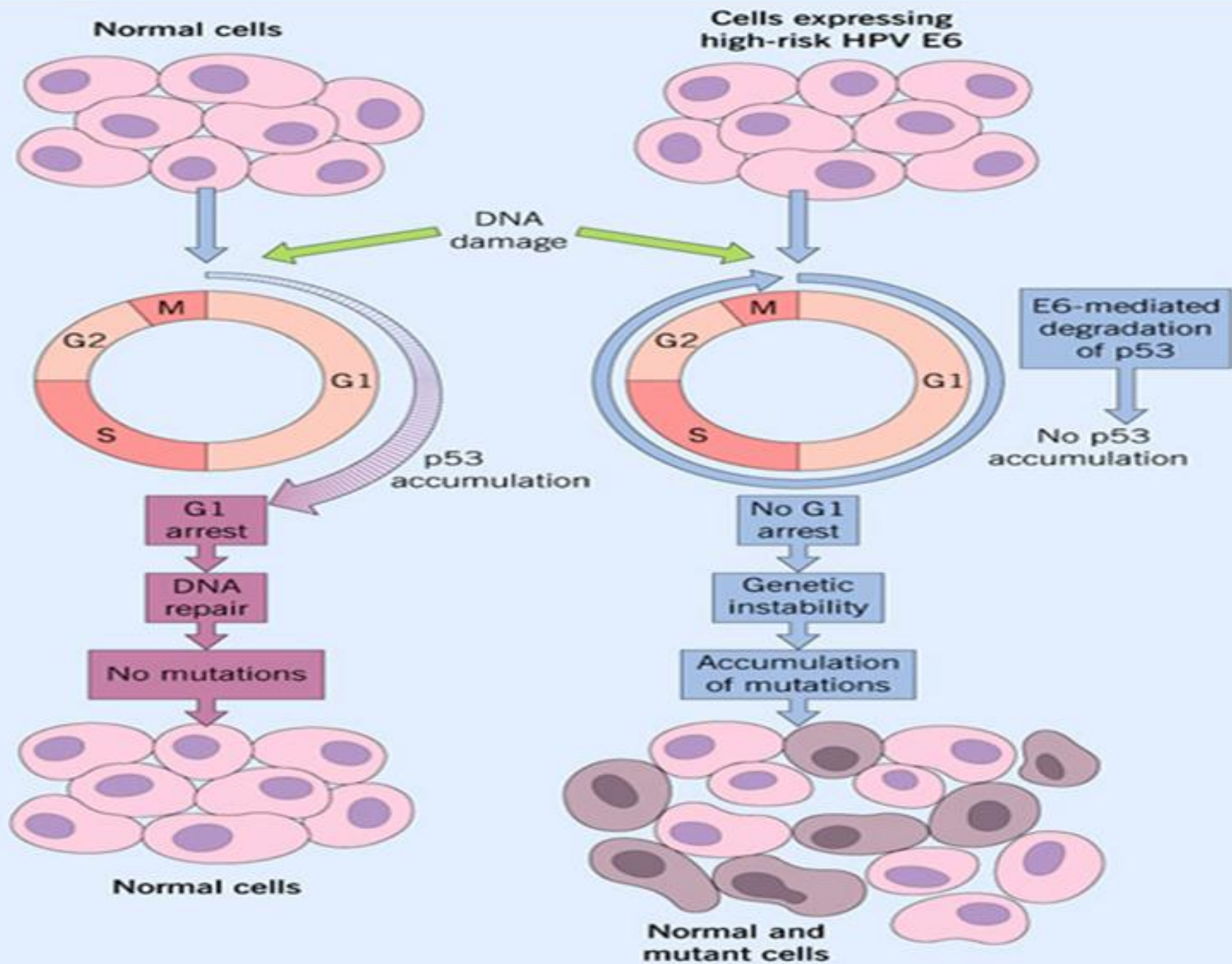


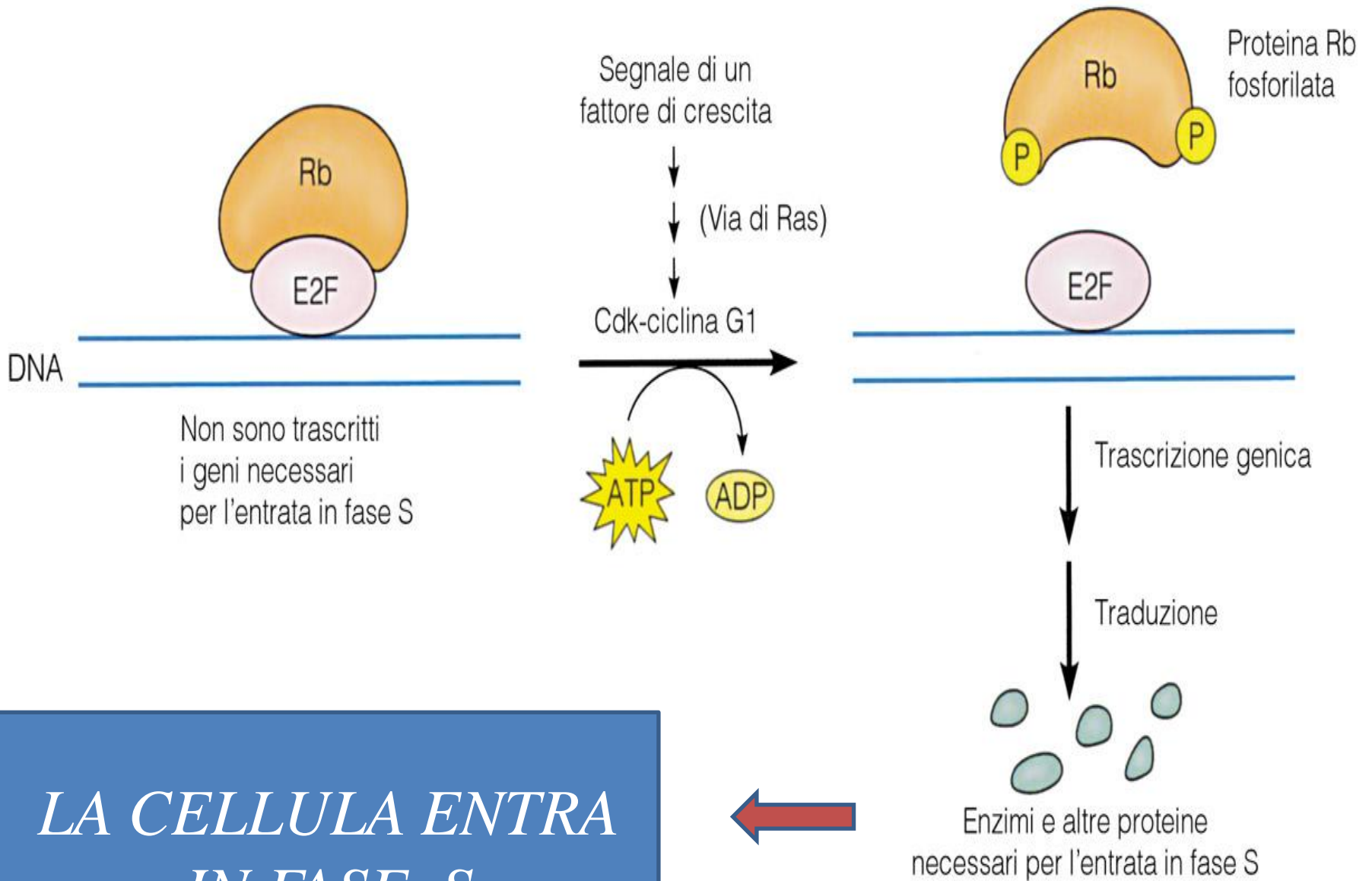
FUNZIONI DELLE PROTEINE E6 ED E7

INATTIVANO I PRODOTTI DI DUE
IMPORTANTI ONCOSOPPRESSORI

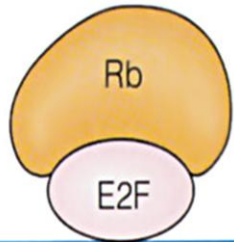
(p53 E pRb)

INDUCENDO PROLIFERAZIONE,
