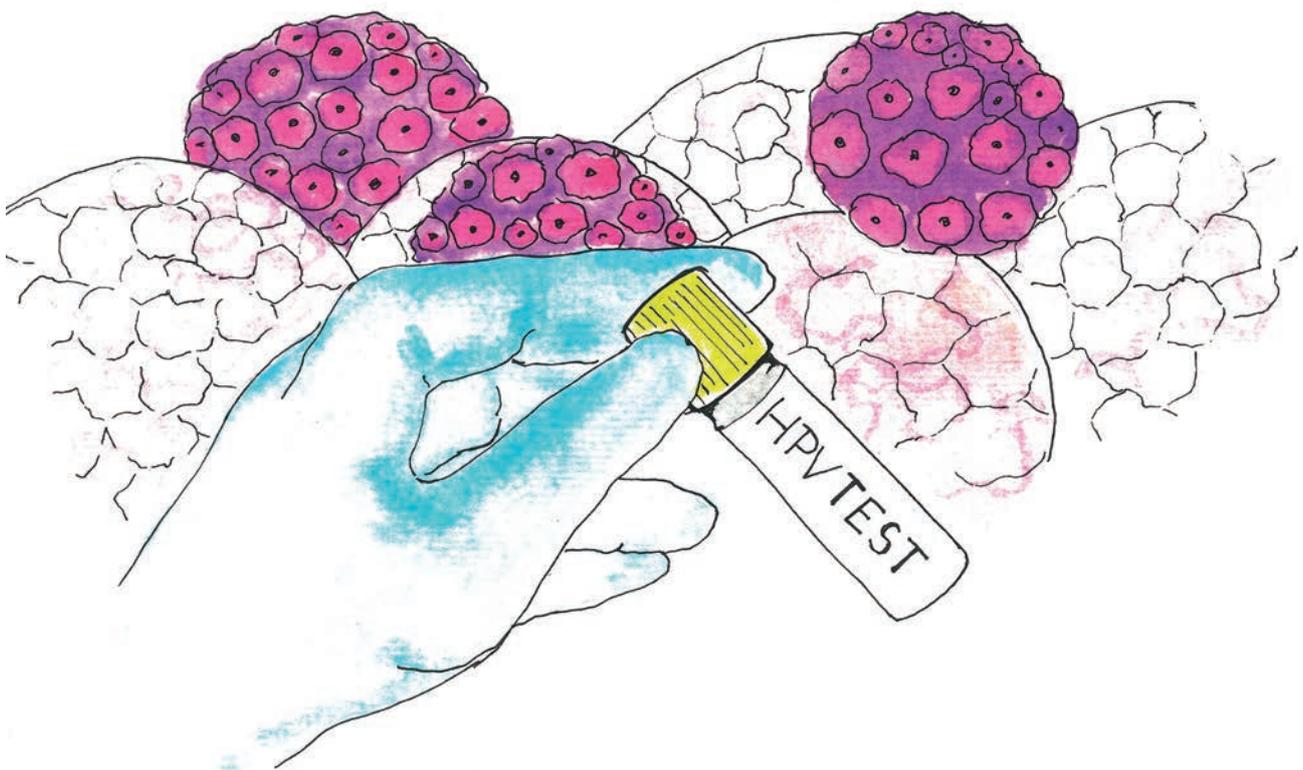


# Tutto ciò che bisogna sapere sui test HPV

La maggior parte dei tumori della cervice si può evitare grazie a screening e vaccinazione!





# Indice

---

Che cosa è l'HPV	4
Il ruolo dell'HPV negli stadi pre-cancerosi e nel tumore della cervice	5
L'importanza del vaccino HPV	7
L'importanza dello screening	7
Tipologie di screening	7
I test HPV	9
I diversi tipi di test HPV	11
Come si raccoglie il campione?	12
I risultati dell'esame citologico (Glossario di Citologia)	13
Bibliografia	14

## Che cosa è l'HPV

Il Papilloma Virus Umano (Human Papilloma Virus), abbreviato in HPV, è il virus che causa la più comune infezione sessualmente trasmessa.

Ne sono stati identificati più di 200 tipi che possono essere suddivisi in virus ad alto o a basso rischio oncogeno.

Quando uno qualunque dei virus ad alto rischio persiste nell'organismo per molto tempo - fino a 15 anni - può causare lesioni pre-cancerose e tumore della cervice.

Il virus HPV si trasmette principalmente, ma non esclusivamente, tramite rapporti sessuali e può colpire maschi e femmine.

Questo implica che il virus HPV è responsabile di un certo numero di tumori genitali, anali e orofaringei.

