

I

Il papilloma virus: diagnosi precoce e prevenzione

Francesco Leone

Georgios Papanicolaou è stato un medico greco che ha svolto studi fondamentali nella citologia e nei metodi per la diagnosi precoce del cancro. Il **Pap test** (test di Papanicolaou, dal suo cognome) è un esame di screening che si effettua in donne sane. Lo scopo è individuare precocemente tumori del collo dell'utero o alterazioni che col passare degli anni potrebbero diventare tali.

L'introduzione del Pap test ha contribuito significativamente a ridurre la mortalità per tumore del collo dell'utero (cervice uterina). Il papilloma virus (HPV) è all'origine di numerose malattie sessualmente trasmesse. Sono colpiti organi genitali (maschili e femminili), la bocca, la gola.

Il vero rischio dell'infezione da HPV è legato alla possibile comparsa di tumori dell'area genitale e più raramente anche del cavo orale in caso di contagio attraverso rapporti orogenitali.

HPV si trasmette tramite contatto sessuale, soprattutto durante i rapporti vaginali e anali. Può anche trasmettersi durante i rapporti orali o con semplice contatto tra organi genitali. Il contagio (omo o eterosessuale) si può verificare anche se il partner infetto non ha alcun sintomo.

Harald zur Hausen, virologo, ha identificato e clonato originalmente i ceppi HPV 16 e 18 e per questo nel 2008 gli è stato conferito il premio Nobel per la Medicina. Grazie alle sue ricerche oggi è possibile vaccinar-

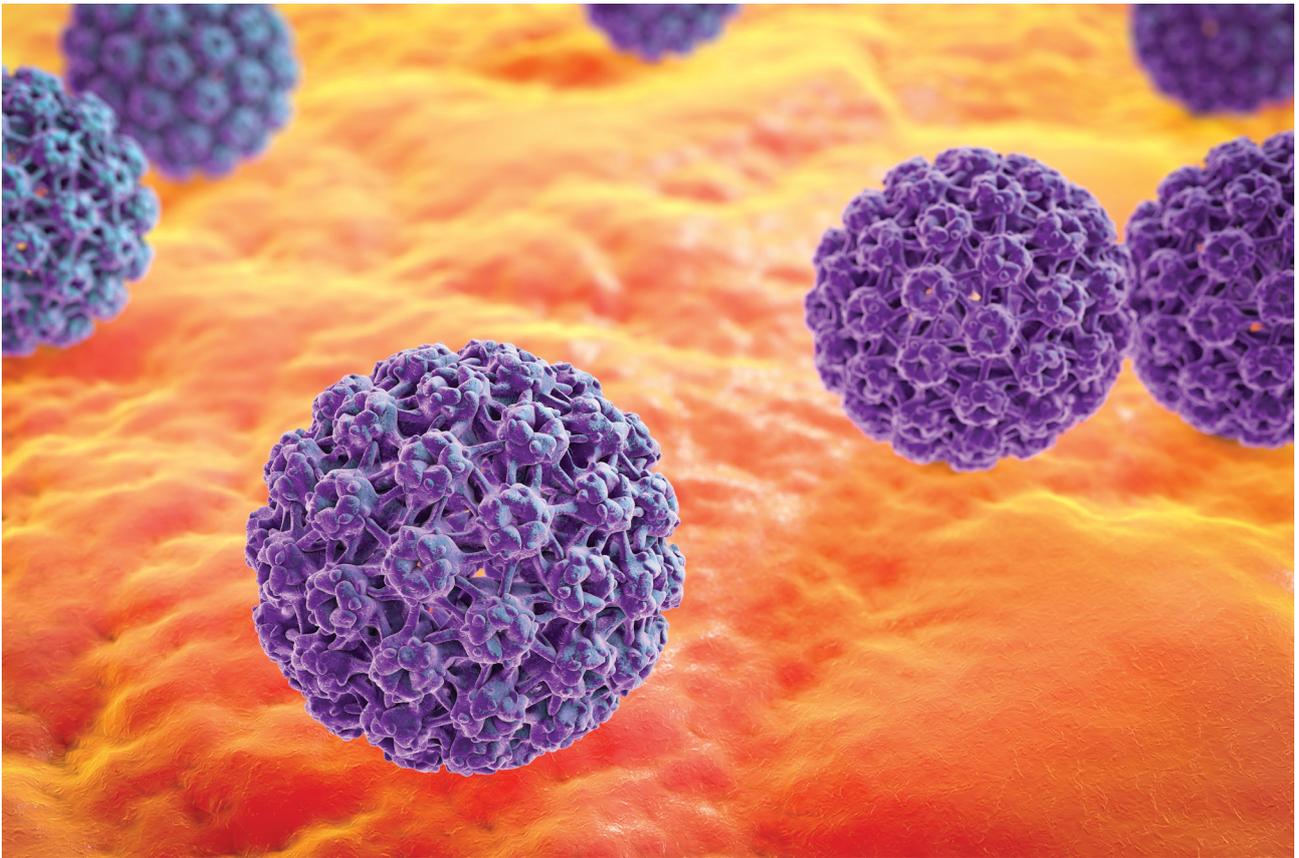
si contro il virus HPV. Oggi esistono precisi programmi vaccinali con lo scopo di prevenire il danno correlato a infezione da HPV.

