

HPV, differenze uomo-donna, prevenzione e possibili terapie

Carlo A. Liverani

Medico Chirurgo, Specialista in Ostetricia e Ginecologia (European Diploma of Hysteroscopy)

Fondatore del Centro di eccellenza: "Centro di riferimento per la prevenzione, la diagnosi e la cura della patologia genitale HPV correlata" presso la Clinica Mangiagalli, Ospedale Policlinico di Milano.

Membro del Comitato Scientifico della "Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale" (SICPCV)

I papillomavirus umani (HPV) sono piccoli virus a DNA molto diffusi che possono infettare la pelle o le mucose e che si differenziano in base al loro contenuto in DNA. I genotipi che coinvolgono l'apparato genitale sia maschile che femminile vengono suddivisi in tipi "a basso rischio" (come ad esempio gli HPV 6 e 11) e tipi "ad alto rischio" (come ad esempio gli HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 e altri ancora). I primi sono responsabili della formazione dei condilomi floridi anogenitali, mentre i secondi della formazione di lesioni pretumorali e tumorali in entrambi i sessi. Le infezioni sono quasi sempre asintomatiche, subcliniche o non riconosciute.

Ogni donna dall'inizio dell'attività sessuale alla postmenopausa ha una probabilità del 70-80% di venire in contatto con uno o più ceppi di HPV e il maschio ne è spesso il portatore inconsapevole. Tuttavia, in oltre il 70% dei casi le nuove infezioni da HPV scompaiono entro circa un anno e fino al 90% entro due o più anni. Un'infezione genitale da HPV può persistere per molto tempo senza causare alcun danno, teoricamente anche per tutta la vita. Un'infezione latente può venire riattivata in caso di calo delle difese immunitarie. Persistenza o progressione possono verificarsi per svariati motivi. Non è la presenza, ma appunto la persistenza per diversi anni dell'infezione da HPV del tratto genitale inferiore quella che può portare allo sviluppo di una lesione pretumorale.

Il più benigno dei condilomi e la più preoccupante delle neoplasie intraepiteliali sono collegati da uno spettro di continue modificazioni morfologiche.

Trasmissione

La trasmissione avviene prevalentemente per via sessuale, tramite contatto con cute e/o mucose da parte di un partner (attuale o pregresso). Nella maggior parte dei casi il virus viene trasmesso attraverso i rapporti sessuali vaginali o anali, molto più raramente tramite oggetti inanimati. L'HPV può anche essere trasmesso durante il sesso orale e per contatto genito-genitale in assenza di penetrazione. In rari casi, una donna gravida può trasmettere l'HPV al neonato durante il parto.

L'impatto emozionale di una diagnosi di infezione da HPV può essere più dannoso dei reali problemi fisici causati da questi virus.

Sedi

In genere l'infezione riguarda l'area anogenitale ma può coinvolgere anche altre aree, comprese la bocca e la gola. I partner tendono a condividere l'HPV e non è possibile determinare quale partner abbia trasmesso l'infezione originale. Essere portatori di HPV non significa che un soggetto o il proprio partner abbia una relazione al di fuori dalla coppia.

Nelle donne, le infezioni da HPV possono causare il tumore della cervice uterina, della vagina e della vulva. Sia gli uomini che le donne possono sviluppare tumori della bocca e della gola oppure dell'ano a partire da infezioni croniche da HPV. Gli uomini possono sviluppare, seppur molto più raramente, anche un cancro del pene HPV correlato.

Le lesioni di basso grado possono regredire spontaneamente più facilmente rispetto a quelle di alto grado (che invece regrediscono raramente e rappresentano le vere lesioni che devono essere trattate e poi monitorate per controllarne le possibili recidive).

Condilomi floridi

I soggetti affetti da condilomatosi florida anogenitale in atto dovrebbero informare i partner attuali, data l'alta probabilità di contagio e sviluppo di questo tipo di lesioni, in quanto il preservativo non protegge completamente. I maschi potrebbero beneficiare di un esame fisico per rilevare la presenza di condilomi genitali e al contempo effettuare test per altre infezioni sessualmente trasmesse.

