

HPV

CENTRO MULTIDISCIPLINARE
PER LA PREVENZIONE
LA DIAGNOSI E LA CURA
DEL PAPILOMA VIRUS
V I L L A M A F A L D A



Casa di Cura Privata
VILLA MAFALDA

1. IL CENTRO

La Casa di Cura Villa Mafalda di Roma ha da poco tempo istituito un **Centro altamente specializzato per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento del Papillomavirus umano**, più noto come HPV, un virus che colpisce la maggior parte delle donne e degli uomini sessualmente attivi almeno una volta nella vita e che, se non diagnosticato in tempo, può essere causa di tumori dell'ano, dell'orofaringe ma soprattutto del tumore della cervice uterina.

Il cancro della cervice uterina è il secondo tumore più frequente nelle donne: in Italia colpisce una donna ogni 10.000, vale a dire circa 3.500 ogni anno.

Il Centro, l'unico in una clinica privata romana, si avvale della collaborazione di **un'equipe multidisciplinare altamente qualificata** coordinata dal Prof. Massimo Giovannini, specialista in Ostetricia e Ginecologia, in grado di fornire un percorso di diagnosi e terapia per questa patologia così diffusa: Ginecologi, Dermatologi, Otorinolaringoiatri, Urologi e Gastroenterologi.

Il Centro HPV di Villa Mafalda devolverà annualmente il 10% del proprio fatturato alla organizzazione **SUSAN G. KOMEN ITALIA**, organizzazione basata sul volontariato, in prima linea nella lotta ai tumori del seno, promotrice della Race for the Cure la più grande manifestazione per la lotta ai tumori del seno a cui hanno partecipato oltre 1 milione di persone.

Il nostro contributo sarà destinato al finanziamento di attività di sensibilizzazione e prevenzione sul territorio nazionale per la lotta ai tumori del seno.



2. L'EQUIPE

L'équipe multidisciplinare altamente qualificata del Centro, costituita da ginecologi, urologi, chirurghi proctologi, dermatologi, otorinolaringoiatri, andrologi, *assicura tutti i percorsi diagnostici, preventivi e terapeutici, compresa la vaccinazione anti HPV con vaccino 9 valente.*

Responsabile: Prof. Massimo Giovannini

Medico Chirurgo - Specialista in Ginecologia e Ostetricia

Direttore UOC Ostetricia e Ginecologia e Coordinatore dipartimento malattie di genere della genitorialita' del bambino e dell'adolescenza ASL Roma 2. Professore a Contratto presso Sapienza Università degli Studi di Roma – S. Andrea. Professore a Contratto presso l'Università degli Studi di Roma Tor Vergata. Socio Fondatore della Società Europea di Endocrinologia Ginecologica. Master in Endoscopia Ginecologica. Master in Senologia

Oltre 3000 interventi di grande chirurgia ginecologica eseguiti. Oltre 4000 parti assistiti

Autore di oltre 150 pubblicazioni scientifiche su riviste nazionali ed internazionali, autore di oltre 100 pubblicazioni su riviste scientifiche nazionali ed internazionali e di volumi di divulgazione scientifica tra i quali "La prevenzione dei Tumori delle donne" Edizioni ERI con prefazione e presentazione del prof. Umberto Veronesi.

Collaboratore con RAI Radiotelevisione Italiana per programmi di divulgazione scientifica.

Ginecologia: Prof. Massimo Giovannini e Dott. Paolo Giovannini

Urologia - HPV Uomo: Dott. Massimo Tavani

Otorinolaringoiatria: Dott. Giovanni Mancini e Dott. Antonino Incammisa

Dermatologia: Dott. Rosario Soda

Gastroenterologia: Prof.ssa Simonetta Montano e Prof. Andrea Lepri

Referente Vaccinazioni: Dott.ssa Rossella Moscatelli

Laboratorio di riferimento per test di screening: Genoma


M.G. LORENZATTO


Molecular Genetics Laboratories Group



3. L'INFEZIONE DA HPV

L'infezione da HPV è la più frequente infezione trasmessa per via sessuale.