Indipendentemente dal percorso e perfezionamento dei programmi vaccinali, restano fondamentali i criteri di screening: il test "storico" di Papanicolaou (Pap test) e il nuovo Thin Prep test. Questi due metodi sono alla base di una diagnosi di infezione e delle caratteristiche morfologiche che possono indicare una adeguata terapia.

Nel Pap-test tradizionale le cellule prelevate vengono strisciate sul vetrino per l'esame microscopico: il preparato risulta però sempre multistrato perché le cellule si aggregano in modo disordinato. Nel Thin Prep, si allestisce un preparato a "strato sottile" che consente, quindi, rispetto al metodo tradizionale, di ottimizzare lo studio del campione.

Questo approccio garantisce una migliore sensibilità per la diagnosi con una riduzione dei casi formulati a "valutazione" incerta. È possibile, inoltre, individuare i vari tipi di lesione.

Presso la BIOS è possibile eseguire, oltre alle indagini ginecologiche classiche, come valutazione clinica, colposcopia ed esami ecografici, il Pap test e il Thin prep test. Inoltre vengono effettuate le ricerche sul genotipo dei virus eventualmente identificati nell'ambito dell'infezione da HPV.



L'infezione da Papilloma virus (HPV) è un'infezione estremamente diffusa nella popolazione mondiale, e la maggior parte delle persone ne è portatore inconsapevole: si trasmette prevalentemente per via sessuale anche se non necessariamente con un rapporto sessuale completo.

Frequentemente l'infezione è transitoria, priva di sintomi evidenti, altre volte si manifesta con l'insorgenza di lesioni benigne della cute e delle mucose. In altri casi, in cui il sistema immunitario non riesce ad eliminare il virus, l'HPV può determinare l'insorgenza di forme tumorali quali il tumore della cervice uterina o in altre sedi genitali (vagina, vulva, pene) o extragenitali (cavità orale, faringe, laringe e ano-retto). In caso d'infezione cronica, la lesione cancerosa si sviluppa generalmente in un arco temporale piuttosto lungo, anche 7 - 15 anni dall'avvenuto contagio.

La patologia rappresentata è strettamente legata al tipo di ceppo virale (genotipo) con cui si viene contagiati. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha recentemente aggiornato le schede informative sui Papilloma virus umani (HPV). Ad oggi sono noti ol-

tre **120 genotipi** di cui 40 sono correlati a patologie del tratto ano-genitale ed oro-faringeo, sia benigne che maligne. I genotipi di HPV si differenziano in basso (LR) e ad alto rischio (HR) di trasformazione neoplastica.

Dei 12 ceppi classificati ad alto rischio, due (HPV 16 e 18) si sono rilevati i principali responsabili dell'evoluzione cancerosa dell'infezione, seguiti da 31, 33, 45, 52 e 58, mentre tra i ceppi a minor rischio di trasformazione neoplastica, i sierotipi 6 ed 11 sono da soli i responsabili di circa l'85 - 90% delle verruche genitali che si presentano sia come lesioni piane (verruche) sia vegetanti (condilomi).

Queste lesioni possono essere asintomatiche anche se spesso danno luogo a manifestazioni cliniche caratterizzate da prurito, a volte anche intenso, senso di fastidio e dolore. Le infezioni sostenute dai genotipi ad alto rischio (HR) inizialmente asintomatiche causano, con il trascorrere del tempo, manifestazioni subcliniche, non sono identificabili ad occhio nudo e sono rilevabili esclusivamente con test di laboratorio (Pap test in fase liquida o Thin prep) che individuano

la presenza di lesioni citologiche caratteristiche e test di biologia molecolare che individuano la presenza del virus ed il genotipo correlato.

La sintomatologia del cancro del collo dell'utero può essere del tutto assente o possono presentarsi dei sintomi talmente lievi da passare inosservati. È soltanto con il passare del tempo e con la crescita della neoformazione che compaiono i classici sintomi che consistono soprattutto in sanguinamento e dolore dopo i rapporti sessuali, perdite vaginali dall'odore a volte sgradevole, dolore e senso di peso in regione pelvica, sanguinamento vaginale al di fuori del periodo mestruale o dopo la menopausa.