La rimozione dei condilomi (con bisturi, forbici, LASER, DTC, podofillotossina o imiquimod) non porta sempre a guarigione della malattia, né diminuisce sicuramente l'infettività: il paziente potrebbe trasmettere l'infezione anche se le lesioni sono sparite. L'uso del preservativo può ridurre, ma non eliminare, il rischio di trasmissione ai partner non infettati. Il periodo di trasmissibilità varia da 2-3 settimane a molti mesi, ma il virus può andare incontro a "latenza" anche per diversi anni (per cui è quasi sempre impossibile stabilire quando e da chi sia stata trasmessa l'infezione).

Soggetti portatori di condilomi floridi devono essere trattati e contemporaneamente sottoposti a vaccinazione anti-HPV se non già effettuata in precedenza. La biopsia non è quasi mai necessaria, ad eccezione di quando in condilomi sono duri, fissi, ulcerati, o non rispondono ai trattamenti.

Il riscontro di condilomatosi florida o anche di una lesione pretumorale in sede extragenitale deve fare sospettare un problema di immunodeficienza.

Non si possono formulare raccomandazioni riguardo al fatto di informare i futuri partner sessuali di una diagnosi di condilomatosi genitale, poiché la durata della persistenza virale dopo che i condilomi si sono risolti è sconosciuta.

Lesioni preneoplastiche

Agli HPV possono associarsi alterazioni cellulari di diversa gravità. Il collo uterino è il principale organo bersaglio, ma come si è detto possono essere colpiti anche l'ano, la vagina, la vulva, il cavo orale, il pene. Anche dopo che si sono formate, le lesioni cellulari causate da questi virus possono però regredire nel tempo o rimanere invariate, specialmente se sono di basso grado, a seguito di un miglioramento delle difese immunitarie. Allo stesso modo, possono anche riattivarsi in caso di abbassamento delle difese. Nessun test HPV può determinare quale infezione da HPV risulterà non più rilevabile e quale invece andrà incontro a persistenza o progressione.

Anche per quanto riguarda i virus ad alto rischio, il corpo umano in buona salute può respingere in pochi mesi un'iniziale infezione senza bisogno di dover intervenire con terapie distruttive. I virus oncogeni infatti esprimono la loro capacità carcinogenetica solo quando l'equilibrio dell'ospite è disturbato. Altre volte invece le cellule alterate peggiorano nel giro di alcuni anni (eccezionalmente di pochi mesi). Raramente la gravità delle alterazioni progredisce fino a diventare un carcinoma. Questo è il motivo per cui le lesioni di alto grado della cervice uterina (HSIL o CIN 2-3) vengono asportate con escissione LASER o con una particolare "ansa termica" (LEEP) che in pochi minuti consente di eliminare la lesione ("conizzazione"). È bene però ricordare che qualsiasi tipo di lesione da HPV può sia persistere dopo il trattamento, sia recidivare dopo un tempo variabile (più frequentemente nei primi due anni dopo il trattamento).

Le lesioni di basso grado (LSIL o HPV/CIN 1) istologicamente confermate possono invece essere tranquillamente "monitorate" nel tempo, controllando periodicamente il loro stato, mediante l'HPV DNA test, il Pap test, la colposcopia). Ciò consente di evitare trattamenti invasivi su di un organo così importante come il collo dell'utero anche ai fini della gravidanza e del parto, ma soprattutto di evitare possibili, seppur rare, complicazioni legate all'intervento (sanguinamenti, stenosi, danni ad organi vicini, etc). Ma nessuna terapia (compresa l'isterectomia totale) dà la garanzia assoluta che la

malattia virale e quindi anche la sua eventuale trasformazione maligna non si ripresenti mai più. Meglio quindi – se e quando è possibile – evitare interventi chirurgici demolitivi e vaporizzazioni inutili, ma limitarsi ad un attento e regolare follow-up.

Neoplasia intraepiteliale del pene (PeIN)

L'esame colposcopico applicato agli epitelii che rivestono il pene, lo scroto, il perineo e l'ano, consente di individuare correttamente e con grande precisione lesioni particolari in casi selezionati.