**L'HPV non è uno stigma, è un rischio!  
HPV non significa automaticamente cancro!  
Il cancro è una evoluzione rara ma pericolosa dell'HPV**

## Il ruolo dell'HPV nello stadio precanceroso e nel tumore della cervice

Saperne di più sull'HPV è una cosa molto importante per tutti. Diagnosticare precocemente l'infezione ci dà la possibilità di prevenire il cancro. Quando ci infettiamo con l'HPV solitamente non ce ne accorgiamo, perché è quasi sempre asintomatico.

Ci sono due tipi di epitelio nella cervice (che è la porta di accesso alla vagina), l'epitelio squamoso e l'epitelio ghiandolare. Il punto in cui questi due tipi di epitelio si incontrano si chiama zona di transizione ed è il punto nel quale si insedia preferibilmente il virus HPV. Lungo la linea di separazione tra i due tipi di epitelio esiste una sorta di "conflitto" che la rende più attaccabile da infiammazioni o microtraumatismi. Il virus sfrutta questa debolezza e vi si insedia.

### Ci sono due tipi di infezione HPV:

- **Infezione Transitoria** – l'infezione virale è temporanea
- **Infezione Trasformativa** – l'infezione virale può causare la formazione del tumore.

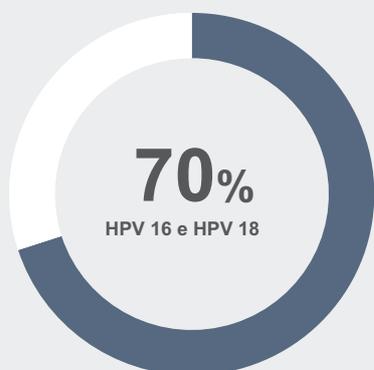
Il sistema immunitario di solito combatte il virus; tuttavia, in alcuni casi non riesce a eliminare l'HPV e nel frattempo l'organismo non mostra segnali che possano allarmare.

Il virus può entrare nell'organismo localmente senza entrare nel sistema circolatorio. Il nostro sistema immunitario, in alcuni casi, può liberarsi dall'infezione, ma la protezione non dura a lungo. Ci si può infettare più volte con lo stesso virus.

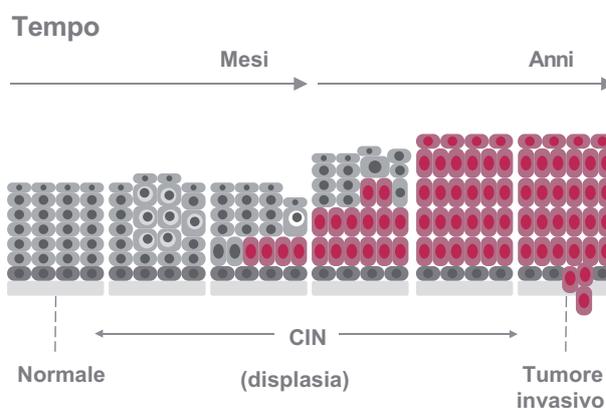
Quando il virus permane nel corpo, ne trasforma le cellule e nel corso degli anni può dare luogo a una condizione pre-cancerosa. Si definisce così quando è già iniziata la proliferazione delle cellule anormali, ma non si tratta ancora di cancro (infezione trasformativa).



Dei più di 150 tipi di Papilloma Virus Umano (HPV), i genotipi 16 e 18 causano circa il 70% dei casi di tumore della cervice



Nel tempo l'infezione da HPV può trasformarsi in neoplasia



I programmi di screening possono rilevare queste lesioni prima che diventino cancro. Con un piccolo intervento chiamato conizzazione (si ritaglia una parte di tessuto a cono, tagliando via anche l'infezione) queste lesioni pre-invasive possono essere risolte in stadio precoce.

Poichè l'infezione non dà sintomi, senza i programmi periodici di screening queste infezioni trasformative non possono essere individuate e possono eventualmente evolvere in cancro.

## Il tumore della cervice si può prevenire con la vaccinazione HPV e lo screening



## L'importanza del vaccino HPV

Il ruolo del vaccino HPV è insegnare al sistema immunitario come prevenire l'infezione primaria prima di essere esposto per la prima volta al virus HPV. Quindi si parla di prevenzione primaria del tumore della cervice.

*Per ulteriori informazioni sul vaccino HPV, è disponibile la brochure ENGAGe dedicata al vaccino HPV.*

## L'importanza dello screening

L'obiettivo dello screening è di individuare il virus o le lesioni pre-invasive in modo che non sia necessario intervenire o, se l'intervento è necessario, si possa limitare il trattamento al minimo indispensabile. Lo screening e il trattamento delle lesioni pre-cancerose sono importanti forme di prevenzione secondaria.

## Tipologie di screening

Perchè si parla di „tipologie“ di screening?

