

➔ PAPILLOMA VIRUS UMANO

SCHEDA INFORMATIVA

Che cosa è il papilloma virus?

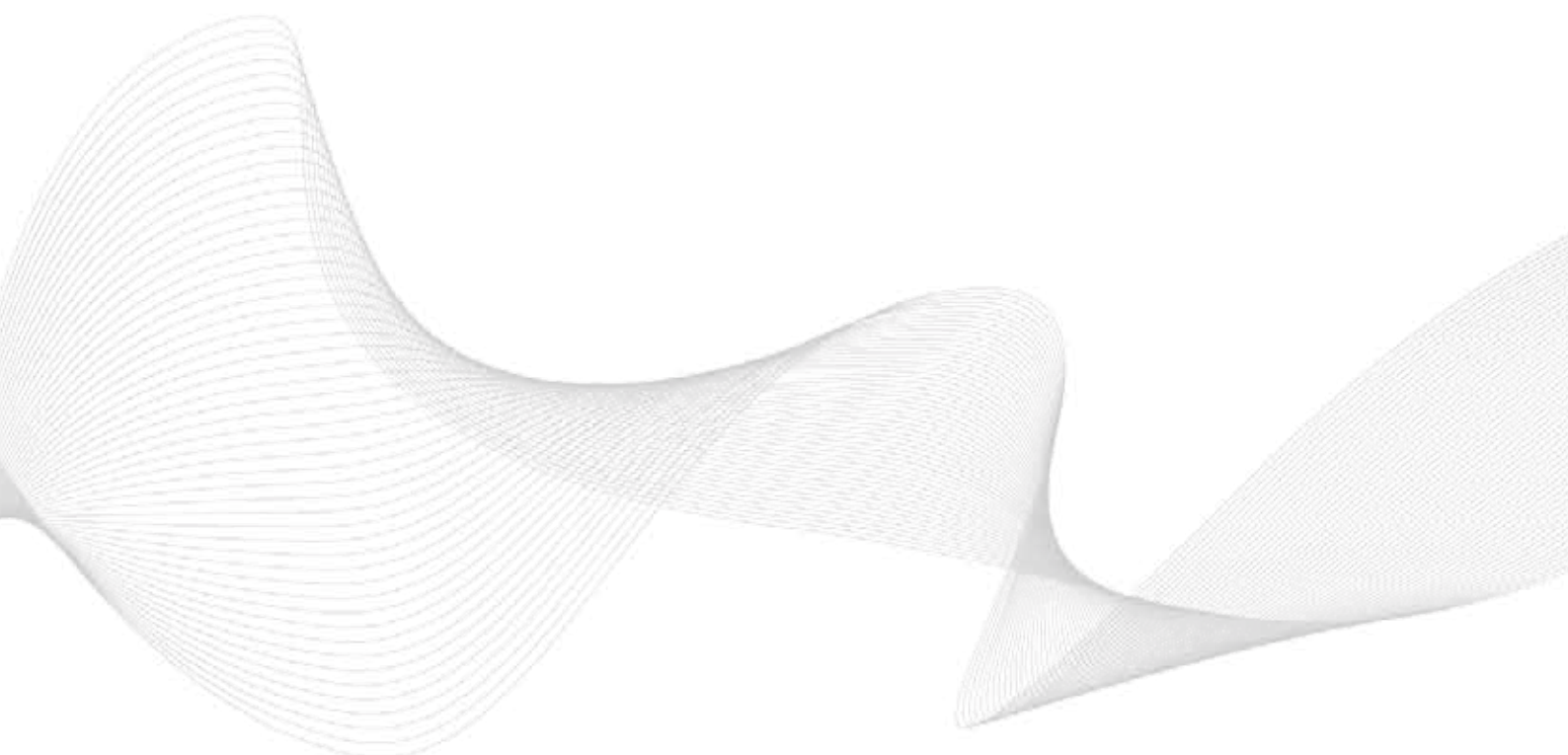




*Questa scheda informativa è stata scritta dal Professore Associato
Murat Gultekin (Turchia) e da Icó Tóth (Ungheria)
con la collaborazione della Prof. Karina Dahl Steffensen (Danimarca).*

*ENGAGE ringrazia gli autori, i collaboratori e i membri del Consiglio Direttivo
di ENGAGE per il loro lavoro e la loro continua disponibilità.*

Traduzione italiana a cura di Acto-Alleanza contro il Tumore Ovarico.