La peniscopia, in mani esperte, permette di risolvere dubbi interpretativi che riguardano non soltanto il maschio, ma che si riflettono anche sulla controparte femminile.

Tutte le lesioni PeIN sono da considerarsi di alto grado, indipendentemente dal grado delle caratteristiche citoarchitettoniche all'interno di una lesione. Termini quali "lesione squamosa intraepiteliale di basso grado", "displasia di basso o alto grado", "carcinoma squamoso in situ", o PeIN "simplex type" per le PeIN differenziate, devono essere scoraggiati. Ne deriva che tutte le lesioni PeIN debbano essere trattate e non candidate ad adottare un comportamento di attesa e osservazione. La chirurgia a radiofrequenza o con LASER CO₂ è applicabile, ove necessario, anche in queste situazioni.

La prevalenza dell'HPV in maschi asintomatici è molto elevata, con percentuali superiori al 50% mediante PCR. La presenza di lesioni visibili dopo applicazione di acido acetico è utile per interpretare correttamente l'esito di un eventuale HPV test positivo nell'uomo. Tali lesioni rappresentano il serbatoio di riserva degli HPV ad alto rischio nei maschi, contribuendo alla diffusione del virus. L'esistenza di tali *reservoirs* in maschi normali asintomatici costituisce il prerequisito per la trasmissione sessuale dell'HPV. La genotipizzazione non è consigliata nel maschio, nemmeno nei casi di positività della partner sessuale. Occorre inoltre sottolineare che la positività ad un dato tipo di HPV rappresenta l'intercettazione di quel dato ceppo di virus in quel determinato momento (la positività potrebbe scomparire dopo poche settimane, così come anche la negatività). Aree di acetoreattività diffusa – tanto a livello penieno quanto a livello vulvare – non sono da considerarsi necessariamente correlabili ad una patologia preneoplastica o virale. Occorre distinguere questi quadri aspecifici dalle reali lesioni preneoplastiche, così da non incorrere nell'errore di creare patologie iatrogene (sia a livello fisico che psicologico).

La peniscopia non è indicata nei partner sessuali di donne portatrici di lesioni preneoplastiche. Allo stesso modo, non è indicato il controllo del cavo orale per il solo motivo di risultare portatori di uno o più tipi di HPV, sia a basso che ad alto rischio. Per ora, non è fattibile uno screening a livello del cavo orale, in quanto non sono state identificate lesioni precancerose dell'orofaringe, non è stata individuata una modalità di screening validata, non sono dimostrati benefici nel rilevare carcinomi precoci. Metodiche promettenti sono: marcatori biologici, ecografia transcervicale, stratificazione dei soggetti ad alto rischio.

Così come l'esame colposcopico nella donna prevede l'indagine dell'intero tratto genitale inferiore, anche nel maschio la peniscopia andrà completata con la visualizzazione degli epitelii perianali e in alcuni casi endoanali. La peniscopia consente una migliore definizione diagnostica, in grado di evidenziare piccole formazioni che potrebbero sfuggire all'osservazione a occhio nudo e che possono rappresentare le sole manifestazioni di un'infezione virale (lesioni floride esofitiche, papulari, pigmentate, biancastre o rosate, con caratteristiche di puntato vascolare, oppure lesioni maculari isolate o confluenti). La biopsia di un'area sospetta può essere praticata in anestesia locale, mediante prelievo incisionale (con piccolo bisturi o pinza da biopsia), oppure escissionale (quando sia preferibile rimuovere l'intera area). Come per le neoplasie intraepiteliali vulvari (VIN), anche le PeIN possono essere HPV correlate (p16 e Ki-67 positive), oppure non HPV correlate (PeIN differenziate, talvolta p53 positive), a maggior rischio di invasione.

La circoncisione può risultare protettiva, ma una corretta igiene personale può ottenere i medesimi risultati. Qualunque alterazione del colore della cute o delle mucose merita comunque attenzione.

Le complicanze di una biopsia peniena (sanguinamento, dolore, infezioni, cicatrici) sono rare. Anche il trattamento di una PeIN (con LASER o con radiofrequenza), come anche dei condilomi floridi penieni, può portare a depigmentazioni o esiti cicatriziali.