Secondo le stime dell'Istituto Superiore di Sanità, fino all'80 per cento delle donne sessualmente attive si infetta nel corso della vita con almeno un ceppo di papillomavirus.

Esistono infatti oltre 100 tipi di HPV: alcuni provocano lesioni benigne (condilomi, altrimenti detti "verruche genitali"), mentre altri (in particolare il tipo 16 e il tipo 18) provocano lesioni pretumorali che dopo molti anni, persino decenni, possono in alcune persone trasformarsi in cancro.

Nella maggior parte dei casi, l'infezione da HPV è asintomatica (non ci si accorge di averla contratta), non causa alcuna alterazione e si risolve da sola.

Degli oltre 150 tipi di HPV, 40 sono quelli che infettano i genitali e una quindicina quelli definiti ad **alto rischio**, cioè potenzialmente causa di cancro. Il gruppo di HPV **a basso rischio**, invece, è legato allo sviluppo di condilomi ano genitali in entrambi i sessi, ed altre patologie benigne quali le verruche.

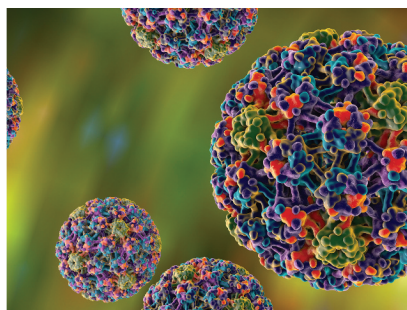
Legame tra genotipi HPV e forme cliniche

Verruca comune	1,2,4,41
Verruca del cavo orale	6,16
Verruche ano-genitali	6,11,1,2,40-45,51 (condilomi acuminati)
Papillomi laringei	6,11,30
Congiuntivite papillomatosa	6,11
Neoplasia intraepit.non specificata	33, 35
M. di Bowen	6, 31
Papulosi Bowenoide	16, 34,39,42
Displasia cervicale ad alto grado	16,18
Displasia cervicale a basso grado	6,11,31,45
Carcinomi cervicali e vulvari	16,18,11,31,33,35

Il rischio di cancro dipende fortemente da alcuni tipi ben identificati: tra questi, i virus **HPV 16 e HPV 18** sono quelli maggiormente presenti nelle lesioni pretumorali e tumorali.

3.1 Rischio di cancro nelle donne

I tipi HPV 16 e 18 causano il 70% dei carcinomi della cervice, mentre i tipi HPV 31,33,45,52 e 58 ne causano un ulteriore 20%; sempre i tipi HPV 16 e 18 sono causa di circa il 90% dei carcinomi anali, oltre ad una rilevante percentuale di carcinomi vaginali, vulvari e orofaringei; i tipi HPV 6 e 11 sono responsabili del manifestarsi di verruche ano-genitali, che sebbene benigne, si associano in molti casi a morbilità psicofisica che vanifica/ostacola il risultato terapeutico.



Secondo dati di studi di prevalenza dell'infezione nelle donne, un primo picco dell'infezione si evidenzia intorno ai 25 anni, segue poi una riduzione dei casi con l'avanzare della età e infine un secondo picco intorno ai 45 anni.

3.2 Rischio di cancro negli uomini

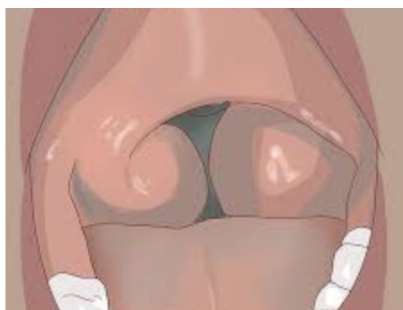
I tipi HPV 16 e 18 causano il 90% dei carcinomi anali, oltre a tumori dell'orofaringe e del pene; i tipi HPV 6 e 11, come già detto, sono la causa di verruche ano genitali, nella percentuale del 90%.

Nei maschi omosessuali l'incidenza di tumori anali e lesioni precancerose HPV è notevolmente più elevata che negli eterosessuali.

Lo studio "HPV in men" condotto sui maschi dai 18 anni fino ai 70, ha messo in evidenza una prevalenza dell'infezione del 62,5%, che però rimane costante per tutta la vita. Pertanto, il maschio è un portatore del virus con prevalenza superiore e costante rispetto a quella della donna.

