

# **CIO' CHE E' UTILE SAPERE SUL PAPILOMAVIRUS**

di **Lino Del Pup**

Studio Ginecologico Via Mazzini 77/2 33084 Cordenons, PN.

[www.delpupginecologia.it](http://www.delpupginecologia.it) tel 360 693900

La maggiore consapevolezza del ruolo oncologico dell'HPV e la diffusione dello screening primario con la ricerca HPV ad alto rischio fa sì che debba sempre più spesso rispondere a domande, risolvere dubbi e sedare le ansie delle mie pazienti su questo tema. Resto disponibile ad approfondire e personalizzare l'informazione di persona ascoltando con empatia e dando messaggi chiari e basati sulle evidenze che qui sintetizzo

## **TRASMISSIONE**

L'infezione da HPV si trasmette per via sessuale, tra uomini e donne e fra partner dello stesso sesso, anche in assenza di penetrazione. La trasmissione infatti può avvenire anche per contatto pelle-pelle o pelle-mucosa genitale od orale, e questo spiega la non completa efficacia del preservativo nel prevenire l'infezione da HPV.

Non è possibile impedire del tutto la trasmissione del virus all'interno di una coppia stabile anche usando sempre il profilattico in quanto passa per altre vie: parti di genitali non coperti, mani e baci profondi. Il virus è stato trovato anche nella bocca e sotto le unghie e la trasmissione durante i rapporti sessuali è ben documentata anche in assenza di penetrazione. La trasmissione non sessuale dell'HPV, tramite oggetti, anche se è stata documentata in alcuni casi, ha una rilevanza marginale.

## **CONSEGUENZE**

La maggioranza dei maschi e femmine contrae l'HPV almeno una volta nel corso della vita. In genere l'infezione regredisce spontaneamente nell'arco di un anno in circa la metà dei casi e nell'80% dei casi in due anni. Può aver contratto l'HPV anche chi ha il pap test normale, ma in alcuni casi l'infezione provoca delle lievi modificazioni alle cellule del collo dell'utero (ASCUS, LSIL) che in genere si risolvono senza trattamenti. Più raramente queste possono diventare lesioni di alto grado del collo dell'utero che sono i precursori del cancro della cervice (CIN2 e CIN3 o H-SIL e ASC-H). Questo accade in meno del 1% dei casi quando vi è uno dei 12 tipi di HPV potenzialmente cancerogeni: HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59. Il tipo 16 e il 18, in particolare, sono responsabili del 70% dei casi di carcinoma della cervice. Il rischio di acquisirli è direttamente correlato a fattori che aumentano la possibilità di contatto con HPV come il numero di partner che il proprio partner sessuale ha nel corso della vita e a quello dei pregressi partner del partner. Se i partner non hanno usato o hanno usato poco i contraccettivi di barriera e hanno invece usato solo e in modo prolungato di contraccettivi orali il rischio aumenta. Avere un alto numero di figli è un indicatore di rischio. Il fumo e l'infezione da HIV abbassano le difese locali ed incrementano la

probabilità di avere un carcinoma della cervice. La vaccinazione per HPV è la migliore misura preventiva.

## **CARCINOMI HPV CORRELATI**

Gran parte delle infezioni da HPV ad alto rischio regrediscono, soprattutto sotto i 30 anni di età. Anche se vi dono displasie medie o gravi come CIN2 e CIN3-carcinoma in situ (CIS) la regressione avviene in una consistente percentuale dei casi: nei CIN2 può arrivare al 70% nelle donne più giovani e a circa il 30% dei casi sopra i 50 anni. Maggiore è il grado di displasia maggiore è la probabilità di progressione a carcinoma invasivo che comunque impiega molti anni in media, stimati dai 4 ai 7 anni da displasia lieve a CIS e in oltre 10 anni da CIS a carcinoma invasivo. L'HPV 16 è quello a maggiore probabilità di persistenza e di progressione nella trasformazione neoplastica e anche il tipo 18, che è più frequentemente associato all'adenocarcinoma. L'HPV è responsabile anche dell'88% dei tumori dell'ano, del 78% dei tumori della vagina, del 25% dei tumori della vulva e del 50% dei tumori del pene, oltre che del 26% circa di quelli orofaringei.

## **SCREENING HPV**

Il test HPV, ovvero la ricerca dei soli tipi ad alto rischio oncogeno 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, è attualmente considerato il miglior test primario nello screening perché permette di identificare meglio le lesioni del collo dell'utero e di trovarle più precocemente, a partire dai 30-35 anni d'età. Se il test HPV è positivo il Pap test diventa un esame di completamento, che viene chiamato test di *triage*, perché seleziona le donne che hanno modificazioni cellulari e che devono fare la colposcopia. Il test HPV è più sensibile, ma meno specifico del Pap test, perché identifica anche infezioni che regrediranno spontaneamente senza provocare lesioni, per cui determina l'invio ad approfondimenti di molte donne, in cui non si riscontra alcuna lesione. Vi è il rischio di sovradiagnosi e sovratrattamento conseguenti all'identificazione di lesioni con una elevata probabilità di regressione in particolare nelle donne entro i 30 anni. In queste è infatti meglio fare il Pap test.