Le papule perlacee del pene (PPP), note anche come 'brina prepuziale' o '*hirsutio penis*' non devono invece essere trattate, in quanto rappresentano una caratteristica costituzionale fisiologica, presente dal 14% al 48% degli uomini.

Nella diagnosi differenziale delle PeIN rientra anche il lichen scleroso (che può presentarsi come una parafimosi, causare prurito, talvolta erezione dolorosa).

Il carcinoma squamocellulare del pene colpisce all'incirca 1 maschio su 100.000 nei Paesi occidentali. L'età media di insorgenza della malattia è 60 anni nei Paesi sviluppati, 50 nei Paesi meno sviluppati. Circa il 40% dei carcinomi penieni sono HPV correlati. Una vita sessuale con molti partner, l'età precoce del primo rapporto sessuale e una storia di condilomi sono associati a un rischio 3-5 volte maggiore di sviluppare un tumore del pene.

Altri fattori di rischio noti per il tumore del pene sono la fimosi, congenita o acquisita, l'età avanzata, condizioni infiammatorie croniche (per esempio il lichen sclerosus), il trattamento con raggi ultravioletti (legato a volte alla cura di psoriasi o altre patologie) e il fumo.

La prevenzione si ottiene mediante:

- una buona igiene genitale (impedire l'accumulo di smegma, prevenire l'infiammazione cronica)
- evitare il fumo
- prestare attenzione ai comportamenti sessuali a rischio
- procedere al trattamento di fimosi e parafimosi
- sottoporsi alla vaccinazione anti-HPV.

La circoncisione praticata al solo scopo di prevenire il tumore del pene non è invece suffragata da sufficienti evidenze scientifiche.

Istologicamente i tipi di tumore si distinguono in:

- carcinoma squamocellulare, ulteriormente classificato in:
 - basaloide (4%)
 - condilomatoso (6%)
 - misto condilomatoso-basaloide (17%)
 - verrucoso (8%)
 - papillare (7%)
 - altri carcinomi squamocellulari misti (7%)
 - carcinoma sarcomatoide (1%)
 - non altrimenti specificato (49%)
- carcinoma basocellulare
- melanoma
- sarcoma.

I sintomi sono rappresentati da una variazione nell'aspetto cutaneo o mucoso, comparsa di disuria, comparsa di piccoli noduli o ulcerazioni o da placche biancastre o rossastre.

Nella maggior parte dei casi questi tumori sono diagnosticati in fase iniziale e pertanto si può adottare una chirurgia conservativa. La sopravvivenza globale a 5 anni per tutti gli stadi è del 50%.

Un recente studio su oltre 1000 uomini ha rilevato positività all'HPV DNA in quasi il 70% dei soggetti analizzati, la stragrande maggioranza dei quali con uno dei genotipi ad alto rischio. In oltre la metà dei casi è stata rilevata una coinfezione (i genotipi più frequentemente identificati sono stati gli HPV 6, 42, 16). In questo gruppo di uomini, oltre i due terzi sono risultati positivi all'HPV DNA, nel 70% con uno dei genotipi ad alto rischio e in oltre la metà dei soggetti erano presenti coinfezioni con altri

tipi di HPV. La correlazione con test morfologici è scarsa e, benché il valore predittivo positivo di peniscopia, citologia e istologia sia compreso fra l'83% e il 92%, il valore predittivo negativo è molto basso (compreso fra il 31% e il 33%).

Neoplasia intraepiteliale perianale (PAIN) e anale (AIN)