### Perchè ne esistono di tre tipi:

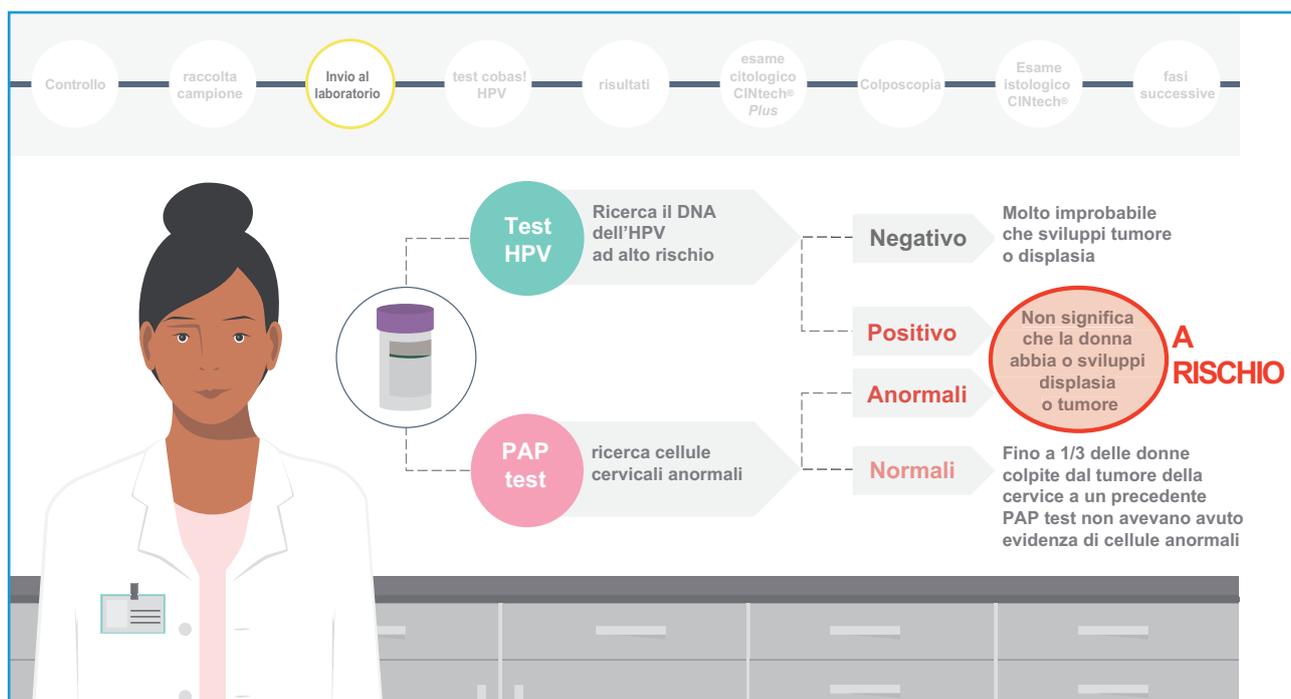
**1.** Esame citologico - PAP test: il suo fine è quello di evidenziare una qualunque lesione nella cervice. Una lesione può essere un'inflammatione, un problema causato da batteri o funghi, o qualcosa di più grave. Si usa una spazzolina per raccogliere cellule dalla cervice che vengono esaminate in laboratorio da un patologo o da un tecnico citologo. Se vengono evidenziate cellule anormali nel Pap test, si esegue la biopsia per conferma. In questa fase non è possibile diagnosticare il tumore.

**2.** Test HPV: rivela se è presente il Papilloma Virus Umano nella cervice. Ci sono diversi tipi di test HPV commercializzati da diverse aziende. Alcuni indicano se c'è un'infezione o no (positivo o no all'HPV ad alto rischio), mentre altri individuano i due più importanti tipi ad alto rischio (HPV 16, 18) e altri possono individuare tutti i tipi di HPV.

Nessuno di questi test può confermare la presenza del cancro.

**3.** Test HPV con auto-prelievo (non ancora molto diffuso in Italia): questo test può essere fatto da ogni donna al proprio domicilio ed inviato direttamente a un laboratorio di analisi. I risultati di questo test vengono inviati direttamente alla paziente che, in caso di positività, contatta il suo ginecologo. In questo ambito, sono in corso molte ricerche e in futuro probabilmente saranno disponibili altri test su urina o su sangue.





Sfortunatamente, molte donne non si sottopongono allo screening e quindi aumenta il loro rischio di non individuare il cancro.

D'altra parte, può accadere che qualcuno si sottoponga a screening regolari, riceva risultati negativi, e tuttavia sviluppi il cancro. Succede raramente ma succede. Ci possono essere varie ragioni: affidabilità, qualità, sensibilità dei test; esecuzione in un determinato momento del ciclo mestruale; spessore della zona di trasformazione; e anche la preparazione di chi raccoglie il campione e analizza i risultati. Queste cause valgono in special modo per i test citologici (PAP test), che hanno bassi tassi di sensibilità nell'individuare il cancro. Invece i test HPV basati sul DNA hanno un tasso inferiore di falso-negativi e possono individuare più casi di cancro con lo screening.