IMMORTALIZZAZIONE E
TRASFORMAZIONE MALIGNA DELLE
CELLULE INFETTE



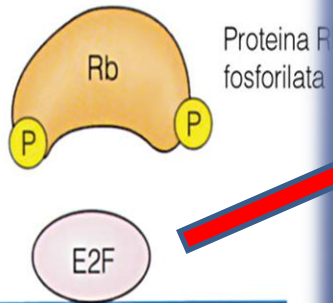


**LA CELLULA ENTRA
IN FASE S**

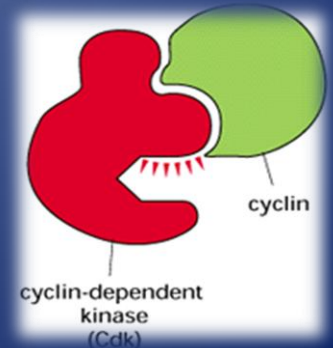
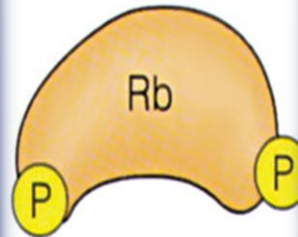
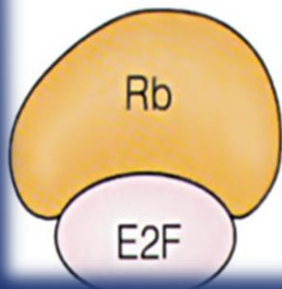