Introduzione

Il Papilloma Virus Umano (HPV) è un argomento di grande interesse per la comunità medico scientifica. La disponibilità di un vaccino contro l'HPV permette di proteggere dall'infezione sia le donne che gli uomini.

Harald Zur Hausen ha vinto un premio Nobel grazie agli studi che hanno dimostrato la relazione tra HPV e cancro della cervice.

Lo HPV (Papilloma Virus Umano) viene perlopiù indicato come causa del cancro della cervice uterina (o del collo dell'utero). Purtroppo questo virus causa anche altri tipi di tumori e lesioni.

Per saperne di più sullo HPV è necessario approfondirne la conoscenza. Le armi per difendersi dal virus HPV esistono ma, purtroppo, non tutti le sanno usare e, ancor peggio, non tutti le utilizzano.

**SE ABBIAMO LE ARMI
PER PREVENIRE ALCUNI TIPI DI CANCRO
DOBBIAMO UTILIZZARLE !**

HPV significa Papilloma Virus Umano

➔ L'HPV è

- La più comune infezione sessualmente trasmissibile (IST).
- Un virus diverso dall' HIV (AIDS) e dall' HSV (Herpes).
- Un virus così comune che la maggioranza delle persone sessualmente attive si infetta durante la propria vita. Poiché la protezione che si sviluppa dopo la prima infezione è molto limitata una persona può infettarsi ripetutamente.¹
- Un virus che causa diversi problemi, compresi condilomi genitali e tumori.
- Un virus a DNA capace di provocare una mutazione maligna delle cellule epiteliali e indurre tumori della cervice, dell'ano, della vulva, del pene ed anche alcuni tumori della bocca.
- Un virus capace di colpire sia la popolazione femminile che quella maschile.
- Un virus localizzato: l'HPV non entra nel sangue.
- Un virus che si può prevenire con la vaccinazione.
- Un virus complicato: esistono più di 1000 tipi di HPV, almeno 13 dei quali causano il cancro (tipi definiti "ad alto rischio").

HPV basso rischio (LR)	6, 11, 42, 43, 44/55
HPV alto rischio (HR)	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68
HPV non identificato (NA)	

¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=castle+PE+lancet+2007>

Cancro della cervice uterina

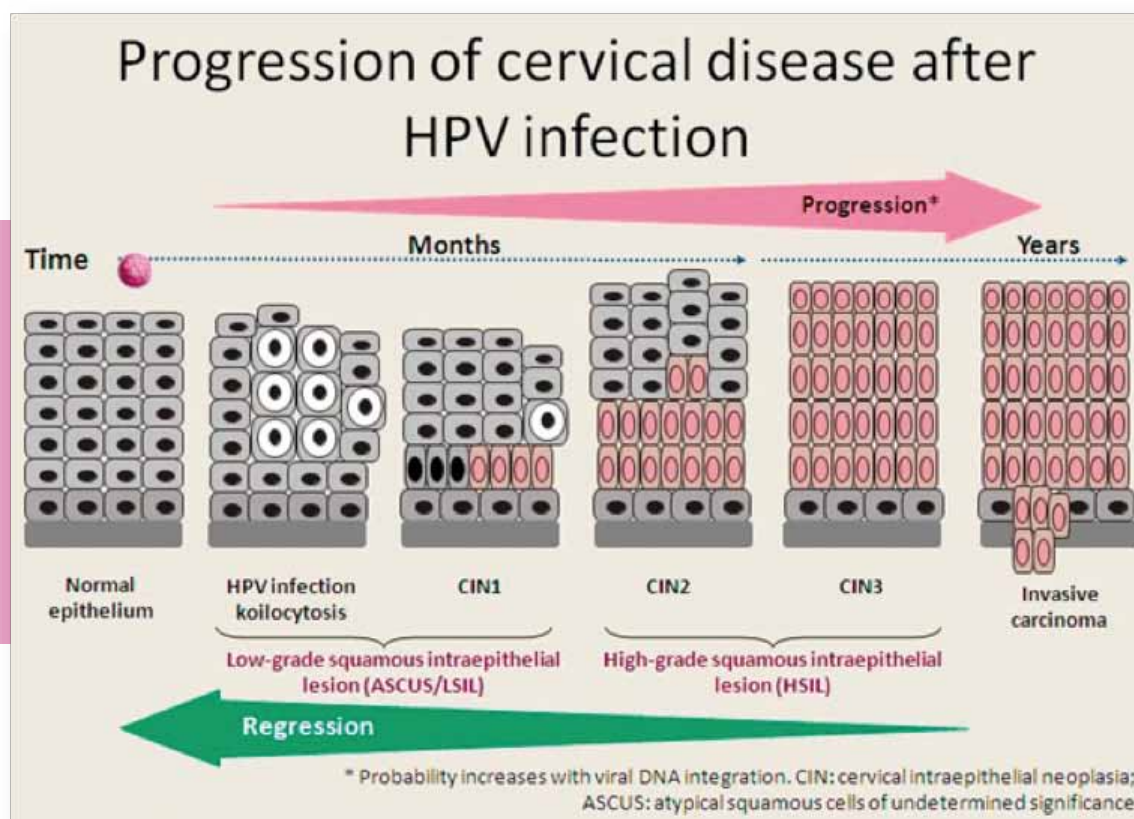
Nelle donne colpite da cancro della cervice uterina, il tipo di virus più frequentemente individuato è l'HPV-16, seguito dall' HPV-18. Insieme sono responsabili del 70% dei casi di tumore della cervice uterina in tutto il mondo.