A questo punto è utile spiegare il significato scientifico dei termini sensibilità e specificità.

■ **Specificità**: la specificità di un test diagnostico è la capacità di identificare correttamente i soggetti sani. Se un test ha un'ottima specificità, allora è basso il rischio di falsi positivi, cioè di soggetti che pur presentando valori anomali non sono affetti dalla patologia che si sta cercando.

■ **Sensibilità**: la sensibilità di un test diagnostico è capacità di identificare correttamente i soggetti ammalati. Se un test ha un'ottima sensibilità allora è basso il rischio di falsi negativi. Cioè di soggetti che pur presentando valori normali sono comunque affetti dalla patologia.

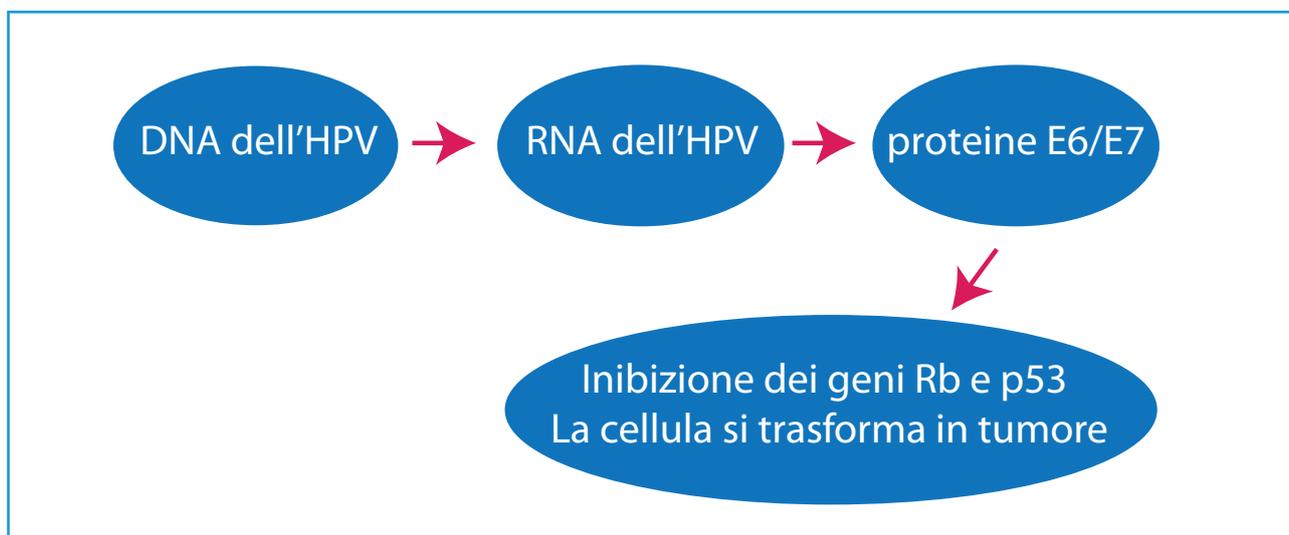
I test possono avere valori variabili di sensibilità e specificità.

Il test citologico o PAP test ha circa il 60-70% di sensibilità. Questo significa che in un test a striscio, pur non individuando il 30-40% dei casi resta comunque una procedura utile.

Il test HPV ha invece una sensibilità di oltre il 90% nell'individuare l'infezione da HPV ad alto rischio oncogeno e la malattia in stadio pre-invasivo. **(1)**

## I test HPV

I test HPV individuano il materiale genetico del virus (DNA o RNA). Quando l'HPV è coinvolto nella trasformazione delle infezioni, all'inizio viene prodotta una grande quantità di DNA dell'HPV, da cui poi proviene l'RNA. In seguito, l'RNA produce le proteine E6-E7, che sono cruciali nello sviluppo del cancro. In poche parole, il virus produce dapprima il DNA, quindi l'RNA e infine le proteine E6 – E7.



Ci sono fondate evidenze che lo screening che usa test HPV che individuano gli acidi nucleici dei tipi oncogeni di HPV sia più efficace dello screening con test citologici, e quindi aiuti a ridurre l'incidenza e la mortalità per questo tipo di tumore. **(2-4)**

Questo non significa che l'approccio citologico (PAP test) non sia utile, ma utilizzare per prima cosa il test HPV è il modo migliore. Se il test HPV dà un risultato positivo, l'esame citologico ha bisogno di ulteriori indagini. Perché, se il test HPV è positivo, non sappiamo se c'è anche una lesione cervicale a rischio – il test potrebbe indicare una semplice infezione da HPV transitoria. Per evitare una visita ginecologica non necessaria, si può usare il PAP test per effettuare il triage delle pazienti che sappiamo già essere positive all'HPV. E' necessario poi procedere all'esame citologico per vedere se è presente una lesione (CIN1, CIN2, CIN3, HSIL, LSIL, ASCUS, AGC-NOS – vedi glossario al termine).

