



I 15 punti delle patologie HPV correlate

1.	L'epidemiologia.....	2
2.	Le vie di trasmissione.....	2
3.	La classificazione degli HPV.....	2
4.	La clinica delle infezioni da HPV.....	2
5.	Le infezioni persistenti.....	2
6.	I tumori del collo dell'utero.....	3
7.	I tumori della vulva e della vagina.....	3
8.	I tumori del pene.....	3
9.	I tumori dell'ano.....	4
10.	I tumori della testa-collo.....	4
11.	Le patologie HPV correlate non tumorali.....	4
12.	La papillomatosi respiratoria ricorrente.....	5
13.	Diagnosi delle infezioni HPV correlate.....	5
14.	Trattamento delle patologie HPV correlate.....	6
15.	La prevenzione delle patologie HPV correlate.....	6

1. L'epidemiologia

L'HPV è una fonte significativa di morbilità nel Mondo. Attualmente negli Stati Uniti rappresenta l'infezione a trasmissione sessuale più frequente, con circa 6,2 milioni di nuovi casi l'anno. Nonostante la maggior parte delle infezioni si autolimitino, la persistenza dell'infezione genitale da HPV è causa necessaria ma non sufficiente del 100% dei tumori del collo dell'utero, del 90% dei tumori dell'ano, del 40% dei tumori della vagina, della vulva e del pene, del 12% dei tumori dell'orofaringe e del 3% dei tumori del cavo orale.

2. Le vie di trasmissione

L'infezione da HPV viene contratta attraverso il contatto tra cute e/o mucose, e la via di trasmissione è prevalentemente di tipo sessuale. I Centers for Disease Control (CDC) americani hanno stimato che circa metà degli individui sessualmente attivi contraggono un'infezione da HPV nel corso della loro vita, e circa l'80% delle donne lo contrae prima dei 50 anni di età. Negli Stati Uniti si stima che circa il 10% della popolazione abbia un'infezione attiva da HPV, il 4% un'infezione che è causa di anomalie citologiche e un ulteriore 1% ha un'infezione causa di condilomi genitali. Esiste inoltre una via di trasmissione non sessuale, rappresentata dalla trasmissione verticale materno-fetale al momento del parto, e responsabile della condilomatosi respiratoria neonatale.

3. La classificazione degli HPV

I differenti genotipi sono stati classificati in base alla loro associazione epidemiologica con il tumore del collo dell'utero in genotipi a basso, medio ed alto rischio oncogeno. Gli HPV ad alto rischio agiscono come agenti oncogeni diretti nello sviluppo del tumore ed includono i sierotipi HPV 16, 18, 31, 33, 35,39, 45, 51, 52, 56, 69, 73, 82. Essi si riscontrano nel 99% dei tumori del collo dell'utero, e nel 70% dei casi i genotipi coinvolti sono HPV 16 e HPV 18.

4. La clinica delle infezioni da HPV

La maggior parte delle infezioni da HPV sono transitorie e del tutto asintomatiche. Il 70% delle infezioni vengono eliminate entro 1 anno, e approssimativamente il 90% entro 2 anni. La durata media dell'infezione primaria è di circa 8 mesi.

5. Le infezioni persistenti

L'infezione persistente degli HPV ad alto rischio è la condizione necessaria per la progressione in senso neoplastico delle lesioni precancerose. Il rischio di infezione

persistente è innanzitutto associato al genotipo virale, e in particolar modo all'HPV 16. Studi epidemiologici dimostrano che esistono diversi cofattori associati allo sviluppo delle forme tumorali, in particolare il fumo di sigaretta, l'elevata parità, l'età, la presenza di altre infezioni sessualmente trasmesse, una condizione di immunodeficienza, l'utilizzo di contraccettivi orali ed il mancato utilizzo di contraccettivi di barriera.

6. I tumori del collo dell'utero

L'HPV 16 e 18 sono approssimativamente causa del 68% delle neoplasie spinocellulari e dell'85% degli adenocarcinomi. Spesso asintomatica, l'infezione cervicale da HPV può determinare modificazioni istologiche pretumorali classificate come neoplasia intraepiteliale (CIN) di grado 1, 2 o 3, sulla base dell'aumento del grado di atipia cellulare dell'epitelio cervicale. La spontanea regressione delle lesioni precancerose in assenza di trattamento varia in base al grado della lesione intraepiteliale. Il CIN1 generalmente regredisce spontaneamente nel 60% dei casi e raramente mostra una progressione verso il cancro invasivo (1% dei casi); una più bassa percentuale delle lesioni CIN 2 e CIN3 regrediscono spontaneamente (30-40%) ed una più alta percentuale progredisce verso il cancro qualora non trattata (>12%).