Le PAIN e le AIN sono lesioni precancerose che possono progredire a cancro invasivo e sono la conseguenza di un'infezione cronica da HPV del canale anale apparentemente sostenuta da alte cariche virali. In circa il 20% delle donne affette da VIN vi è coinvolgimento del canale anale con AIN. Le PAIN-AIN sono state diagnosticate istologicamente anche dopo rimozione di condilomi perianali in un numero sempre crescente di individui maschi omosessuali e bisessuali. Il carcinoma anale è fortemente correlato all'infezione con i tipi di HPV ad alto rischio, come è stato dimostrato per il cancro cervicale, vaginale, vulvare e penieno. L'incidenza di cancro anale nei maschi omosessuali e bisessuali che hanno rapporti anali (categoria conosciuta con il termine anglosassone di "*men who have sex with men*" o MSM) è paragonabile a quella osservata per il cervicocarcinoma prima dell'introduzione dello screening di routine. Per quanto si conosce, la storia naturale di questa malattia assomiglia molto a quella della CIN: le lesioni di basso grado infatti regrediscono frequentemente, mentre quelle di alto grado sono molto più stabili. L'HPV può anche essere trasmesso da contatto digito-genitale e digito-anale. Le AIN spesso non causano alcun sintomo. Talvolta possono provocare prurito, sanguinamento, irritazione o sensazione di bruciore. I fattori di rischio per lo sviluppo di una lesione di alto grado sono l'immunodepressione HIV-correlata, l'infezione con tipi virali multipli di HPV (specialmente con quelli ad alto rischio) e le alte cariche virali. Il rischio di progressione da AIN 3 a carcinoma anale invasivo è di circa il 10% in 5 anni.

Non ci sono dati sufficienti per raccomandare uno screening di routine per il cancro anale con la citologia nei soggetti con infezione da HIV, nei maschi che fanno sesso con maschi (MSM) senza infezione da HIV e nella popolazione generale.

Un'esplorazione digitale anorettale all'anno può essere utile per rilevare masse alla palpazione nelle persone con infezione da HIV e nei MSM senza HIV che dichiarano di avere rapporti anali recettivi.

La diagnosi di AIN si fa con la citologia (mediante rotazione di brush endoanale per 4 cm, ritirato molto lentamente), l'anoscopia ad alta risoluzione e la biopsia mirata. Le AIN si presentano tipicamente come lesioni localizzate a livello della zona di trasformazione del canale anale, dove l'epitelio squamoso dell'ano incontra quello cilindrico del retto con una giunzione squamo-colonnare irregolare (linea dentata o linea pettinata), che alterna le colonne del Morgagni (costituite da epitelio squamoso) alle valvole anali (costituite da epitelio colonnare). Tuttavia, analogamente a quanto si verifica a livello della cervice uterina per le CIN, anche le AIN possono coinvolgere l'intero canale anale (rivestito da epitelio squamoso stratificato non cheratinizzato) per tutta la sua lunghezza (circa 4 cm). Oltre il solco fra lo sfintere interno e quello esterno (linea bianca di Hilton), la mucosa anale sfuma nell'epitelio cheratinizzato della cute anale e perianale.

L'anoscopia e l'istologia sono richieste in aggiunta alla citologia anale per distinguere fra pazienti affetti solo da condilomi anali e pazienti portatori anche di una PAIN-AIN. La genotipizzazione degli HPV non si è invece rivelata utile: infatti la prevalenza dell'infezione da HPV nella cervice uterina di tutte le donne tende a diminuire con l'età, mentre la prevalenza di HPV in sede anale nei MSM (cioè la categoria che più di tutte potrebbe trarre beneficio da uno screening) tende ad aumentare e quindi i test HPV risulterebbero positivi in un grande numero di pazienti, che pertanto dovrebbero poi essere sottoposti comunque a citologia, anoscopia, istologia. Inoltre, benché la storia naturale delle AIN ricalchi quella delle CIN, esistono differenze nella probabilità di progressione a cancro invasivo. Un metodo interessante è invece rappresentato dalla metilazione del DNA (il 70% delle AIN 3 e il 100% dei cancri anali testano positivi alla metilazione). Date le complicità legate all'intervento chirurgico, una AIN 3 negativa alla metilazione potrebbe usufruire di un periodo di osservazione.

Nella popolazione HIV-positiva, in linea generale l'incidenza di PAIN-AIN è in aumento e la terapia antiretrovirale (ART) sembra avere solo un piccolo impatto sulla regressione o progressione della malattia. Paradossalmente il miglioramento della sopravvivenza nell'era ART ha portato ad un rischio aumentato di cancro anale per progressione delle AIN a cancro invasivo, periodo stimato in circa 10 o più anni. Data la frequente coesistenza di tipi virali multipli, condizioni associate a tipi virali meno virulenti come i condilomi floridi non possono far escludere la presenza anche di un tipo virale oncogenico.