Il processo tumorale è in genere lento: può impiegare fino a 20 anni. Un tempo sufficientemente lungo da consentire alle donne che si sottopongono regolarmente allo screening di interrompere lo sviluppo del tumore fin dagli stadi iniziali.

Per la diagnosi precoce e la distruzione delle lesioni provocate da questo virus prima della degenerazione dell'alterazione delle cellule è fondamentale sottoporsi ai **programmi di screening** secondo le cadenze consigliate.



3.3 Come si trasmette?

Questa infezione si trasmette per via sessuale, anche se non necessariamente in seguito ad un rapporto sessuale completo. E' difficile stabilire da chi si è contratta l'infezione: il papillomavirus può essere trasmesso dal proprio partner attuale o essere stato trasmesso da partners precedenti. L'incubazione può infatti andare da poche settimane a qualche anno.

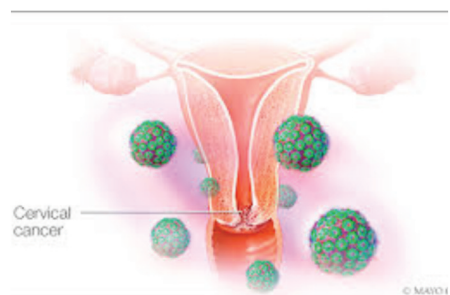


3.4 Si può prevenire?

È molto difficile prevenire questo tipo di infezione. Oltre ad un'indubbia predisposizione genetica (non prevenibile), tutto ciò che sopprime le difese immunitarie può portare alla comparsa di un'infezione da papillomavirus o ad un peggioramento del grado delle lesioni. E' quindi di fondamentale importanza uno stile di vita sano.

Il numero di partners sessuali avuti nella vita ed il numero di partners avuti dal proprio compagno, aumentano il rischio di sviluppare il cancro del collo dell'utero.

Combattere il virus ad ogni costo è meno efficace che controllarne l'evoluzione: il modo più sicuro per prevenire eventuali tumori associati alla presenza del papillomavirus nei soggetti predisposti è quello di eseguire regolarmente il Pap test e la colposcopia (con scadenze dipendenti dal tipo di lesione diagnosticata).



4. LA DIAGNOSI

La diagnosi dell'infezione da HPV viene eseguita sia attraverso la rilevazione, da parte del medico, della presenza delle tipiche lesioni su cute o mucose (condilomi, verruche ecc) oppure attraverso test di screening che consentono di evidenziare le alterazioni delle cellule o dei tessuti provocate dal HPV. Finora, in Italia, il test di screening per la prevenzione del carcinoma del collo dell'utero è stato il Pap test, un esame che rileva le alterazioni delle cellule, raccomandato ogni 3 anni nelle donne con un'età compresa tra i 25 e i 64 anni.

Il nuovo piano di screening prevede la riconversione dei programmi di screening dal **Pap-test al Test HPV** per le donne al di sopra dei 30-35 anni: il Pap-test non scompare ma diventa un esame di completamento (Pap-test di triage) che viene letto solo nelle donne risultate positive al test HPV.

Il Test HPV è un test più efficace del Pap-test per la prevenzione del cervicocarcinoma, in grado di identificare con molto anticipo lo stato di rischio di una donna di avere una lesione rispetto a quanto avveniva con il Pap-test. Per questo motivo, è possibile fare il test meno frequentemente, cioè allungare i tempi tra un Test HPV e il successivo. Infatti, il Test HPV è consigliato ogni 5 anni. L'allungamento dell'intervallo di screening è dovuto al fatto che il Test HPV è un test più protettivo, sensibile e sicuro rispetto al precedente. Per questo per la donna passare dai tre anni ai cinque anni di intervallo tra i test non comporta una minore sicurezza rispetto a fare un Pap-test ogni tre anni. Il prelievo del materiale da esaminare con l'HPV test avviene esattamente come per il Pap-test.

Avere il test virale positivo, quindi, non vuol dire avere il cancro e nemmeno la lesione pre-neoplastica ma solo la necessità di fare alcuni approfondimenti.