*NON VIENE
TRASCritto IL GENE
p16 ink4a INIBITORE
DELLA CHINASI*

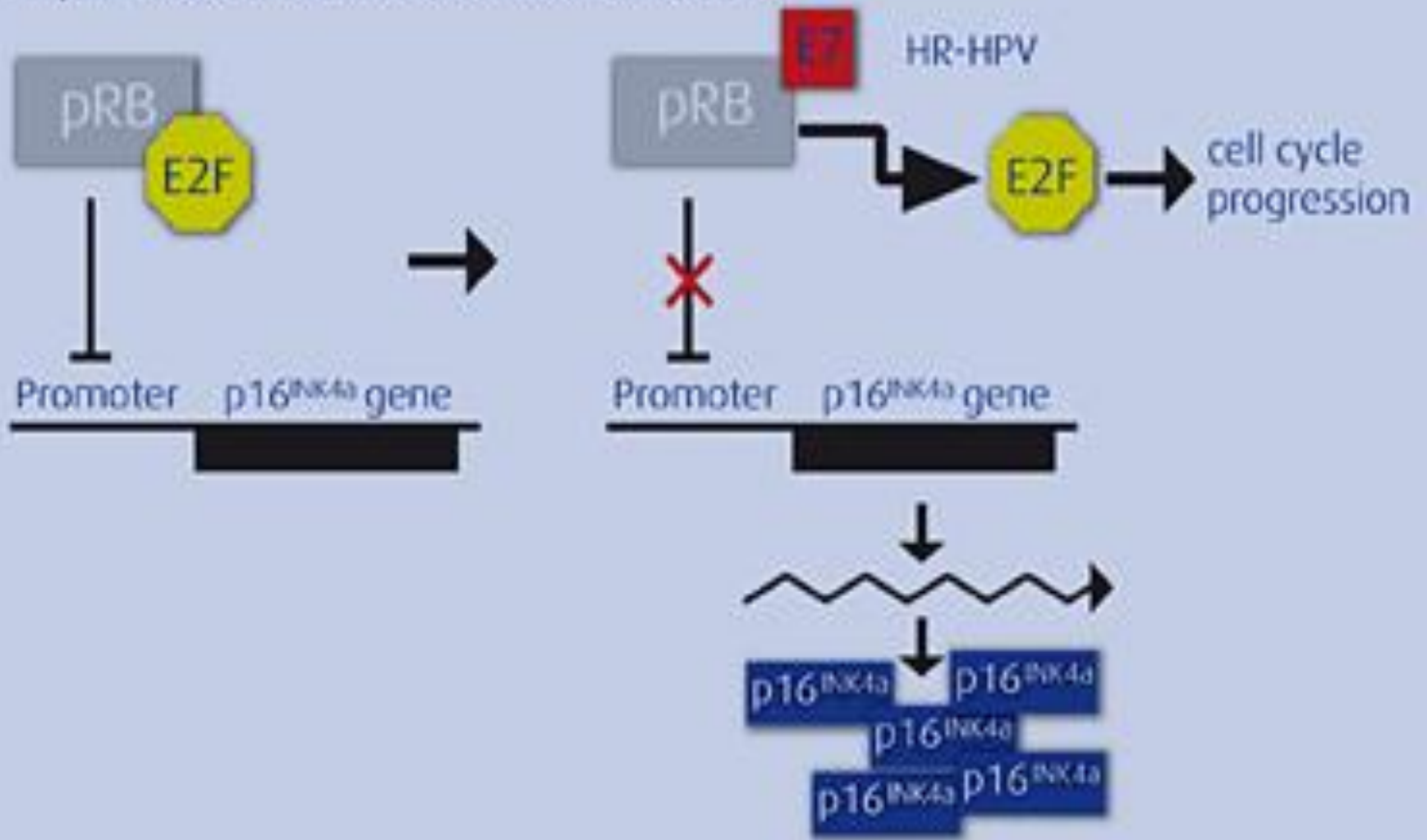
*Non sono trascritti
I geni che promuovono la
progressione del ciclo
cellulare*



p16 INK4a



Mechanism of p16^{INK4a} over-expression in pre-cancerous and cancerous cells

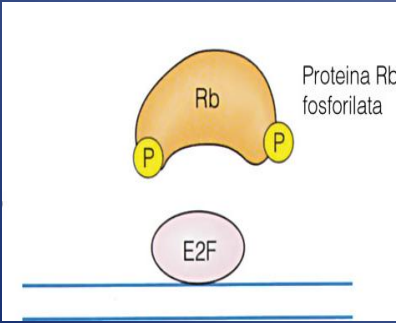


E7

Retinoblastoma

Chinasi / Cicline

p21, p27
Inibitori delle chinasi
ciclino-dipendenti



L'inattivazione funzionale di p53 e Rb
è un aspetto comune
in tutti i carcinomi a cellule squamose

**TUMORI NON HPV
CORRELATI**

Inattivazione
mutazionale o
epigenetica della p53
o del Rb

DOWNREGULATION DI p16

**TUMORI HPV
CORRELATI**

Nessuna Inattivazione
mutazionale o
epigenetica della p53 o
del Rb

UPREGULATION DI p16



p16

*La Valutazione immunoistochimica della p16 rappresenta il **gold standard** per classificare al meglio i carcinomi a cellule squamose del distretto cervico-cefalico al fine di programmare al meglio una terapia adeguata e stabilire correttamente la prognosi*