Le complicanze del trattamento chirurgico sono costituite da dolore, infezione, incontinenza fecale, stenosi anale, incompleta escissione del tessuto interessato, ricorrenza della malattia. In caso di lesione molto estesa è di fondamentale importanza la collaborazione con il chirurgo proctologo e/o plastico. Dato l'alto tasso di recidive, il follow-up successivo dovrà essere particolarmente attento e ravvicinato.

Nella popolazione generale l'incidenza del cancro anale sta aumentando di oltre il 2% all'anno tanto negli uomini quanto nelle donne. L'esplorazione digitale anorettale (DARE) deve essere effettuata nei soggetti HIV positivi e nei MSM HIV negativi con una storia di rapporti anali recettivi, per rilevare cancri anali precoci. La manovra è ben accettata dai pazienti e ha un basso rischio di eventi avversi. Mentre le lesioni di alto grado (HSIL) anali vengono osservate fra i giovani adulti, l'incidenza del cancro anale inizia a crescere dopo i 30 anni di età e continua ad aumentare in funzione dell'età.

L'anoscopia è una procedura semplice e poco costosa, che può essere eseguita al letto del paziente, senza necessità di preparazione intestinale né di sedazione. Con questo esame è possibile visualizzare le porzioni interne dello sfintere anale e il retto distale. Diversi studi hanno dimostrato che l'anoscopia ha una sensibilità maggiore rispetto alla sigmoidoscopia flessibile per quanto riguarda le lesioni anorettali come emorroidi interne, proctiti, lacerazioni, fistole, ulcere e masse.

Istologicamente si distinguono diverse forme di tumore:

- carcinomi a cellule squamose (rappresentano circa l'80% dei tumori anali)
- adenocarcinomi, che si sviluppano nella parte superiore dell'ano, originano dalle ghiandole del canale anale e sono trattati come il cancro del retto
- tumori neuroendocrini
- carcinomi a cellule basali, che sono più rari, si sviluppano dalle cellule epiteliali che circondano l'ano e sono considerati tumori cutanei
- melanomi, molto rari.

I sintomi sono rappresentati da: sanguinamenti durante la defecazione o subito dopo, prurito e/o dolore, alvo alterno.

Tumori testa-collo

I tumori testa-collo rappresentano meno del 5% di tutti i cancri e possono essere distinti in:

- carcinoma squamocellulare orale (labbra, lingua, pavimento della bocca, cavo orale)
- carcinoma squamocellulare orofaringeo (base della lingua, palato molle, tonsille, parte posteriore della gola)
- carcinoma squamocellulare laringeo (sopraglottide, glottide, sottoglottide)
- carcinoma squamocellulare nasale (cavità nasali, seni paranasali)

L'incidenza aumenta con l'età e raggiunge il picco nelle persone oltre i 70 anni.

L'abuso di alcool è responsabile del 5% di questi cancri, il tabacco del 34% e la combinazione di alcool e tabacco del 36%. Pertanto il 75% dei tumori testa-collo è causato dall'alcool e dal tabacco.

L'infezione da HPV è responsabile di circa il 25% dei tumori testa-collo (principalmente da HPV 16).

A livello orofaringeo però circa i tre quarti di tutti i tumori sono HPV correlati: questi hanno una prognosi migliore rispetto a quelli non HPV correlati.

Oggi negli USA i tumori testa-collo rappresentano i più frequenti cancri HPV correlati, avendo superato il cancro cervicale e costituiscono un'epidemia emergente a livello globale: la loro incidenza è in aumento indipendentemente dal sesso, mentre quella dei tumori testa-collo non correlati all'HPV è in diminuzione. Si stima che entro il 2030 la maggioranza dei tumori testa-collo saranno quelli HPV correlati.

La trasmissione può verificarsi:

- per via sessuale (sesso orale, bacio alla francese)
- per autoinoculazione (da genitale ad orale, tramite le unghie delle dita, in assenza di sesso orale)
- in senso verticale (da madre a neonato, solitamente transitoria)
- in senso orizzontale (i tipi di HPV nel latte materno sono risultati identici ai tipi di HPV nel cavo orale del partner).