Il PROTOCOLLO raccomandato è il seguente:

- se il test HPV è negativo, la donna verrà invitata a ripetere il test di screening dopo cinque anni
- se il test HPV è positivo, si esegue il pap test di triage
- se il Pap test di triage è negativo, il protocollo prevede ripetizione del test HPV a 1 anno e colposcopia in caso di persistenza dell'infezione HPV
- se il Pap-test di triage è positivo, il protocollo prevede colposcopia immediata.

5. TEST DI SCREENING

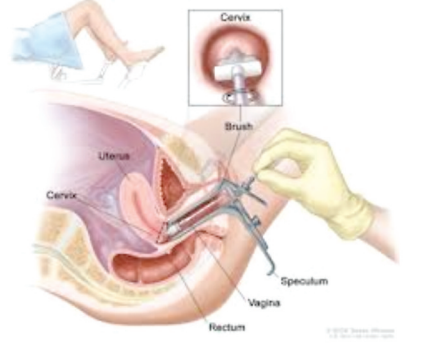
5.1 Pap-test

È un test di screening, volto alla diagnosi precoce di alterazioni o tumori del collo dell'utero.

Questo test andrebbe eseguito regolarmente, ogni tre anni, da tutte le donne dopo l'inizio dell'attività sessuale o comunque a partire dai 25 anni di età.

L'esame si effettua nel corso di una normale visita ginecologica, durante la quale si applica lo speculum, uno speciale strumento che dilata leggermente l'apertura vaginale in modo da favorire il prelievo. L'operatore inserisce poi delicatamente una speciale spatola e un bastoncino cotonato che servono a raccogliere piccole quantità di muco rispettivamente dal collo dell'utero e dal canale cervicale.

L'unica controindicazione all'esecuzione dell'esame è la presenza di flusso mestruale, per cui sarebbe bene fissare l'appuntamento ad almeno tre giorni dalla fine delle mestruazioni e una settimana prima di quando si prevede possa subentrare il ciclo successivo.



L'esame dura al massimo 5 minuti e non è doloroso. Alcune donne possono provare un leggero fastidio e avere qualche piccola perdita nei giorni successivi all'esame.

5.2 HPV Test

Consiste nel prelievo di una piccola quantità di cellule dal collo dell'utero che vengono successivamente analizzate per verificare la presenza di DNA del Papillomavirus. Questo test deve essere eseguito ogni 5 anni.

Le modalità di esecuzione dell'esame sono analoghe a quelle del Pap-test: nel corso di una normale visita ginecologica, si applica lo speculum, uno speciale strumento che dilata leggermente l'apertura vaginale in modo da favorire il prelievo. L'operatore inserisce poi delicatamente una speciale spatola e un bastoncino cotonato che servono a raccogliere piccole quantità di muco rispettivamente dal collo dell'utero e dal canale cervicale da esaminare in laboratorio.

Non occorre nessuna preparazione specifica per effettuare il Test HPV.

L'esame dura al massimo 5 minuti e non è doloroso. Alcune donne possono provare un leggero fastidio e avere qualche piccola perdita nei giorni successivi all'esame. Dopo l'esecuzione del Test HPV si può riprendere subito la propria vita normale, senza nessun tipo di limitazione.



5.3 Colposcopia

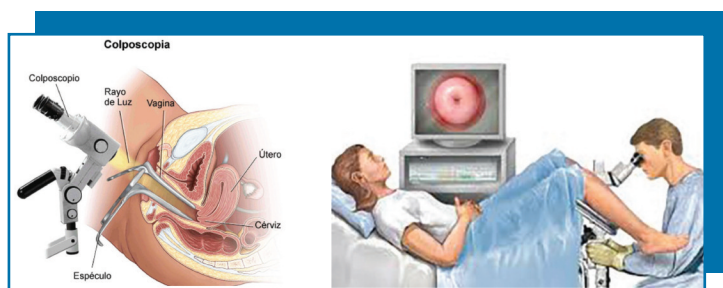
È un esame diagnostico volto a studiare eventuali anomalie delle cellule del collo dell'utero evidenziate con il Pap-test e altri disturbi quali sanguinamenti e dolori pelvici.