7. I tumori della vulva e della vagina

La storia naturale del tumore della vulva non è completamente conosciuta e non esistono metodiche di screening per la diagnosi precoce, ma l'HPV è presente in circa la metà dei carcinomi della vulva. Le lesioni cancerose della vulva HPV correlate si riscontrano nelle donne più giovani e potrebbero essere precedute dalla comparsa delle lesioni pretumorali intraepiteliali (VIN). Uno studio recente ha confermato che la presenza dell'HPV di tipo 16 e 18 può essere documentata nel 76% dei casi di VIN e nel 42% dei casi di carcinoma della vulva. La maggior parte delle lesioni intraepiteliali di alto grado e di tumori invasivi della vagina risultano positive per l'infezione da HPV, in particolare per il genotipo HPV 16.

8. I tumori del pene

L'HPV è stato riscontrato nel 79.8% dei tumori del pene, e il 69.1% di questi sono risultati essere HPV16 positivi. L'alta percentuale di HPV DNA in questi tumori dimostra una forte correlazione tra l'infezione da HPV e lo sviluppo di tumori del pene, indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio (fumo di sigaretta, fimosi).

9. I tumori dell'ano

La presenza dell'infezione da HPV si può riscontrare in circa il 90% dei casi di carcinoma squamoso dell'ano. La lesione anale intraepiteliale può essere considerata come precursore del cancro nonostante la storia naturale di queste lesioni sia al momento meno conosciuta rispetto all'andamento delle lesioni CIN. In particolare nella popolazione Europea, Asiatica e degli Stati Uniti, si è dimostrato la presenza di DNA virale HPV nell'80-100% dei campioni di biopsie di carcinomi dell'ano, in particolare il genotipo 16 si riscontra nell'80%, mentre l'HPV18 in circa il 10% dei casi. Questi dati suggeriscono che l'infezione HPV correlata può essere considerata come l'evento iniziale della trasformazione in senso preneoplastico dell'epitelio. Tuttavia la sola presenza dell'infezione sostenuta dagli HPV di tipo 16 e 18 non è sufficiente ad indurre la progressione in senso neoplastico. Nei soggetti immunocompetenti l'infezione da HPV è transitoria. Molti studi sono attualmente volti alla comprensione dei meccanismi che potrebbero essere alla base dei meccanismi di integrazione del DNA virale nei casi di cancro dell'ano partendo proprio dall'osservazione dell'evoluzione delle lesioni precancerose del collo dell'utero.

10. I tumori della testa-collo

I maggiori fattori di rischio riconosciuti per i tumori della testa e del collo sono il fumo di tabacco e l'alcool. Tuttavia circa il 20% di questi tumori si manifesta in assenza dei riconosciuti fattori di rischio. Esiste una significativa evidenza epidemiologica e sperimentale di una correlazione con l'infezione da HPV. Un'importante studio multicentrico condotto dall'International Agency for Research into Cancer (IARC) su 1,670 pazienti, ha messo in evidenza una possibile correlazione tra infezione da HPV e tumori dell'orofaringe e probabilmente della cavità orale. Circa il 25% dei tumori orofaringei risulta infatti HPV positivo con percentuali significativamente più alte nei casi di tumore delle tonsille (51%). Complessivamente, la positività per HPV varia dal 20 al 75% a seconda dei differenti studi. Nell'84% dei casi l'HPV coinvolto risulta essere il genotipo 16, malgrado la presenza del DNA virale non stabilisca un nesso di causalità.

11. Le patologie HPV correlate non tumorali

Tutti i condilomi genitali sono causati dall'HPV, e circa il 90% sono associati ad un'infezione da HPV 6 ed HPV 11. Si stima che circa 1% degli adolescenti sessualmente attivi negli Stati Uniti sviluppa una condilomatosi genitale. Non tutte le persone infettate con HPV 6 o HPV 11 presentano condilomi, mentre nel 20-30% di infezioni sintomatiche le lesioni regrediscono spontaneamente. Le recidive clinicamente sintomatiche sono frequenti e si manifestano in circa il 30% dei casi.