I sintomi sono: dolore, gonfiore persistente anche se non dolente, piccole ulcere, placche bianche o rosse o bianco-rossastre (specie se sanguinanti), escrescenze, difetti nella masticazione o difficoltà alla deglutizione, sinusiti croniche che non rispondono alle terapie antibiotiche. Epistassi e frequenti episodi di cefalea possono essere la spia di tumori delle cavità nasali o dei seni paranasali. Rigonfiamenti sottomandibolari, intorpidimento o paralisi dei muscoli facciali possono essere la spia di tumori delle ghiandole salivari.

Benché non ci siano test di screening di routine standardizzati, una visita odontoiatrica annuale è raccomandata. La citologia è poco utile (ad esempio nelle cripte tonsillari eventuali cellule neoplastiche non potrebbero essere campionate come avviene invece per la cervice uterina).

Uno studio recente ha potuto evidenziare come il 22% delle donne HPV positive a livello genitale sia risultato HPV positivo anche a livello orale. Tuttavia in nessuna delle donne HPV positive a livello orale sono state osservate lesioni significative. Lo screening e la diagnosi precoce non sono considerati praticabili per questa categoria di tumori, a causa dell'assenza di lesioni visibili. Il vaccino nonavalente rimane l'unico mezzo di prevenzione per contrastare l'aumentata incidenza dei carcinomi squamosi orali.

I partner maschili delle donne con cervicocarcinoma hanno un rischio sostanzialmente aumentato di sviluppare cancri HPV correlati della lingua o delle tonsille. Nella cavità orale e nell'orofaringe, non sono però state identificate lesioni che possano considerarsi precursori specifici del carcinoma.

Poiché il sesso oro-genitale è il fattore di rischio più associato ai cancri orofaringei HPV correlati, la sola misura preventiva primaria alternativa che potrebbe influenzare l'incidenza delle infezioni orali da HPV è l'adozione di "barriere" atte a limitare lo scambio di liquidi corporei o il contatto fra le mucose. Sono stati proposti foglietti protettivi in lattice o in poliuretano (*dental dams*), da applicare fra la bocca e la vagina o l'ano durante il sesso orale (in vendita anche *online*, oppure confezionabili da un normale preservativo).

Counseling suggerito per i partner sessuali:

- i partner sessuali non necessitano di test HPV
- i partner sessuali tendono a condividere l'HPV
- i partner sessuali di soggetti con infezione da HPV sono verosimilmente anch'essi portatori di infezione da HPV
- quando vengono usati costantemente e in modo corretto, i preservativi possono diminuire il rischio di contrarre un'infezione da HPV e ridurre il tempo necessario alla regressione spontanea nei soggetti con infezione da HPV. Tuttavia, l'HPV può infettare aree non ricoperte dal preservativo, pertanto i preservativi non sono in grado di proteggere completamente dalle infezioni da HPV.

Messaggi per la coppia:

- non fumare

- seguire una dieta sana
- praticare attività fisica moderata ma costante
- sesso protetto
- vaccinazione HPV in femmine e maschi di qualsiasi età (se non già effettuata)
- *dental dams*

L'unica vera forma di prevenzione è rappresentata dalla vaccinazione anti-HPV, che può essere effettuata a qualunque età, tanto nelle donne quanto nei maschi. La prevenzione delle lesioni correlate ai tipi di HPV più frequenti (sia ad alto che a basso rischio) è oggi possibile grazie all'introduzione di questi vaccini. Naturalmente la fascia di età raccomandata resta quella dai 9 ai 14 anni (prima dell'inizio dell'attività sessuale), ma è tuttavia possibile ed anzi consigliabile vaccinarsi a qualunque età, sia per prevenire le infezioni legate ad altri tipi di HPV verso i quali un determinato paziente non è ancora venuto in contatto, sia per rinforzare le difese immunitarie verso i tipi di HPV eventualmente già presenti (dato che gli anticorpi vengono fabbricati con molta fatica dopo un'infezione naturale, mentre risultano molto elevati in seguito alla vaccinazione HPV).