L'età alla quale si raccomanda di iniziare il test HPV varia da Paese a Paese, dai 30 o 35 anni. In alcuni paesi può anche iniziare già a 25 anni. Questo perché le infezioni sono più comuni sotto i 30 anni e di solito sono di tipo transitorio. Dopo i 30, nella maggior parte dei casi, l'infezione è trasformativa quindi c'è un rischio più alto di sviluppare il cancro.

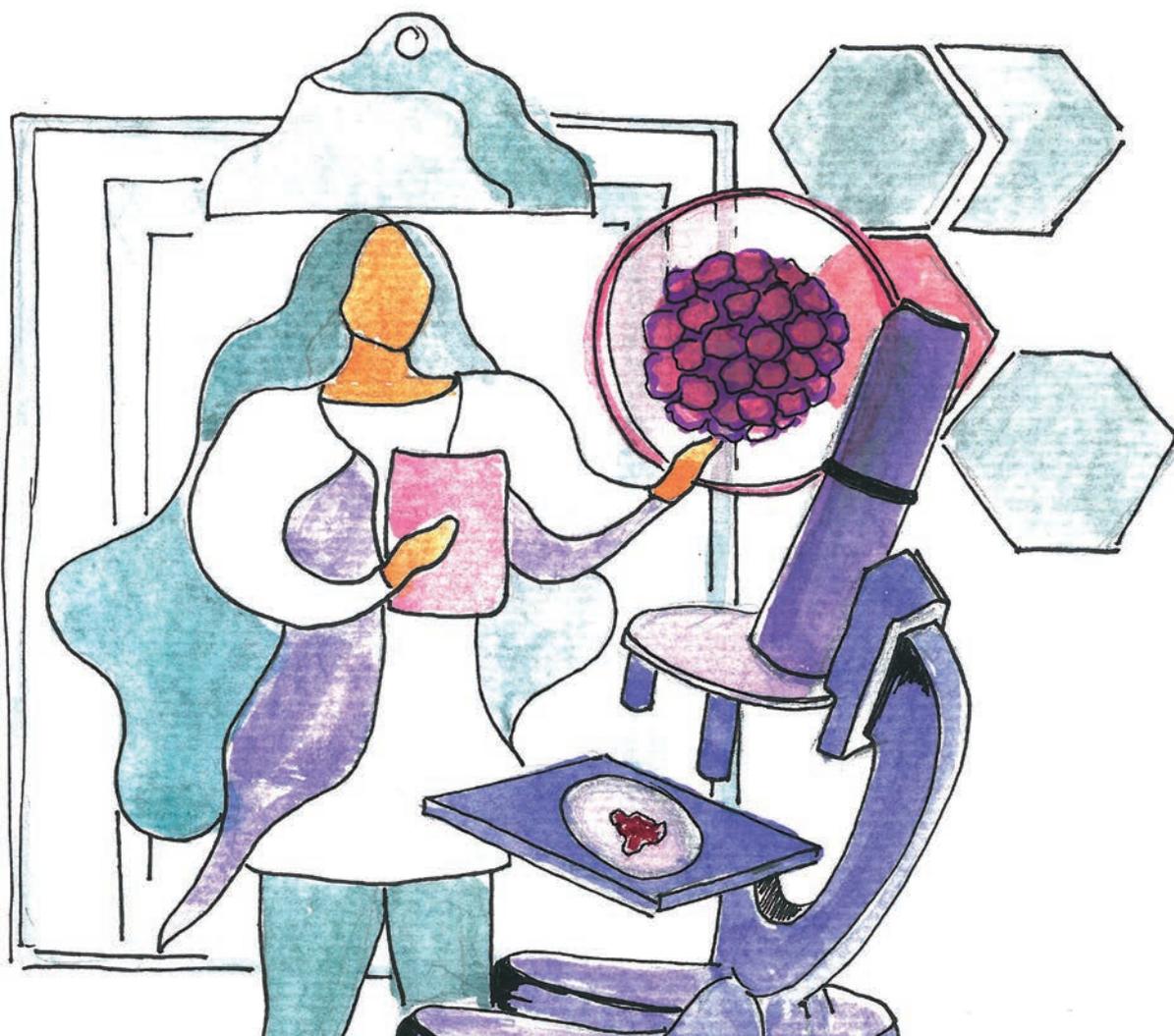
Anche l'uso del test HPV in un programma generale di screening varia da Paese a Paese, ma a livello globale ci si sta muovendo nella stessa direzione. In base alle raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), un test HPV di buona qualità dovrebbe innanzitutto essere usato a una età appropriata. In pratica, significa che per le persone sopra i 30 anni il test HPV deve essere considerato screening primario.