Il test HPV si può anche fare per altri motivi:

- come test per selezionare, tra le donne che hanno alcune alterazioni cellulari, quali ASC-US o LSIL, avendo fatto prima il Pap test, quelle che devono fare una colposcopia. In questo caso il test HPV è un esame di completamento-triage;
- per seguire nel tempo le donne che hanno un test HPV o un Pap test positivi e una colposcopia negativa;
- per seguire nel tempo le donne che hanno avuto un trattamento per lesioni pretumorali del collo dell'utero, esempio come indicatore del rischio di recidiva dopo conizzazione.

## **GESTIONE DELLA POSITIVITA' ALL HPV TEST RILEVATO NELLA DONNA**

La positività al test HPV tende a dare disagi emotivi, maggiori rispetto a quelli legati alla sola diagnosi di Pap test anormale. Nel counselling si dovrebbe tentare di cogliere questo momento di particolare attenzione e vulnerabilità emotiva per impostare comportamenti preventivi realmente utili, come ad esempio smettere di fumare e usare il profilattico.

Il fumo di tabacco è un importante fattore di rischio per CIN/CIS e per il tumore del collo dell'utero, quindi è importante utilizzare il counselling per l'HPV come opportunità per valutare il fumo ed eventualmente consigliare di smettere di fumare (a tutti e due).

Rispetto alle non fumatrici HPV negative il rischio di alterazioni cervicali di alto grado (CIN II-III) è nelle fumatrici raddoppiato, nelle HPV positive aumentato 15 volte e per entrambi i fattori 66 volte.

Il profilattico è un valido mezzo preventivo, in particolare all'inizio di una nuova relazione e sempre con partner occasionali. Se pure non può impedire una trasmissione di HPV che si presume si già avvenuta in una coppia "stabile" dall'altro vi sono studi che indicano una potenziale utilità del preservativo: la continua trasmissione reciproca di HPV tra i partner potrebbe contribuire al mantenimento dell'infezione.

L'uso del profilattico aumenta la regressione delle lesioni da HPV a due anni in entrambi i membri della coppia: regressione (53 versus 35 %) e clearance delle lesioni ad alto rischio CIN II-CIN III (23 versus 4 %) rispetto a chi non usa il profilattico

Raddoppia la regressione delle lesioni da HPV al pene (HR = 2.1, 95% CI 1.2-3.7) nei maschi di donne con CIN che usano il profilattico limitando il continuo scambio di HPV.

Non vale la pena sospendere la pillola in caso di HPV positività dato che gli studi che valutano l'associazione tra positività all'HPV e utilizzo di contraccettivi ormonali (CO) sono limitati da artefatti: probabilmente l'utilizzo dei CO non è un importante fattore di rischio, ma solo indicatore di comportamento sessuale e si associa a minore uso di profilattico.

### **CANCRO OROFARINGEO DA HPV**

L'HPV risulta responsabile di circa il 26% dei tumori dell'orofaringe, in particolare i tumori delle tonsille e della base della lingua. Il cancro oro faringeo da HPV è sempre più frequente più frequente nei maschi. La trasmissione non avviene condividendo bicchieri o con baci sulle guance, ma rapporti genitali –genitali o orogenitali e forse con i baci profondi. Generalmente la durata dell'infezione è di circa un anno, ma alcune persone però sviluppano il tumore orofaringeo se vengono a contatto con ceppi di HPV oncogeni e/o se hanno scarse difese. Il periodo di latenza tra contatto e sviluppo del tumore pare sia 10-30 anni. Pertanto non sembra utile limitare i contatti sessuali in chi ne è già affetto. I partner di chi ha un tumore orofaringeo da HPV hanno un rischio relativo di tumori da HPV in altre sedi aumentato. Il vaccino HPV è l'unica risorsa efficace e proponibile al di fuori della limitazione dei contatti sessuali

### **CURE COMPLEMENTARI PER LHPV NELLA DONNA**

Allo stato attuale non esiste una cura di sicura efficacia per l'infezione virale, ma sono in corso sperimentazioni relative ai vaccini terapeutici.

I trattamenti dell'HPV attualmente disponibili agiscono favorendo la riepitelizzazione di lesioni della cervice o dei genitali esterni, riequilibrando l'ecosistema vaginale e migliorando il sistema immunitario.