I maschi avranno un beneficio diretto dovuto alla protezione contro i tumori anali, orali, quelli più rari del pene e i più frequenti casi di condilomatosi florida (oltre a proteggere indirettamente le donne impedendo la diffusione dei principali tipi di HPV: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58). Si ritiene possibile anche una cosiddetta protezione crociata ("*cross protection*") verso altri tipi di HPV non contemplati nei vaccini, ma che sono considerati "cugini" di quelli presenti nel vaccino.

Lo scopo della vaccinazione profilattica è quello di ridurre l'incidenza di tutta la patologia genitale HPV correlata, compresi i cancri e le lesioni precancerose di cervice, pene, vulva, vagina e ano. Inoltre ci si attende una riduzione dell'incidenza dei condilomi genitali, oltre ad una riduzione della papillomatosi laringea nella prole. La schedula vaccinale prevede due dosi (a distanza di 6 mesi l'una dall'altra) fino ai 14 anni di età e tre dosi a partire dai 15 anni (0-2-6 mesi); ma è stato dimostrato che anche una sola dose possa essere protettiva. Per adesso comunque dopo i 15 anni le tre dosi sono così distanziate: deve trascorrere almeno un mese fra 1^a e 2^a dose, almeno tre mesi fra 2^a e 3^a dose e il ciclo vaccinale va comunque completato entro un anno.

Riferimenti bibliografici

- 1) Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. CDC Atlanta - *MMWR Recomm Rep* 2021; 70(No. RR-4):100-113.
- 2) American Cancer Society Guideline for Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Use to Prevent Cervical Cancer and Its Precursors. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:7-28.
- 3) Liverani CA, Monti E, Bolis G. Patologia Preneoplastica del Tratto Genitale Inferiore. In: "Bolis G. - Manuale di Ginecologia e Ostetricia", Ed. EdiSES 2017; Capitolo 18:247-81.
- 4) Liverani CA. The four steps in the prevention of human papillomavirus-associated neoplasia: Considerations for preventive measures, screening, disease impact, and potential overtreatments in HPV-related pathology. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288(5):979-988.
- 5) Website: www.papillomavirus.it (sezione: "Per i medici").
- 6) Gravitt PE, Winer RL. Natural History of HPV Infection across the Lifespan: Role of Viral Latency. *Viruses* 2017; 9(10): 267.
- 7) Redman CWE. Plus ça change. The ECC 2016 event, by the British Association for Cytopathology. Liverpool, October 2-5, 2016.
- 8) Truzzi JC, da Silva ID, Freire MP, et al. Contemporary human papillomavirus genotyping and correlations to peniscopy, cytology, and histopathology on over 1000 males. *Diagn Cytopathol* 2020; 48(11):1021-1026.

- 9) Moch H, Amin MB, Berney DM, et al. The 2022 World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 2022; 82(5):458-468.
- 10) London S, Hoilat GJ, Tichauer MB. Anoscopy. 2023 Aug 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29083587.
- 11) Scott-Wittenborn N, Fakhry C. Epidemiology of HPV Related Malignancies. *Semin Radiat Oncol* 2021; 31(4):286-296.
- 12) Bushara O, Krogh K, Weinberg SE, et al. Human Immunodeficiency Virus Infection Promotes Human Papillomavirus-Mediated Anal Squamous Carcinogenesis: An Immunologic and Pathobiologic Review. *Pathobiology* 2022; 89(1):1-12.
- 13) Ebenezer Tumban. A Current Update on Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancers. Review. *Viruses* 2019; 11, 922; doi:10.3390/v11100922.
- 14) Menezes FDS, Fernandes GA, Antunes JLF, et al. Global incidence trends in head and neck cancer for HPV-related and -unrelated subsites: A systematic review of population-based studies. *Oral Oncol* 2021; 115:105177.
- 15) Bruno MT, Boemi S, Caruso G, et al. Oral HPV Infection in Women with HPV-Positive Cervix Is Closely Related to Oral Sex. *Diagnostics* 2023; 13:2096.