Se un test è **NEGATIVO**, le persone possono rifarlo dopo 3-5 anni. Infatti, non esiste infezione HPV che si trasformerebbe in una lesione così velocemente.

Se il test è **POSITIVO**, la domanda è se l'infezione è transitoria o trasformativa. Questo viene determinato dal risultato dei test sui biomarker.

Come anticipato, il PAP test è usato più spesso per questo scopo (il triage delle donne positive HPV per indirizzarle a visita ginecologica e coloscopia). Sono in fase di studio alcuni biomarker (marker della metilazione, doppia colorazione con p16 o Ki-67), le genotipizzazioni dell'HPV e la presenza di alcune proteine (E6-E7) che provocano il cancro; questi biomarker potrebbero essere usati per affinare il triage rispetto al solo PAP test (ridurre il numero di donne che passano al PAP test ridurrebbe l'ansia di ricevere un risultato positivo).

In questa fase va approfondito il ruolo di due proteine: p53 e il retinoblastoma (pRb). La p53 previene la divisione incontrollata delle cellule, mentre l'Rb blocca il ciclo cellulare per controllo. Le proteine HPV sono le proteine virali E6 e E7. La E6 inibisce le funzioni del p53, previene lo stop del ciclo cellulare e la possibile morte cellulare. E7 disattiva la proteina del retinoblastoma. Segue la divisione incontrollata e senza errori delle cellule epiteliali e la proliferazione di tessuti anormali, mentre il virus sta solo cercando di moltiplicarsi da solo. **(5)**



## I differenti tipi di test HPV

Ci sono diversi tipi di test HPV. Questo campo è in veloce evoluzione, con diverse aziende che lanciano in continuazione nuovi prodotti. E questo è positivo sia per i maschi che per le femmine.

Ma questi test sono affidabili?

Nello screening del tumore della cervice basato sulla ricerca dell'HPV, è molto importante usare solo test validati che assicurino prestazioni di elevata qualità.

Naturalmente, è una scelta che non può essere lasciata ai non esperti. Il mondo scientifico, come dimostrato dai molti protocolli e linee guida esistenti (approvazione FDA, Protocollo Meijer, Protocollo Valgent), aggiorna di continuo la risposta a questa domanda.

La task force ESGO per la prevenzione propone altri 8 test HPV adatti allo screening del tumore della cervice (in ordine alfabetico qui sotto), oltre ai due test comparativi (HC2 e GP5+/6+ PCR). (6)