HPV -

p16 -

HPV +

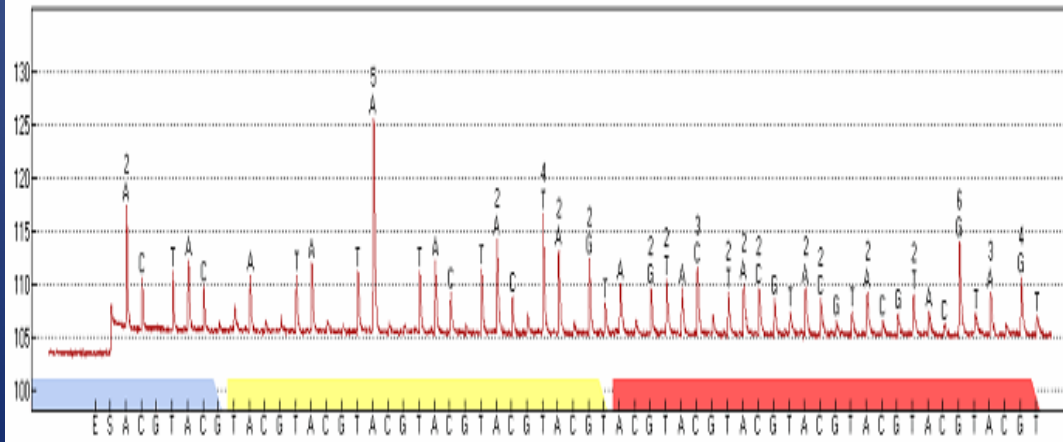
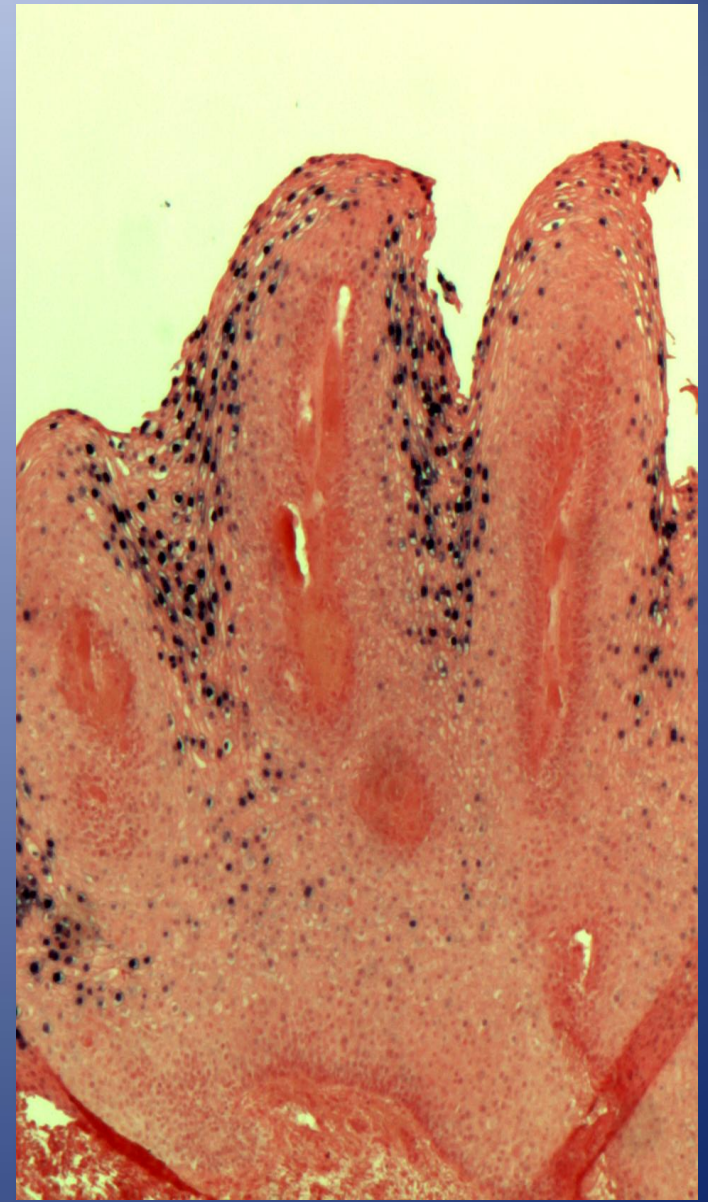
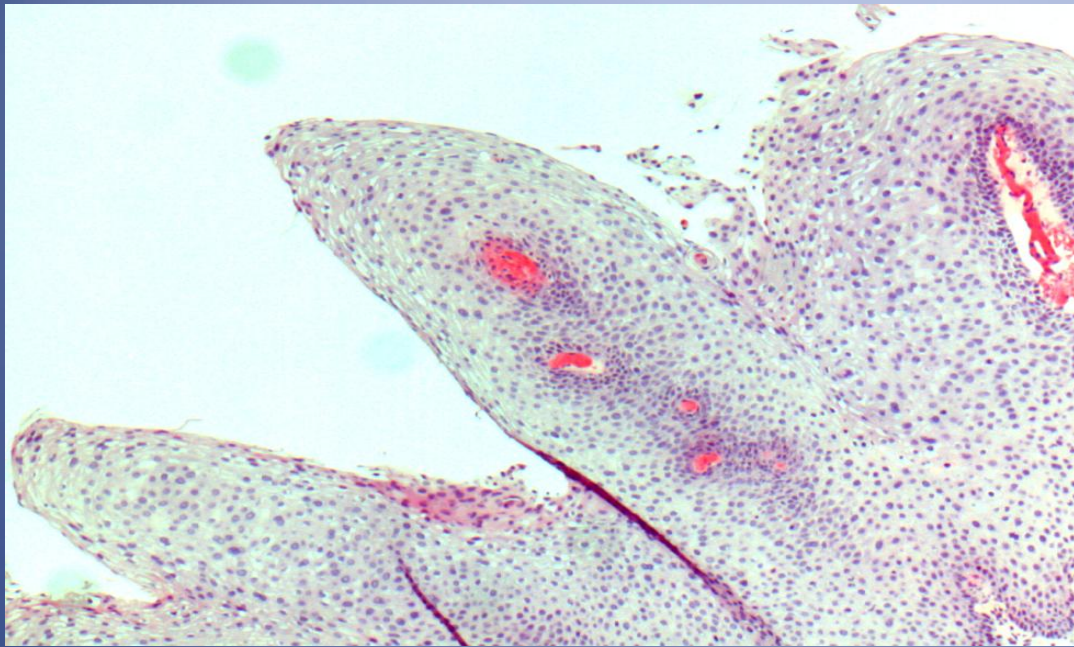
P16 -