Più dell'80% degli individui sessualmente attivi nel corso della loro vita vengono infettati da un qualche tipo di HPV. L'alta incidenza e i tassi di prevalenza delle infezioni da HPV vengono riscontrati sia nelle donne che negli uomini subito dopo l'inizio della vita sessuale.

La maggior parte delle infezioni genitali da HPV sono asintomatiche e di solito, se il sistema immunitario è normale, scompaiono spontaneamente nell'arco di 1-2 anni senza lasciare conseguenze.

Prevenire il cancro della cervice uterina è possibile attraverso lo screening perchè l'evoluzione, da normale infezione a cancro, è di solito lenta e a volte impiega decenni.

Un'infezione da HPV alto rischio (HR) non necessariamente si trasforma in lesione cancerosa.



Burd EM. Clin Microbiol Rev 2003; 16:1-17; Solomon D, et al. JAMA 2002; 287; 2114-2119

Segni e sintomi del cancro della cervice uterina

La maggioranza delle infezioni da HPV non causa sintomi o malattia e si risolve spontaneamente. Tuttavia, un'infezione persistente di tipi specifici di HPV (prevalentemente HPV16 e HPV-18) può causare lesioni precancerose. Se non trattate, queste lesioni possono evolvere in tumore della cervice uterina, ma questa trasformazione di solito impiega molti anni.

I sintomi del tumore della cervice uterina di solito compaiono solo quando il cancro ha raggiunto uno stadio avanzato e possono comprendere:

- sanguinamento anomalo, irregolare, intermestruale o dopo un rapporto sessuale
- dolore alla schiena, alla gamba o alla pelvi
- stanchezza, perdita di peso, perdita di appetito
- disturbi vaginali o perdite maleodoranti
- Gonfiore ad una gamba

Che cosa fa l'HPV?

➔ Condilomi genitali

Nel mondo più di 30 milioni di persone sono affette da condilomi genitali.² Prima dell'introduzione dei vaccini HPV, ogni anno circa 340/360 mila persone, donne e uomini, sviluppavano condilomi genitali causati dall'HPV. Negli USA un adulto sessualmente attivo su 100 sviluppa condilomi genitali e in Europa si stima che le persone colpite siano più di 700 mila.³

➔ Tumore della Cervice Uterina

A livello mondiale il cancro della cervice uterina rappresenta ancora un enorme problema di salute pubblica con circa 530 mila nuovi casi/anno e 265 mila decessi/anno.⁴

➔ Tumori della Vulva

Il cancro della vulva è una neoplasia abbastanza rara ed è di due tipi: tipo basaloide/verrucoso e tipo cheratinizzante. Le tipologie basaloidei/verrucose sono di solito riscontrabili nelle donne più giovani e hanno gli stessi fattori di rischio del cancro della cervice uterina e delle infezioni della cervice da HPV. I tipi di cancro cheratinizzante hanno una percentuale bassa di infezioni da HPV, si riscontrano nelle donne più adulte e di solito sono associati a una malattia della pelle denominata "lichen sclerosus et atrophicus" e agli stessi fattori predisponenti.