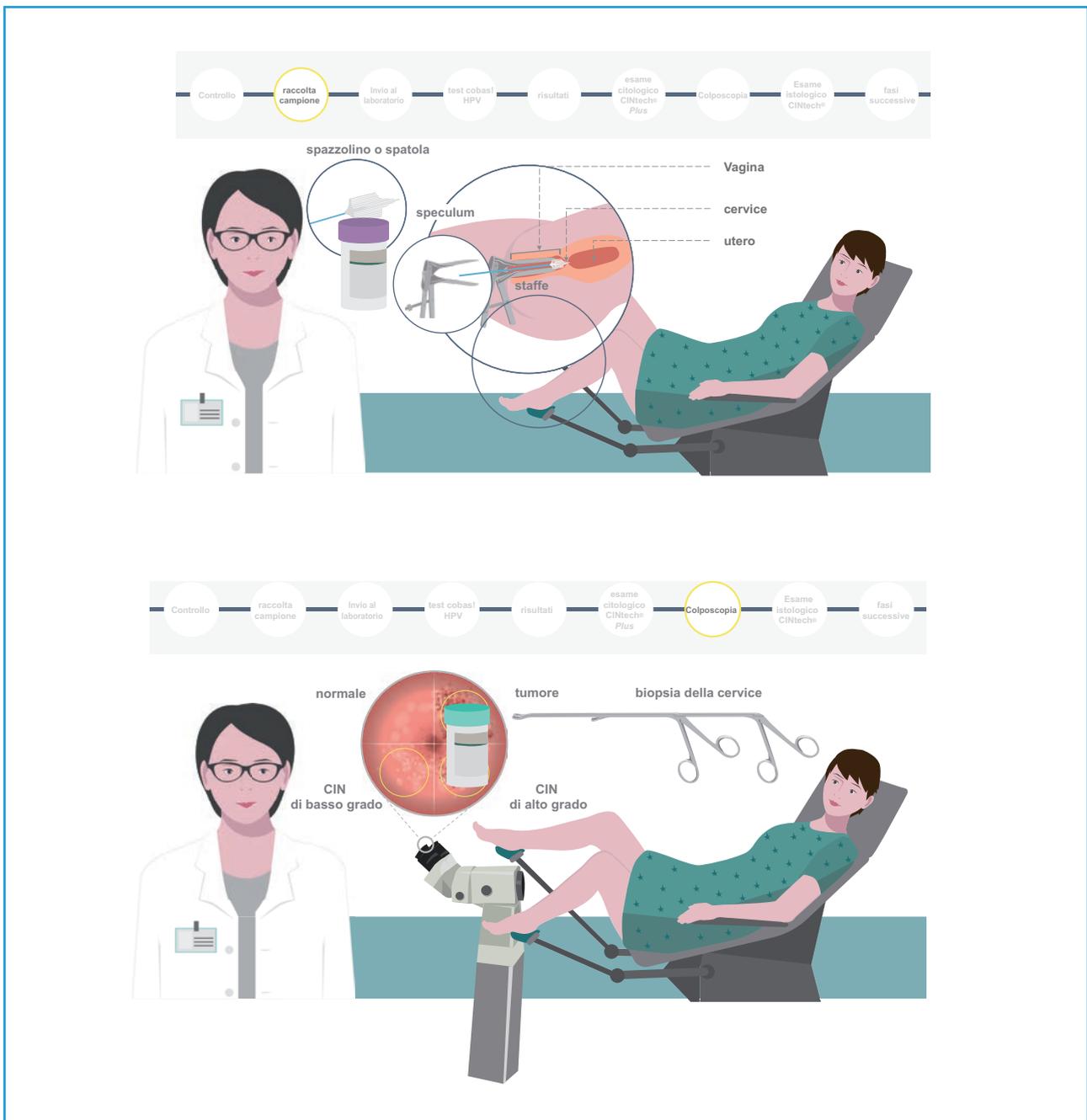
- Alinity m HR HPV Assay [Abbott, Wiesbaden, Germany]
- Anyplex II HPV HR Detection [Seegene, Seoul, South Korea]
- Cobas 4800 HPV Test [Roche Molecular System, Pleasanton, CA, USA]
- HPV-Risk Assay [Self-Screen BV, Amsterdam, The Netherlands]
- Onclarity HPV Assay [BD Diagnostics, Sparks, MD, USA]
- PapilloCheck HPV-Screening Test [Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany]
- RealTime High Risk HPV Test [Abbott, Wiesbaden, Germany]
- Xpert HPV [Cepheid, Sunnyvale, CA, USA]

Tuttavia, sulla base della valutazione ESGO, non ci sono significative differenze cliniche tra test DNA e RNA per lo screening primario del tumore rispetto sia alla sensibilità che alla specificità.

# Come si raccolgono i campioni?

## 1. Esame citologico – PAP test

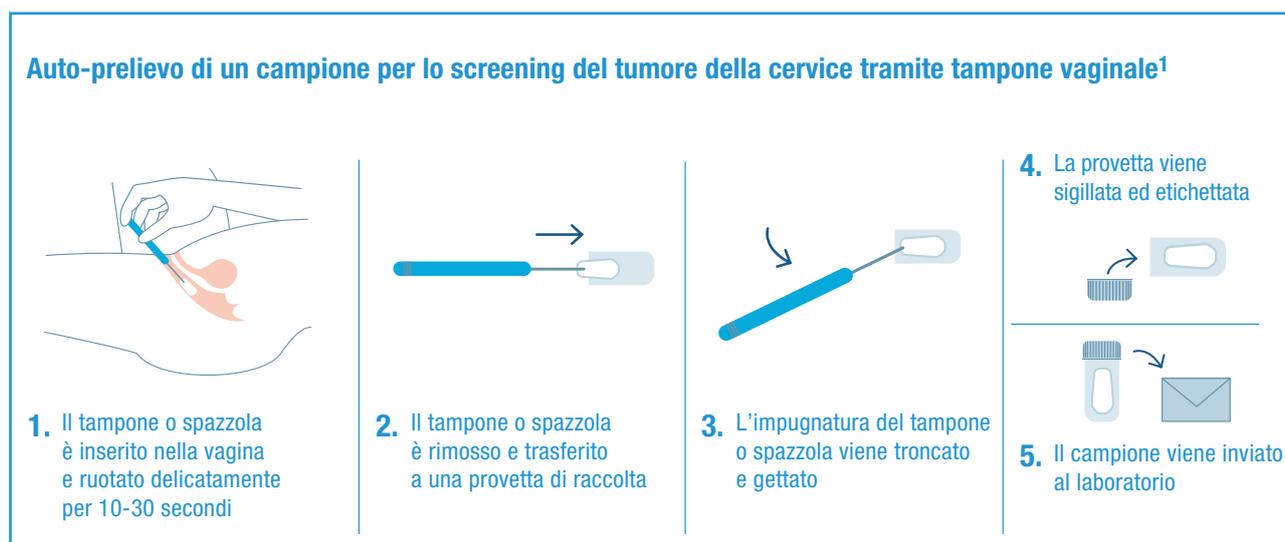
Il Pap test è uno "striscio" prelevato dal medico. Il medico (in alcuni Paesi, un medico di medicina generale, un assistente medico, un'infermiere, etc.) effettua un tampone della cervice e lo prepara per il test di laboratorio, dove viene esaminato con un macchinario apposito e/o da un citopatologo. I campioni per il PAP test possono essere convenzionali (le cellule vengono raccolte su un vetrino) o in un liquido (citologia a base liquida – LBC). Questa viene suggerita per eliminare cellule indesiderate dal campione, come sangue o muco, e può essere un modo per ottenere campioni migliori da sottoporre all'esame citologico. L'HPV può anche essere individuato dai campioni LBC usando alcuni test HPV (conosciuto come test HPV riflesso).