HPV +

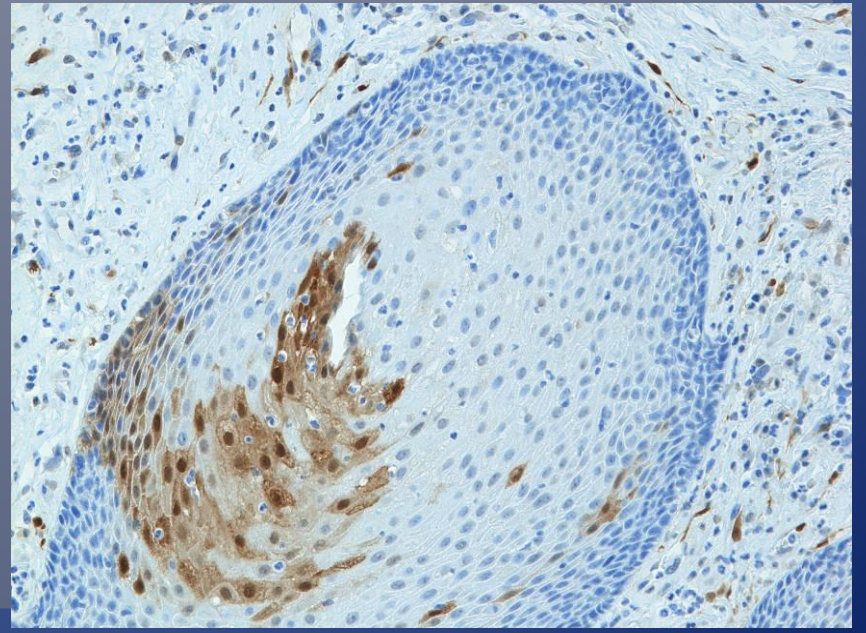
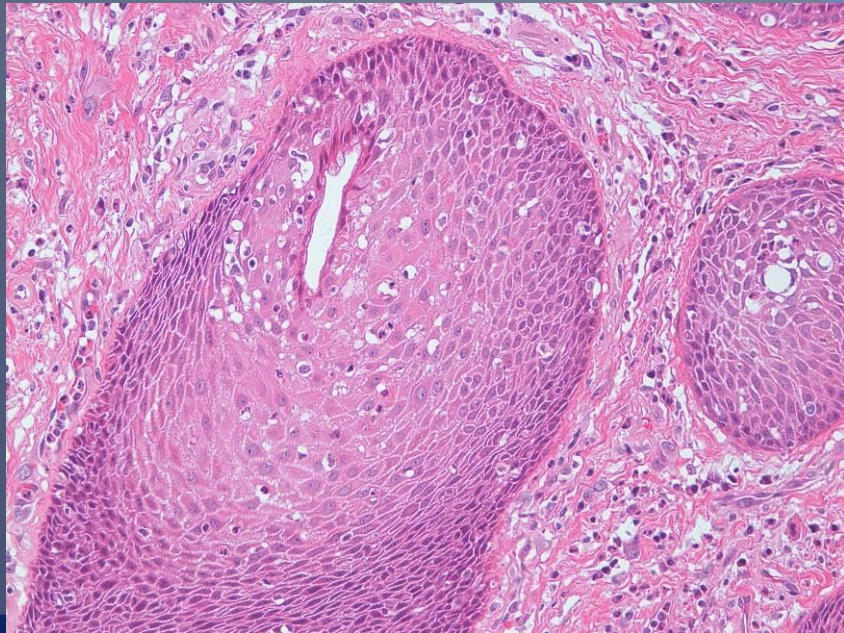
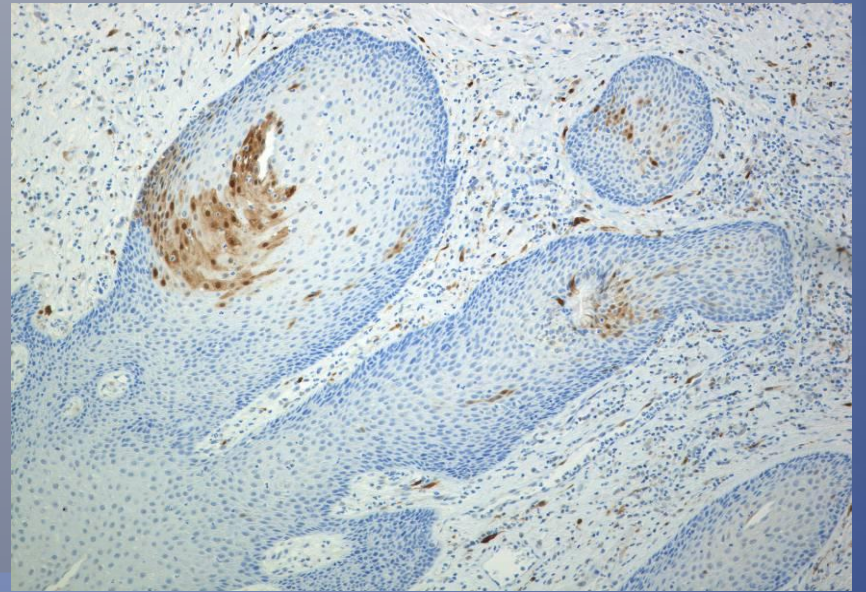
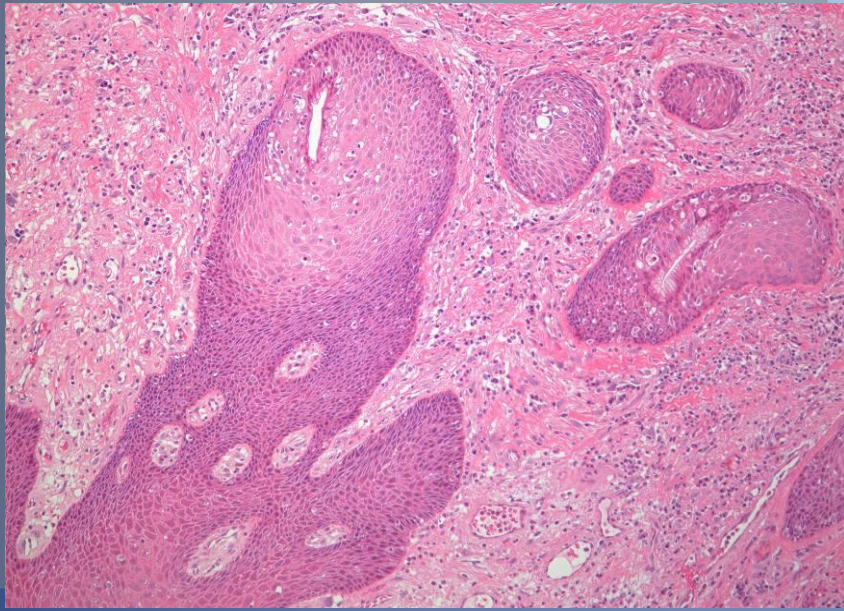
p16 +