➔ Tumori anali

L'HPV a DNA si trova nel 90% dei casi di tumore dell'ano con una prevalenza del tipo HPV16. Il cancro anale è più comune negli uomini e nelle donne affetti da HIV e nella popolazione omosessuale maschile.

² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23199955>

³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5387299/figure/Fig1/>

⁴ Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015;136:E359–86.

➔ Tumori testa collo – Tumori orofaringei

In generale, il cancro testa-collo è il sesto tumore più comune a livello globale con 650 mila nuove diagnosi/anno e 350 mila decessi/anno. Cancro testa-collo è una definizione ampia che comprende neoplasie epiteliali che insorgono nella cavità orale. La maggior parte sono carcinomi a cellule squamose e i più importanti fattori di rischio sono il tabacco e l'alcool.

Il virus HPV orale viene trasmesso alla bocca attraverso il sesso orale o anche in altri modi. Molte persone sono esposte al virus HPV orale: si stima che si tratti del 10% degli uomini e del 3,6% delle donne. La maggior parte elimina il virus HPV entro uno o due anni, ma l'infezione da HPV rimane attiva in alcune persone e può scatenare la formazione di un tumore.

L'HPV può infettare la bocca e la gola e provocare tumori dell'orofaringe (sul retro della gola compresa la base della gola e le tonsille). Si parla quindi di cancro orofaringeo. Si stima che l'HPV sia responsabile del 70% dei tumori orofaringei.⁵

➔ Tumori del pene

Il cancro a cellule squamose del pene è raro e rappresenta circa lo 0,5% dei tumori maschili; colpisce soprattutto uomini dai 50 anni in su. L'incidenza varia a seconda della regione geografica e in molte zone il cancro del pene rappresenta il 10% delle neoplasie negli uomini, specialmente in Africa, Asia e in alcuni paesi del Sud America, con un tasso di incidenza standardizzato per età attorno al 4.3-4.4/100. Un'infezione persistente da alcuni tipi di HPV ad alto rischio è associata a una sottopopolazione di uomini con cancro del pene. A livello globale, si ritiene che l'HPV contribuisca al 40-50% dei tumori del pene, dove l'HPV16 è il tipo di virus più frequente. Altri fattori di rischio comprendono il fumo di sigaretta, l'assenza di circoncisione e una scarsa igiene.

Come si trasmette l'HPV

Molte persone contraggono l'infezione nel corso della loro vita. La maggior parte delle infezioni scompare spontaneamente e senza lasciare conseguenze. Tuttavia è molto comune una re-infezione con lo stesso tipo di virus che richiede un monitoraggio a lungo termine dei pazienti una volta che ne è stata provata la positività.⁶ Purtroppo, migliaia di donne e di uomini sviluppano il cancro e altre malattie a causa dell'HPV.⁷

Tutti possono contrarre l'HPV tramite rapporti sessuali vaginali, anali od orali con un portatore del virus. Questa è la via più comune di diffusione ed è importante ricordare che tutti gli individui sessualmente attivi possono infettarsi con l'HPV anche se hanno avuto rapporti sessuali esclusivamente con una sola e con la stessa persona. Inoltre, il contatto genitale è sufficiente a trasmettere il virus, anche senza un rapporto sessuale: pertanto l'uso del profilattico non elimina il rischio di infezione.

Tuttavia sono stati riferiti casi di trasmissioni dell'HPV per via non sessuale. Per capire meglio l'esatta storia naturale delle infezioni HPV non sessualmente trasmesse è necessario eseguire studi prospettici a lungo termine. L'HPV può essere trasmesso anche se il portatore non ha segni o sintomi dell'infezione. I sintomi si possono manifestare anni dopo aver avuto rapporti sessuali con un partner infetto.⁸

⁵ EH5 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28937544>

⁶ EH1 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28165175>

⁷ Harper DM, DeMars LR. HPV vaccines - a review of the first decade. *Gynecol Oncol* 2017;146:196-204.

⁸ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28165175>

Gli strumenti efficaci per evitare l'HPV

➔ Vaccino HPV

Il vaccino contro l'HPV protegge dai tipi di HPV che provocano più frequentemente il cancro della cervice uterina e i tumori della vulva, della vagina, dell'ano e dell'orofaringe. Inoltre protegge dai tipi di HPV che causano la maggior parte dei condilomi genitali. Il vaccino HPV è molto efficace per prevenire i tipi di HPV contro i quali è mirato, oltre ai più comuni problemi che questi causano.