## 2. HPV test

### 3. Test HPV con auto-prelievo

L'auto prelievo di un campione per lo screening del tumore della cervice viene fatto a domicilio dalla paziente, che fa un tampone della vagina, come indicato nella figura sotto:



## Definizioni dei risultati dell'esame citologico (Glossario citologico)

- ASCUS (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance ): cellule squamose atipiche di significato non determinato. L'aspetto delle cellule è diverso da quelle normali ma non è anormale
- ASC-H (Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL): cellule squamose atipiche che non possono escludere HSIL (Lesioni squamose epiteliali di alto grado)
- LSIL (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion): lesioni squamose intraepiteliali di basso grado. Lieve lesione delle cellule squamose
- HSIL: (High-grade Squamous Intraepithelial Lesion) lesione squamosa intraepiteliale di alto grado. Lesione grave della cellula squamosa.
- La lesione CIN1 non è ancora considerata una condizione precancerosa, ma richiede un monitoraggio più frequente.
- CIN 2 e CIN 3 sono condizioni pre-cancerose

## Bibliografia

- (1) *Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in general population.* *Cochran Database Syst Rev.* 2017. Aug.
- (2-4) 1. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, et al. *Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials.* *Lancet* 2014; 383(9916): 524-32. 2. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, et al. *Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer.* *Vaccine* 2012; 30 Suppl 5: F88-F99. 3. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, et al. *HPV screening for cervical cancer in Rural India.* *NEnglJMed* 2009; 360(14): 1385-94.
- (5) *Dr. Edina Lukács, Icó Tóth, Mallowpacket-HPV Book, 2020. Budapest, page 19-20.*
- (6) *2020 ESGO list of hpv assays that can used for cervical cancer screening, M. Arbyn; M. Gultekin*



*ENGAGe desidera ringraziare gli autori, i collaboratori e i membri del Comitato Esecutivo di ENGAGe per la loro continua disponibilità e per l'impegno ad aggiornare questo opuscolo.*

*ENGAGe desidera esprimere il proprio ringraziamento Icó Tóth (HU) e al Prof. Dr. Murat Gultekin (TR) per la revisione scientifica di questo opuscolo.*

*Si ringrazia anche Agnes Szuhai e Roche Diagnostics Turchia per le immagini grafiche di questo opuscolo.*

*Traduzione italiana a cura di Acto – Alleanza contro il Tumore Ovarico*

## Contatti ENGAGE

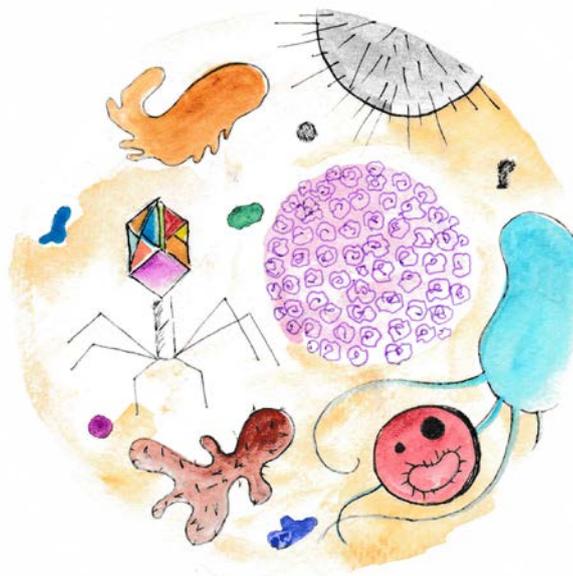
---

Pagina web: <https://engage.esgo.org/>

Email: [engage@esgo.org](mailto:engage@esgo.org)

Facebook: <https://www.facebook.com/engage.esgo>

**ENGAGe ti raccomanda di contattare le associazioni pazienti del tuo Paese!**





**ENGAGe**   
**ESG**  | European Network of Gynaecological  
Cancer Advocacy Groups