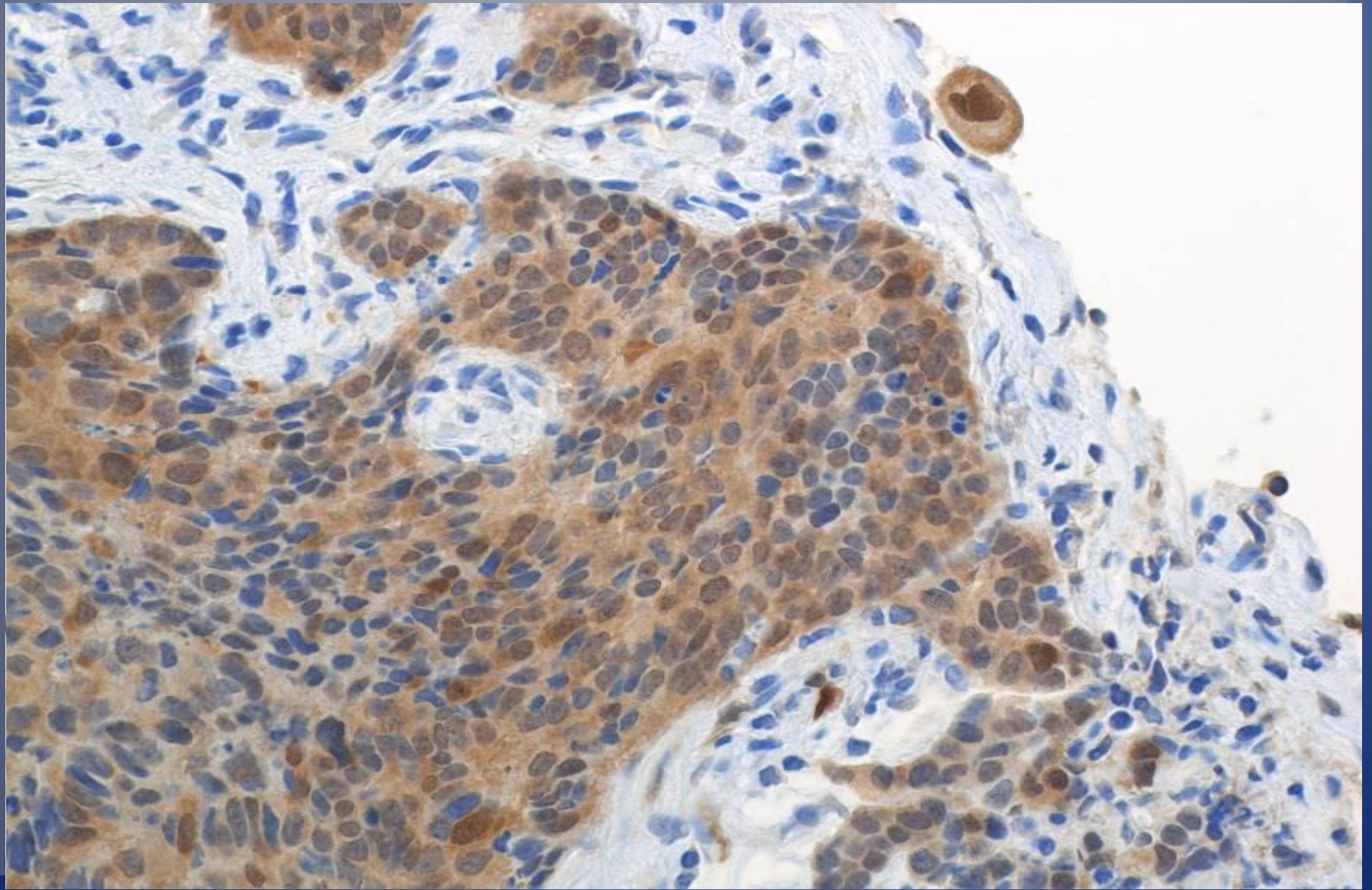
Solo esclusivamente i carcinomi squamosi appartenenti al III° gruppo possono essere definiti come carcinomi a cellule squamose HPV-Correlati