Fondamentalmente, il vaccino HPV è indicato per prevenire il cancro della cervice uterina ma protegge anche dai tumori collegati e dalle lesioni precancerose causate dal virus.

Attualmente sono disponibili tre vaccini che proteggono sia contro l'HPV16 che l'HPV18, responsabili almeno del 70% dei tumori della cervice uterina. Il vaccino sembra avere anche un effetto di cross-protezione da altri tipi di HPV meno comuni che possono causare il cancro della cervice uterina. Uno dei vaccini protegge anche contro l'HPV 6 e l'HPV11 che causano condilomi ano-vaginali e il vaccino a 9 componenti (detto nonavalente) protegge contro 9 tipi di virus HPV.

CERVARIX	HPV-16, -18 + cross protezione
SILGARD/GARDASIL	HPV-4, -6, -16, -18
GARDASIL9	HPV-6, -11, -16, -18, -31, -33, -45, -52, -58

Tutti i vaccini sono più efficaci se somministrati prima dell'esposizione all'HPV. Tuttavia è preferibile somministrarli a pazienti giovani, già a partire dai 9 anni. Secondo le indicazioni, questi vaccini hanno la massima efficacia se somministrati prima dell'inizio della vita sessuale ma sono efficaci anche nel 70% circa dei pazienti più adulti (in alcuni paesi vengono raccomandati ai pazienti fino ai 55 anni). E' possibile essere vaccinati anche se c'è un'infezione da HPV in corso. In questo caso il vaccino protegge contro le infezioni successive.

I vaccini non possono curare l'infezione da HPV o le malattie collegate come i tumori.

Alcuni studi clinici hanno dimostrato che tutti i vaccini attualmente utilizzati sono sicuri e decisamente efficaci nel prevenire le infezioni da HPV-16 e HPV-18.

I vaccini HPV sono stati approvati dalla Food and Drug Administration negli USA (FDA) e in Europa dalla European Medicines Agency (EMA). Negli USA, il CDC (Centres for Disease Control and Prevention) li ha approvati giudicandoli sicuri ed efficaci. Questi vaccini sono stati testati su migliaia di persone in tutto il mondo e questi studi non hanno evidenziato gravi problemi di sicurezza. Negli studi sono stati rilevati effetti collaterali lievi che comprendevano dolore al momento della somministrazione, febbre, capogiri e nausea. La sicurezza dei vaccini viene continuamente monitorata dalla CDC e dalla FDA. L'ultimo rapporto sulla sicurezza dei medicinali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) riporta che questi vaccini sono estremamente sicuri.⁹

I vaccini contengono singole proteine da tipi diversi di virus HPV che inducono una risposta immunitaria. Per comprendere come un vaccino agisce nell'organismo, bisogna immaginare un armadio. La capsula esterna dell'HPV è l'armadio. L'armadio contiene il DNA infettivo, ma nel vaccino questo armadio è vuoto. Questo armadio vuoto aiuta il sistema immunitario a riconoscere la superficie esterna del virus e gli insegna a proteggere la persona in caso di future esposizioni al virus.

Poiché la vaccinazione previene i tumori genitali nei maschi e nelle femmine, alcuni paesi hanno iniziato a vaccinare anche i ragazzi. Uno dei due vaccini disponibili previene anche i condilomi genitali in entrambe le popolazioni e previene altri tumori HPV correlati nei maschi, come descritto sopra. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda di vaccinare le ragazze tra i 9 e i 13 anni, perché è l'approccio di sanità pubblica più efficace contro il cancro della cervice uterina dal punto di vista costi/benefici.

Gli adolescenti tra i 9 e i 14 anni dovrebbero ricevere la vaccinazione in due dosi con un intervallo dai 6 ai 12 mesi tra la prima e la seconda. Le persone che si sottopongono alla vaccinazione a 15 anni e più dovrebbero riceverne 3 dosi, con la seconda dose somministrata 1 o 2 mesi dopo la prima e la terza dose 6 mesi dopo la prima.

Ci sono molte eccezioni a queste indicazioni circa la somministrazione per età. I medici possono dare tutte le informazioni.