Lo studio della cervice uterina avviene tramite un colposcopio, uno strumento simile ad un binocolo consente di esaminare l'interno della vagina, pur non venendo inserito al suo interno.

Il medico può applicare alla cervice alcuni liquidi (per esempio acido acetico o soluzioni iodate) che aiutano a visualizzare meglio eventuali anomalie cellulari.

Per effettuare la colposcopia non occorre alcun particolare tipo di preparazione. Talvolta il medico può ritenere opportuno asportare i contraccettivi intrauterini (IUD o spirale) durante l'esame.

La durata dell'esame varia dai 10 ai 20 minuti, al termine dei quali la paziente può tornare alla propria vita normale. L'esame non è doloroso. È possibile avvertire un senso di formicolio o un lieve bruciore al momento dell'applicazione dell'acido acetico o delle soluzioni iodate.



6. LA VACCINAZIONE

6.1 Premesse

La vaccinazione, che non sostituisce il Pap-test che le donne devono comunque eseguire regolarmente, è l'arma più efficace di prevenzione e di protezione verso i sierotipi di HPV ad alto rischio oncogeno sia per la donna ma anche per l'uomo e verso i sierotipi a basso rischio oncogeno, causa delle lesioni cutanee (condilomi).

In Italia, la vaccinazione è consigliata e offerta gratuitamente agli adolescenti preferibilmente intorno al 12° anno di età, prima dell'inizio dell'attività sessuale e perché la risposta immunitaria è molto efficiente. Il vaccino resta gratuito fino a 14 anni e dopo questa età è comunque possibile vaccinarsi pagando un contributo alla spesa.

Tra le domande più frequenti che si pongono i genitori, anche quella se la vaccinazione sia utile ai ragazzi: la risposta è sicuramente sì. ***“Al papilloma virus non importa se sei un ragazzo o una ragazza. Il virus può provocare il cancro e molte altre malattie.”*** Questo è uno degli slogan ideati da un gruppo di ricercatori americani che si è interrogato sul modo più efficace per rispondere alle domande e ai dubbi dei genitori riguardo alla vaccinazione contro il virus del Papilloma umano.

Attraverso la vaccinazione è possibile interrompere la catena che dalla semplice infezione può portare al cancro: permettendo all'organismo di contrastare l'infezione, non si verificheranno cambiamenti delle cellule del collo dell'utero che portano, negli anni, allo sviluppo del tumore.

Da alcuni anni sono disponibili **due vaccini**: quello bivalente contro i tipi 16 e 18 responsabili dei tumori del collo dell'utero, e quello quadrivalente, contro i tipi 16 e 18 e contro i tipi 6 e 11, responsabili del maggior numero di condilomi.

Da circa 1 anno è disponibile il vaccino per 9 ceppi il **Gardasil9** di cui 7 ad alto rischio (in tutto sono 12) che coprono circa il 90% delle lesioni!



6.2 Posologia

- Individui dai 10 a 13 anni di età al momento della prima iniezione

Gardasil9 può essere somministrato secondo una schedula di vaccinazione a 2 dosi (0, 6 – 12 mesi) o 3 dosi (0, 2, 6 mesi). Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro un periodo di 1 anno.

- Individui dai 14 ai 45 anni di età al momento della prima iniezione

Gardasil9 può essere somministrato secondo una schedula di vaccinazione a 3 dosi (0, 2, 6 mesi). Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro un periodo di 1 anno.

- Individui dai 45 ai 65 anni di età al momento della prima iniezione, con pregresse lesioni da HPV o trattati per lesioni HPV correlate

Gardasil9 può essere somministrato secondo una schedula di vaccinazione a 3 dosi (0, 2, 6 mesi). Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro un periodo di 1 anno.

Si raccomanda che gli individui che ricevono una prima dose di Gardasil9 completino il ciclo vaccinale con Gardasil9.

Il vaccino deve essere somministrato per iniezione intramuscolare. Il sito preferito è la regione deltoidea del braccio o l'area anterolaterale superiore della coscia.