*Recentemente nel nostro istituto
abbiamo cominciato sia la ricerca
dell'HPV con tecnica di
pirosequenziamento sia lo studio
dell'espressione di p16 mediante
immunoistochimica sulle neoplasia
del distretto cervico-cefalico*



Le colorazioni immunoistochimiche
utilizzano immunoglobuline
(anticorpi) coniugati con
fluorocromi in grado di riconoscere
selettivamente determinate
componenti tissutali e cellulari che
fungono da antigeni





p16 expression in oropharyngeal cancer: its impact on staging and prognosis compared with the conventional clinical staging parameters

C. A. Fischer^{1*†}, M. Kampmann^{1†}, I. Zlobec², E. Green¹, L. Tornillo², A. Lugli², M. Wolfensberger¹ & L. M. Terracciano²

Departments of ¹Otolaryngology, Head and Neck Surgery and ²Pathology, University Hospital, Basel, Switzerland

p16 Positive Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: An Entity With a Favorable Prognosis Regardless of Tumor HPV Status

James S. Lewis, Jr, MD, † Wade L. Thorstad, MD, ‡ Rebecca D. Chernock, MD,*
Bruce H. Haughey, MB, ChB, † James H. Yip, MS,* Qin Zhang, MS, §
and Samir K. El-Mofty, DMD, PhD**

VOLUME 27 · NUMBER 12 · APRIL 20 2009

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Effect of HPV-Associated p16^{INK4A} Expression on Response to Radiotherapy and Survival in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck

Pernille Lassen, Jesper G. Eriksen, Stephen Hamilton-Dutoit, Trine Tramm, Jan Alsner, and Jens Overgaard

“p16 is the most relevant prognostic marker in oropharyngeal squamous cell carcinoma and should be considered for inclusion into the official staging system of HNSCC.”

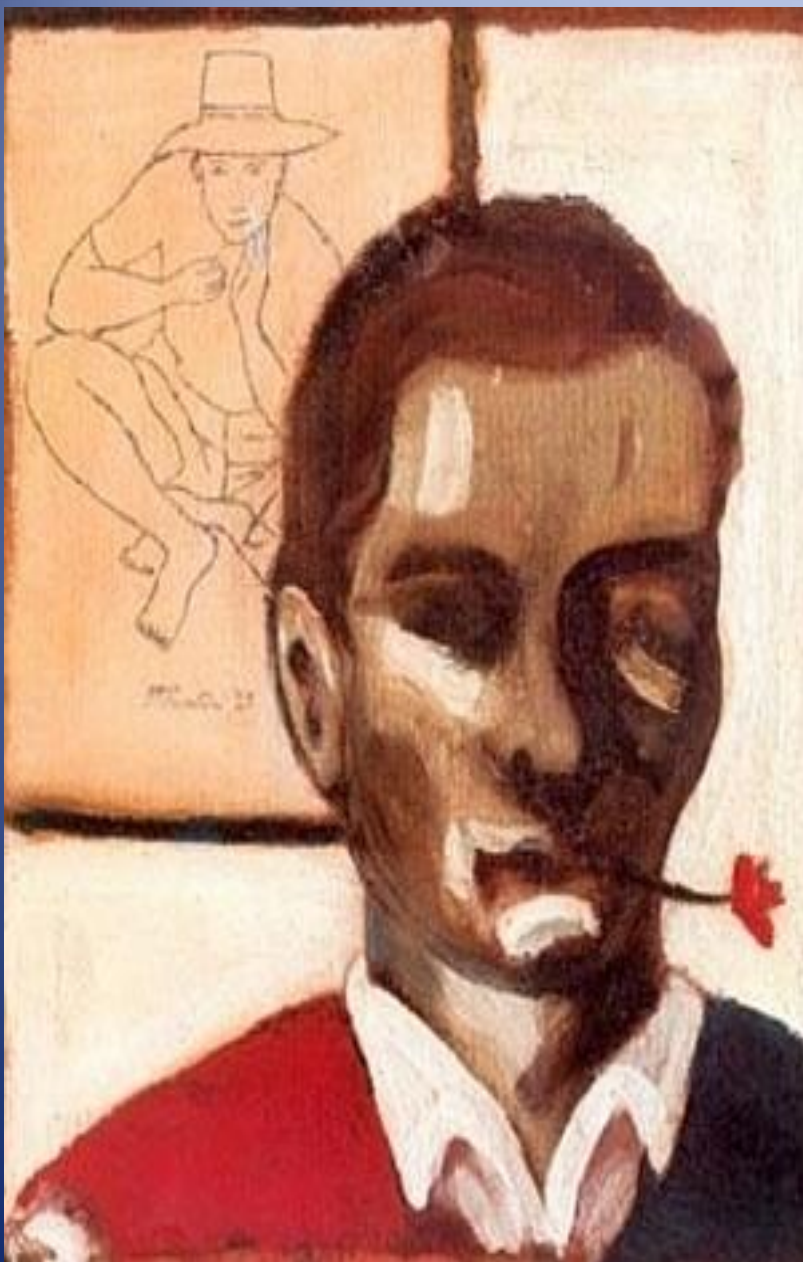
“p16 expression is a very sensitive and specific marker for HPV infection in HNSCC. p16 IHC of HNSCC is carried out and evaluated in a very standardized way, it is cheap and easy to carry out also in smaller pathological centers.”