Se negli ultimi decenni non è stato osservato un notevole aumento dei casi di carcinomi HPV correlati localizzati in sede genitale, non è così per quelli del cavo orale. A partire dagli anni Ottanta del secolo scorso, questi tumori, considerati sempre a trasmissione sessuale in quanto l'infezione con il virus HPV avviene attraverso il sesso orale, sono in costante aumento. La neoplasia più diffusa del cavo orale è il carcinoma oro-faringeo a cellule squamose correlato sia all'HPV che ad altri due fattori di rischio molto importanti quali il fumo di sigaretta e l'eccesso di alcool, abitudini che aumentano la risposta infiammatoria del cavo orale.

L'abitudine poi di praticare sesso orale, soprattutto con partner diversi è considerato un importante e ulteriore fattore di rischio. Infatti, dall'analisi dei dati tratti dai campioni femminili è emerso che le donne che non avevano mai praticato sesso orale o l'avevano praticato con una o pochissime persone nel corso della loro vita, registravano una incidenza minore di infezioni del cavo orale HPV correlate rispetto a coloro che avevano avuto esposizioni multiple.

Negli uomini che praticano sesso orale si riscontra una maggiore incidenza dei tumori HPV correlati rispetto alle donne ma questo dato è in linea con l'epidemiologia dei tumori del cavo orale che negli uomini si diagnosticano più frequentemente che nelle donne (rapporto 6 ad 1) soprattutto nella fascia d'età tra i 50 ed i 70 anni.

Le dinamiche che sono alla base della trasmissione del virus tra i soggetti eterosessuali sono a tutt'oggi argomento di studio e di ricerca anche se abbiamo maggiori informazioni sulla diffusione del virus nella

popolazione femminile rispetto a quella maschile. Gli studi sulla popolazione maschile fino ad ora condotti sono limitati e molto spesso non distinguono i maschi affetti da infezioni clinicamente rilevabili dai maschi asintomatici partner di donne HPV positive. Nelle donne la prevalenza dell'HPV varia con l'età ed è più elevata nelle donne giovani e sessualmente attive, anche se si osserva un secondo picco di prevalenza nelle donne in prossimità della menopausa e negli anni successivi.

Nella storia evolutiva dell'infezione da HPV il sistema immunitario del soggetto ha un ruolo di fondamentale importanza. La maggior parte delle infezioni è transitoria: in una percentuale che varia dal 70 al 90 % il virus viene eliminato dal sistema immunitario prima di sviluppare il suo effetto patogeno e a distanza di 18 - 24 mesi dalla prima diagnosi d'infezione circa l'80% delle donne si negativizza.

La probabilità che il virus persista ed evolva è strettamente legata al genotipo ed è molto più elevata per i genotipi ad alto rischio, soprattutto il 16 ed il 18, ma è correlata anche ad altri fattori di rischio quali l'elevato numero di partner sessuali, il prolungato uso di contraccettivi, la coinfezione con altri patogeni sessualmente trasmessi e con il fumo di sigaretta.

La libertà sessuale e la precocità dei rapporti sessuali tra i giovani sono fattori che hanno notevolmente contribuito alla diffusione di questo virus. In Italia, nell'ultimo decennio la percentuale di soggetti che a 15 anni dichiara di aver già avuto rapporti sessuali completi è salita dal 20 al 51% tra gli adolescenti di sesso femminile e dal 28 al 57% tra quelli di sesso maschile. Non dobbiamo dimenticare che il virus si trasmette e si diffonde anche soltanto per contatto sessuale, pertanto anche questo può essere considerato un ulteriore fattore di rischio, ed è alta la percentuale di adolescenti che dichiarano già a 12 anni di aver avuto le prime esperienze sessuali.

In considerazione di quanto fino ad ora esposto e in assenza di una terapia farmacologica mirata risulta di fondamentale importanza la prevenzione. Nel nostro Paese la prevenzione secondaria nelle donne è strutturata in programmi di screening organizzati soltanto per il cancro della cervice uterina attraverso l'esecuzione del Pap test tradizionale e soltanto recentemente attraverso il Pap test in fase liquida (Thin

prep). L'esame citologico in fase liquida offre notevoli vantaggi rispetto al tradizionale Pap test in quanto le cellule prelevate si dispongono in "strato sottile", non aggregandosi né sovrapponendosi come avviene nel tradizionale Pap test. Questo fattore migliora sensibilmente la qualità e la rappresentatività del campione riducendo di circa il 90% i campioni non soddisfacenti e quindi "dubbi" che spesso allarmano inutilmente la paziente.

A questo test è poi possibile associare, con il vantaggio per la paziente di eseguire un unico prelievo, la ricerca con test eseguiti in biologia molecolare, del genoma dell'HPV o di altri micorganismi a trasmissione sessuale come *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*.