➔ La vaccinazione per i ragazzi

La vaccinazione è importante anche per i ragazzi e i giovani adulti maschi perché:

- protegge la popolazione maschile dai tumori HPV-correlati
- protegge la donna dall'infezione trasmessa dall'uomo (immunità di gregge)

La parità di accesso alla vaccinazione HPV è ancora un argomento discusso; nel frattempo l'incidenza dei tumori maschili causati dall'HPV è in continuo aumento. Inoltre, le malattie HPV correlate negli uomini sono spesso diagnosticate in stadio avanzato.

La maggior parte dei paesi europei ha attivato programmi vaccinali contro l'HPV, solitamente per le ragazze sotto i 14 anni, ma in alcuni paesi la vaccinazione è attivata anche per i ragazzi.

-

⁹ <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255353/WER9219.pdf;jsessionid=71DFCDO>

➔ Il test HPV

Negli ultimi anni, il test HPV è stato utilizzato come screening primario per il cancro della cervice uterina nelle donne sopra i 30 anni.

Soprattutto nelle donne HPV vaccinate, il PAP test ha una sensibilità minore e un minore valore predittivo positivo perché ci sono meno pap-test anomali e meno patologi esperti nelle popolazioni di donne vaccinate.

Rispetto al PAP test, il test HPV è più efficace nel predire la possibilità di sviluppo di lesioni che potrebbero evolvere in tumore, ha un maggiore valore predittivo negativo e, quindi, offre l'opportunità di aumentare l'intervallo di tempo tra uno screening e l'altro. Il test HPV può essere effettuato da un medico o con un kit in autosomministrazione.

➔ Opzioni terapeutiche

Al momento non esistono terapie farmacologiche per trattare le infezioni da HPV resistenti non correlate a modifiche cellulari anomale. Tuttavia, condilomi genitali, tumori benigni del tratto respiratorio, displasie precancerose della cervice uterina e tumori causati dall'infezione da HPV possono essere affrontati con diverse modalità, come la chirurgia.

Quando c'è un'infezione da HPV che non causa alcuna patologia o condilomi genitali, l'opzione è lasciare che il sistema immunitario faccia il suo lavoro e limitarsi a un monitoraggio più frequente.

I metodi comunemente usati per curare la displasia precancerosa della cervice uterina comprendono la crio-chirurgia (congelare i tessuti infettati e modificati dall'HPV); la rimozione elettrochirurgica (detta LEEP – Loop Electrosurgical Excision Procedure); la conizzazione chirurgica (chirurgia effettuata con un bisturi, un laser, o entrambi, per rimuovere un pezzo di tessuto di forma conica dalla cervice e dal canale cervicale); la conizzazione a vaporizzazione laser (utilizzo del laser per distruggere il tessuto della cervice).

Le terapie per altri tumori benigni del tratto respiratorio e displasie precancerose causate dall'HPV (lesioni vaginali, vulvari, del pene o anali) e per i condilomi genitali comprendono prodotti chimici o farmaci per uso locale, rimozione chirurgica, crio-chirurgia, elettrochirurgia e chirurgia laser. Altri approcci terapeutici sono in fase di studio clinico, compreso un trial controllato randomizzato che intende indagare se il trattamento di lesioni precancerose anali riduce il rischio di tumori anali nelle persone colpite da HIV.

Le persone con infezione HPV che sviluppano il cancro di solito vengono trattate come i pazienti i cui tumori non sono causati dal virus HPV, secondo tipo e stadio del tumore. Tuttavia le persone a cui viene diagnosticato un cancro orofaringeo HPV positivo possono essere curate in modo differente dalle persone con cancro orofaringeo HPV negativo. Recenti studi hanno dimostrato che i pazienti con tumore orofaringeo HPV positivo hanno una prognosi migliore e possono essere curati con successo anche con terapie meno invasive. Gli studi sono ancora in corso.

Le terapie anti-cancro includono anche la chirurgia (che può essere invasiva in stadi avanzati), la radioterapia, la chemioterapia e le terapie biologiche e con biosimilari.

Un nuovo approccio per gli stadi avanzati è rappresentato dalla terapia immunologica.

Contatti ENGAGe:

Web: <http://engage.esgo.org/>

Email: engage@esgo.org

Contatti Acto – Alleanza contro il Tumore Ovarico:

Web: www.acto-italia.org/

Email: segreteria@acto-italia.org