“Outcomes for p16 positive, HPV negative oropharyngeal SCC are not significantly different from p16 positive HPV positive tumors and are significantly better than for p16 negative tumors. These results suggest that p16 IHC alone is the best test to use for risk stratification in oropharyngeal SCC.”

*“Majority of patients with p16 pos tumors are diagnosed at advanced clinical stages. Despite large tumors and nodal involvement, **these patients respond extremely well to radiotherapy,** which generally seems to make them complete responders or long-term survivors.”*

- ✓ Età < 40 anni
- ✓ Sesso Maschile (M:F = 4:1)
- ✓ Carcinomi non cheratinizzanti, con aspetti basaloidi, e con elevato indice mitotico
- ✓ Quadro immunofenotipico e molecolare caratteristico
- ✓ Migliore risposta alla radioterapia
- ✓ Migliore Prognosi



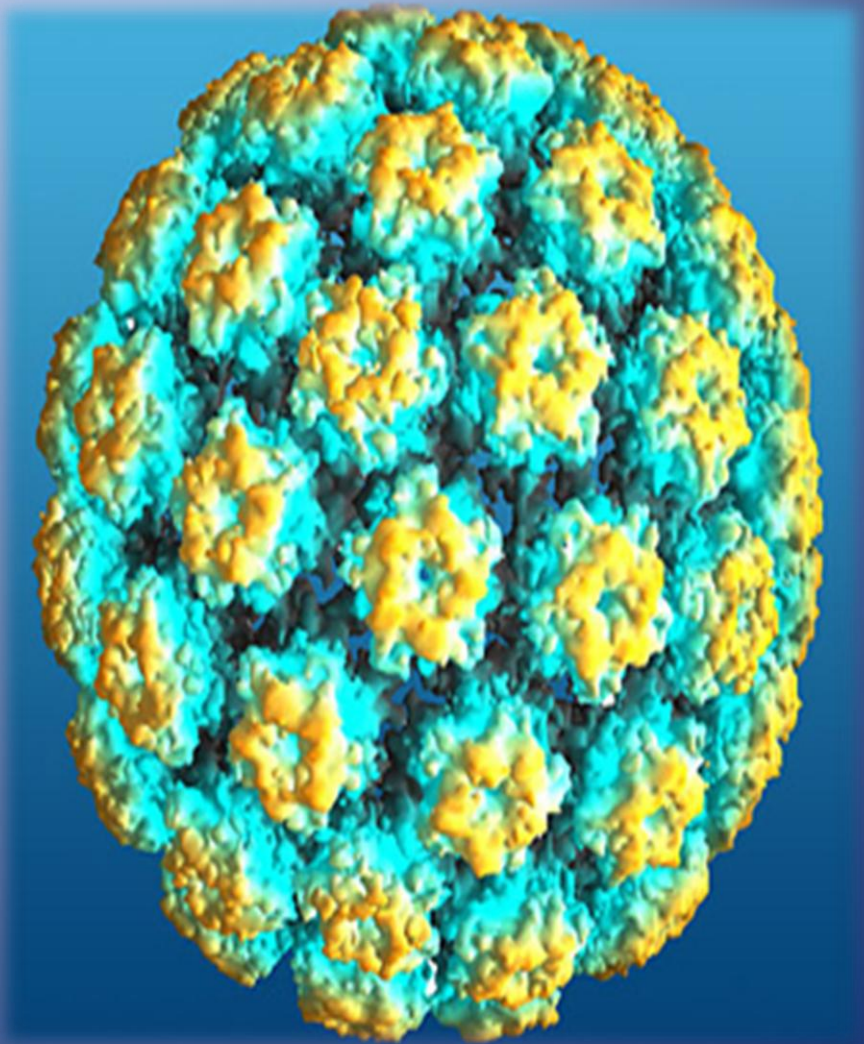


Guardi, qua sotto questo baffo...qua, vede che bel tubero violaceo? Sa come si chiama questo? Ah..un nome dolcissimo...più dolce di una caramella e ben si adatterebbe a un fiore: Epitelioma si chiama.....

La morte, capisce? E' passata. M'ha ficcato questo fiore in bocca, e m'ha detto: "tientelo caro:ripasserò fra otto o dieci mesi.



HOYA CARNOSA



HPV



Radioterapista

Chirurgo

Patologo

Oncologo

Radiologo