In alcune regioni italiane come la Toscana il Pap test è stato sostituito nei programmi di screening preventivo direttamente con la ricerca dell'HPV. D'altro canto la diagnosi d'infezione da HPV si è molto affinata con l'introduzione tra gli esami di routine dei test in biologia molecolare che permettono con estrema precisione ed in tempi rapidi di rilevare la presenza di genotipi a basso o ad alto rischio oncogeno.

La diagnosi precoce facilita il monitoraggio dell'infezione e ne riduce la mortalità. In Italia ogni anno si verificano circa 3500 nuovi casi di carcinoma della cervice uterina e 1500 decessi.

Nell'uomo non sono stati ancora programmati screening di popolazione. È però stata dimostrata un'importante associazione tra l'uso continuato del preservativo e una più bassa prevalenza dell'infezione da HPV, anche se occorre puntualizzare che, a differenza delle altre malattie sessualmente trasmissibili, l'uso del preservativo non elimina completamente la possibilità di infettarsi vista la modalità di contagio anche per contatto diretto. Infatti, la trasmissibilità di questo virus è stata dimostrata con modalità indirette quali il contatto cute-cute, per auto ed eteroinoculo anche mediante le mani, attraverso l'utilizzo di biancheria e oggetti personali.

La vaccinazione assume quindi un ruolo di primaria importanza, seguita dallo screening per l'HPV in tutte le donne sessualmente attive così come nei maschi. Le strategie vaccinali perseguite fino ad ora non sono univoche ma sono diverse a seconda delle aree

geografiche. Negli Stati Uniti, dal 2006 raccomandano la vaccinazione contro l'HPV alle bambine che sono nella fascia d'età tra 9 e 12 anni ed anche fino ai 26 anni; dal 2011 raccomandano di vaccinare anche gli adolescenti di sesso maschile che sono nella fascia d'età tra 11 e 12 anni e fino a 21anni.

In Canada e in Australia la vaccinazione è raccomandata per entrambi i sessi. In Europa, in quasi tutti gli Stati, viene raccomandata la vaccinazione nel sesso femminile e soltanto l'Austria e Liechtenstein raccomandano la vaccinazione alla popolazione maschile. In Italia, dal dicembre 2007 è raccomandato e gratuito il vaccino per l'HPV alle ragazze nel corso del dodicesimo anno d'età.

Questa soglia d'età è stata presa in considerazione per diversi motivi di cui i principali sono:

- garantire la massima efficacia della vaccinazione rivolgendosi a ragazze che presumibilmente non hanno ancora avuto esperienze sessuali;
- sfruttare la migliore risposta immunitaria del vaccino;
- rivolgersi a ragazze che frequentano la scuola dell'obbligo facilitando la comunicazione con le famiglie e la diffusione delle conoscenze.

In Italia, nel 2015 le Regioni Liguria, Puglia, Sicilia, Friuli Venezia Giulia, Molise e Veneto hanno esteso l'offerta vaccinale gratuita anche agli adolescenti di sesso maschile nel dodicesimo anno di vita. I vantaggi dell'estensione della vaccinazione contro questo virus ai maschi è il contributo che tale iniziativa fornisce alla cosiddetta **immunità di gregge**, ovvero alla diminuzione della circolazione del virus che andrebbe a ridurre l'incidenza dell'infezione anche nelle donne sessualmente attive e non vaccinate.

La vaccinazione previene la comparsa delle lesioni ano-genitali e oro-faringee HPV correlate nella popolazione maschile sia omosessuale, che non gode dell'immunità indiretta conferita dalle campagne di vaccinazione rivolte alle donne, sia eterosessuale.

Si calcola che circa il 30% di tutti i casi di carcinoma HPV correlati si verifichino negli uomini. Negli uomini poi, a differenza delle donne in cui si osservano due picchi di prevalenza (intorno i 25 anni e poi

dopo i 45 con una diminuzione nel periodo intermedio), questa è elevata in tutte le fasce d'età. Nella popolazione maschile, il maggior beneficio individuale, sarebbe appannaggio soprattutto degli omosessuali, più esposti rispetto la popolazione generale maschile a sviluppare il carcinoma anale HPV correlato.

Il vaccino ad oggi consigliato è il Gardasil 9 che protegge verso i principali genotipi di HPV (6,11,16,18,31,33,45,52,58) che viene somministrato per iniezione intramuscolare nel muscolo deltoide:

si eseguono tre somministrazioni di cui la prima al tempo 0, la seconda dopo 2 mesi dalla prima e la terza dopo 6 mesi dalla prima. Gli effetti del vaccino sulla riduzione delle infezioni e della mortalità per carcinoma HPV correlato potranno essere apprezzati soltanto tra diversi decenni.

Nell'attesa ad oggi l'unica arma di cui disponiamo è la prevenzione e la diagnosi precoce delle infezioni con i test di laboratorio.