12. La papillomatosi respiratoria ricorrente

L'infezione da HPV a basso rischio, principalmente HPV 6 e 11, può raramente provocare la papillomatosi respiratoria ricorrente, caratterizzata dalla comparsa ripetuta di papillomi a livello delle vie aeree superiori. Sulla base dell'età d'insorgenza, la papillomatosi respiratoria ricorrente viene distinta in infantile e dell'adulto. La forma infantile viene trasmessa in maniera verticale durante il passaggio del feto nel canale del parto, ha un'incidenza compresa tra 0.12 e 2.1 casi/100,000 bambini/anno, il decorso clinico è variabile ma associato ad una certa morbilità, essendo causa di una media di 13 interventi chirurgici nel corso della vita per rimuovere i papillomi e mantenere pervie le vie respiratorie.

13. Diagnosi delle infezioni HPV correlate

L'infezione da HPV è generalmente asintomatica ed associata ad alterazioni cellulari che inizialmente possono essere identificate solo a livello microscopico. La persistenza dell'infezione per più di 12 mesi è associata ad un aumentato rischio di cancro. Nel caso della cervice uterina, la valutazione citologica mediante pap test permette di distinguere tra lesioni a basso grado (L-SIL) e lesioni ad alto grado (H-SIL) a seconda del grado di anomalia delle cellule. La valutazione istologica attraverso biopsia classifica le lesioni come neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN), vulvare (VIN), vaginale (VAIN), anale (AIN), del pene (PEIN), classificandola secondo gradi I, II e III a seconda della proporzione di epitelio coinvolto e del grado di atipia cellulare.

L'HPV non può essere coltivato e la sua identificazione è possibile solo mediante tecniche di biologia molecolare di ricerca del DNA virale. Esistono diversi test molecolari di identificazione dell'HPV, con sensibilità e specificità differenti. L'unico test approvato dall'FDA americana per l'utilizzo clinico è il Digene Hybrid Capture® 2 (HC2), che utilizza un'ibridazione in soluzione e permette di identificare 13 HPV ad alto rischio (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, and 68) e 5 HPV a basso rischio (HPV 6,11,42,43,44), riferendo i risultati come positivi o negativi, e non in modo quantitativo né tipo-specifico. HC2 è stato approvato nel triage di valutazione delle donne con ASC-US al pap test, e in combinazione con il pap test per lo screening del carcinoma del collo dell'utero nelle donne con più di 30 anni di età. Il test non è clinicamente indicato né approvato per gli uomini.

Per avere informazioni qualitative sul genotipo specifico coinvolto e quantitative sulla carica virale, è possibile utilizzare una metodica di amplificazione genica mediante PCR (Polymerase Chain Reaction), che permette l'assegnazione del genotipo, mentre l'aggiunta di una PCR quantitativa Real Time permette di quantificare la carica virale.

14. Trattamento delle patologie HPV correlate

In linea di principio, non si trattano le infezioni da HPV ma le lesioni indotte da HPV. Le opzioni terapeutiche per i condilomi genitali e le lesioni precancerose cervicali, vaginali e vulvari, includono differenti trattamenti locali di rimozione della lesione (crioterapia, elettrocauterizzazione, laser, escissione chirurgica). I condilomi genitali possono essere inoltre trattati con farmaci topici. Sulla base dei pochi dati disponibili, le terapie disponibili per trattare le lesioni HPV indotte riducono ma non eliminano l'infettività.