Una cervice ben epitelizzata, con un epitelio squamoso normale e zone di trasformazione limitate o assenti, non offre un ambiente adatto all'integrazione dell'HPV.

Riequilibrare/normalizzare il microbiota genitale e garantire una adeguata presenza di lattobacilli può aiutare a generare un microambiente vaginale che si difende meglio dall'HPV, rendendone più agevole l'eliminazione.

Migliorare lo stato immunitario, anche vaginale, può agevolare l'eliminazione dell'HPV.

## **VACCINO**

Il vaccino HPV va raccomandato in modo più ampio di quanto fatto sinora in quanto è efficace anche nella prevenzione degli adenocarcinomi cervicali, per i quali lo screening offre una protezione meno efficace che per il carcinoma squamoso, e protegge anche da altre forme di cancro ha HPV (orofaringe, ano, vulva, vagina e pene)

Oggi è disponibile e raccomandato il vaccino 9-valente che protegge dai ceppi 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 che causano l'89% delle neoplasie anogenitali HPV-correlate e l'80% delle lesioni precancerose di alto grado. Il titolo anticorpale dato dal vaccino rimane molto più elevato di quello indotto dall'infezione naturale e dura almeno 9 anni. Una dose di vaccino addizionale anche dopo anni dall'inizio del ciclo induce una rapida e forte risposta anamnestică per la memoria immunitaria. In donne con infezione ha HPV in atto i vaccini non hanno sembrano avere alcun effetto né sulla clearance del virus né sulla progressione dell'infezione a lesione. Il vaccino protegge da reinfezioni se vi è stata clearance il e riduce le recidive dopo trattamento delle displasie di alto grado.

## **HPV E GRAVIDANZA e INFERTILITA'**

Una recente revisione sistematica conclude che, nonostante la prevalenza di infezioni nelle gravidanze portate a termine secondo alcuni studi possa essere inferiore a quella riscontrata negli aborti o parti prematuri, non si possono trarre conclusioni attendibili su di un possibile ruolo causale dell'infezione da HPV su aborti e parti prematuri, per diversi motivi: il limitato numero di studi condotti su materiale derivante da gravidanze con esito sfavorevole; l'eterogeneità degli studi e la mancanza di chiarezza nei criteri di inclusione ed esclusione delle donne partecipanti. L'HPV non sembra rappresentare un fattore di rischio significativo per parto pretermine e aborto.

Vi è aumento di meno del 25% del rischio di parto pretermine in donne con CIN di alto grado non trattate rispetto a donne senza la lesione. Le prove dell'effetto del trattamento delle lesioni cervicali sul parto pretermine sono invece più forti.

Sono stati condotti studi che hanno valutato la prevalenza dell'HPV nello sperma, con risultati estremamente variabili (3%-30%) a seconda della popolazione esaminata

(asintomatici, donatori, utenti di cliniche della fertilità). Alcuni studi hanno dimostrato un calo della motilità degli spermatozoi altri nessun effetto.

L'argomento HPV e infertilità è ancora controverso e sono auspicabili ulteriori studi che coinvolgano un campione sufficientemente ampio della popolazione e permettano di stabilire eventuali nessi causali fra la presenza di HPV e la fertilità.

**Basandosi sulle conoscenze attuali faremo un programma personalizzato di controlli e misure per aiutarla ad eliminare e a non acquisire nuovamente l'HPV.**

### **Bibliografia.**

100 domande sull'HPV versione 2018, <https://www.osservatorionazionale screening.it/content/le-100-domande-sullhpy>

[www.gisci.it](http://www.gisci.it)

Sito di Epicentro. [www.epicentro.iss.it/focus/hpv/aggiornamenti.asp](http://www.epicentro.iss.it/focus/hpv/aggiornamenti.asp)

Sito del Ministero della salute. [http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1\\_5.jsp?lingua=italiano&id=14&area=Malattie\\_sessualmente\\_trasmissibili](http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=14&area=Malattie_sessualmente_trasmissibili)

Olsen AO, Dillner J, Skrandal A, Magnus P. Combined effect of smoking and human papillomavirus type 16 infection in cervical carcinogenesis. *Epidemiology*. 1998;9(3):346

Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Berkhof J, Westenend PJ, Meijer CJ Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer*. 2003;107(5):811

Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, van den Brule AJ, Snijders PJ, Starink TM, Berkhof J, Meijer CJ Condom use promotes regression of human papillomavirus-associated penile lesions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer*. 2003;107(5):804

Guo T, Goldenberg D, Fakhry C. AHNS series: Do you know your guidelines? Management of head and neck cancer in the era of human papillomavirus: Educating our patients on human papillomavirus. *Head Neck*. 2017 May;39(5):833-83