15. La prevenzione delle patologie HPV correlate

La maggior parte dei tumori del collo dell'utero e delle morti possono essere prevenute attraverso l'identificazione precoce delle lesioni precancerose mediante il pap test (prevenzione secondaria). Non esistono invece ad oggi metodiche di diagnosi precoce delle patologie tumorali HPV correlate degli altri organi. Attualmente sono disponibili 2 vaccini, entrambi allestiti per proteggere contro 2 HPV ad alto rischio, mentre solo uno dei due induce una protezione anche contro 2 HPV a basso rischio (prevenzione primaria). Il vaccino bivalente è denominato Cervarix®, e protegge contro HPV 16 e 18, mentre il vaccino quadrivalente è denominato Gardasil® e protegge contro HPV 16, 18, 6, 11. Entrambi i vaccini sono di tipo ricombinante e vengono somministrati per via intramuscolare in 3 dosi. Sono stati condotti diversi studi clinici controllati di fase II e di fase III randomizzati in doppio cieco per valutare l'efficacia del vaccino (protocolli 005, 007, 013, 015). L'end-point primario di questi studi è stato valutare l'incidenza di lesioni CIN 2, CIN 3/carcinoma in situ o condilomi genitali HPV correlati. Questi studi internazionali hanno arruolato complessivamente 7,897 donne nel braccio vaccino quadrivalente e 7,899 donne nel braccio placebo. L'efficacia complessiva del vaccino quadrivalente è stata del 100% per le lesioni precancerose HPV 16-18 correlate, del 95.2% per le lesioni condilomatose HPV 6 -11 correlate e le lesioni precancerose HPV 16-18 correlate, del 98.9% quando venivano considerati solo i condilomi genitali. Tutti questi studi sono stati condotti su pazienti che avevano completato il programma vaccinale ed erano HPV-naive, senza evidenza cioè di pregressa infezione da HPV 16,18, 6, 11, valutata mediante PCR al momento dell'arruolamento. Nelle donne con precedente esposizione ad HPV l'efficacia del vaccino quadrivalente è risultata ridotta, pari al 25.8% e 31.2%, in quelle con HPV-DNA positivo e presenza o meno rispettivamente di anticorpi anti HPV, mentre è risultata del 100% nelle donne con pregressa infezione (dimostrata dalla presenza di anticorpi specifici) ma non attiva al momento della vaccinazione (HPV-DNA negative). Per quanto concerne la durata della protezione, il follow-up massimo degli studi eseguiti è di 60 mesi, e l'efficacia del vaccino è risultata essere del 95.8%. Attualmente sono in corso studi con una durata prevista di follow-up dopo vaccinazione di 14 anni. La vaccinazione contro HPV determina

un'elevata risposta anticorpale, e nella fascia di età 16-26 anni si è osservata la presenza di anticorpi circolanti contro gli HPV del vaccino nel 99% delle pazienti 1 mese dopo la terza dose. Si stima che la vaccinazione dell'intera coorte di adolescenti di 12 anni comporterebbe una riduzione del rischio di sviluppare un tumore del collo dell'utero nel corso della vita del 20-66%. Per quanto concerne la sicurezza del vaccino, è stata valutata l'incidenza di reazioni avverse sistemiche e locali in 7 studi clinici controllati, per un totale di 11,778 donne che hanno ricevuto il vaccino e 9,686 donne che hanno ricevuto il placebo. Le reazioni locali più comuni sono risultate essere il dolore, il gonfiore e l'eritema in sede di inoculo, di intensità lieve-moderata, osservate rispettivamente nel 2.8%, 2% e 0.9% delle pazienti vaccinate. La febbre superiore a 38°C si è osservata nel 4% delle pazienti, senza differenze significative tra vaccino e placebo. Eventi avversi sistemici gravi (broncospasmo, gastroenterite, cefalea/ipertensione, emorragia vaginale) si sono osservati in meno dello 0.1% di pazienti trattate. Non sono state osservate morti correlate al vaccino. Il vaccino quadrivalente contro l'HPV è stato classificato come categoria B rispetto al possibile effetto teratogeno ed è precauzionalmente controindicato in gravidanza. Le raccomandazioni attuali prevedono di vaccinare le adolescenti di età compresa tra gli 11 e 12 anni, anche se in linea teorica la vaccinazione potrebbe essere effettuata a partire dai 9 anni, e nelle donne tra i 13 e i 26 anni, se non sono ancora venute in contatto con gli HPV verso i quali è diretto il vaccino (valutazione mediante PCR). Le raccomandazioni per lo screening del carcinoma della cervice uterina non cambiano se la donna è stata vaccinata per l'HPV, dal momento che i sierotipi HPV contenuti nel vaccino sono responsabili del 70% dei tumori del collo dell'utero. Per quanto riguarda l'Italia, il Consiglio Superiore di Sanità ha espresso un parere riguardo la vaccinazione per HPV in data 11/1/2007, che prevede la vaccinazione gratuita nelle bambine di 12 anni e invita a considerare il recupero a 18 o 25 anni. Il vaccino può essere somministrato gratuitamente nelle strutture pubbliche alla coorte di popolazione che maggiormente ne può beneficiare (ragazze dodicenni). Al di fuori delle vaccinazioni programmate per coorti, è invece disponibile a pagamento in farmacia previa prescrizione medica, ed è indicato alle donne di età compresa tra i 13 e i 26 anni che non hanno ancora contratto l'infezione.