6.3 Protocollo operativo della vaccinazione AntiHPV 9 valente

L'80% circa delle infezioni da HPV sono transitorie, asintomatiche e guariscono spontaneamente; in una minoranza dei casi, l'infezione è causa di lesioni verrucose, condilomi, o di lesioni che possono evolvere in tumori della cervice uterina (primo tumore riconosciuto dall'OMS come sicuramente causato dall'infezione HPV), della vulva e della vagina, dell'ano e del pene nell'uomo.

Non esiste una terapia specifica per le infezioni da HPV; per tale motivo le alterazioni cellulari del collo dell'utero possono essere evidenziate con il PAP test e con l'HPV DNA test.

Non esistono invece metodiche di screening per le lesioni precancerose dei genitali maschili, né della regione anale e orofaringea.

L'HPV si trasmette tramite i rapporti sessuali, anche non completi; l'uso del preservativo riduce il rischio di trasmissione ma non lo annulla, poiché il virus può annidarsi in aree cutanee non protette dal preservativo stesso.

La vaccinazione, che non sostituisce i test di screening che le donne devono comunque eseguire regolarmente, è un efficace metodo di prevenzione e di protezione verso i sierotipi di HPV ad alto rischio oncogeno sia per la donna ma anche per l'uomo e verso i sierotipi a basso rischio oncogeno, causa delle lesioni cutanee (condilomi).

I sierotipi 16,18, 31, 33, 45, 52 e 58 sono responsabili del 90% dei tumori del collo dell'utero e dei cancro anali HPV correlati nonché dell'80% delle lesioni cervicali precancerose; i sierotipi 6 e 11 sono responsabili invece del 90% dei condilomi genitali.

Fermo restando che il timing ideale per la vaccinazione è precedente al primo rapporto sessuale, essendo l'immunizzazione più efficace tra i soggetti che non sono mai stati infettati, i soggetti sessualmente attivi dovrebbero essere sottoposti a vaccinazione anche in base ai percorsi diagnostici/preventivi/terapeutici raccomandati.

Una storia precedente di test HPV anomalo o positivo, di presenza di verruche o di infezione da HPV non rappresentano controindicazioni alla vaccinazione, sebbene questa sia meno efficace se il soggetto è già stato infettato con uno o più tipi di HPV considerati nel vaccino.

La vaccinazione anti HPV è immunogenica ed efficace anche nelle donne anziane.



Nelle donne in gravidanza, la vaccinazione non è raccomandata in mancanza di dati certi sulla sicurezza, sebbene sia stato evidenziato che il vaccino anti HPV somministrato in gravidanza, non ha influito sul rischio di eventi avversi eventualmente correlati all'esito della gravidanza stessa. Durante l'allattamento, le donne possono essere vaccinate perché non ci sono effetti negativi sul bambino.

6.4 Procedura per la vaccinazione anti HPV

Il vaccino utilizzato è il Gardasil 9 valente, costituito da proteine (capsidi) di 9 sierotipi virali, 6,11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, sintetizzate con la tecnica del DNA ricombinante. Viene somministrato per via intramuscolare nella regione deltoidea del braccio. Il calendario vaccinale è il seguente.

Programma a 3 dosi: la prima al mese 0, la seconda al mese 2, la terza al mese 6; la seconda dose non deve essere somministrata prima di un mese dalla prima dose e la terza dose non può essere somministrata prima di 3 mesi dalla seconda dose. Il ciclo vaccinale deve essere completato entro 12 mesi dalla prima dose;

La vaccinazione presso il Centro di Villa Mafalda, viene effettuata su richiesta del medico curante della/del paziente, dopo averne valutata l'esigenza/opportunità in base alla storia clinica e alle condizioni dello stesso/stessa.

Dopo ogni somministrazione, il/la paziente deve restare seduto/a per almeno 10'- 15'.



7. TRATTAMENTI CONSIGLIATI

Come abbiamo detto, è possibile che le lesioni causate da HPV guariscano spontaneamente senza necessità di essere trattate anche se è importante evidenziare che la scomparsa delle lesioni non esclude che il virus possa essere ancora presente nell'organismo umano.

Qualora non dovessero scomparire spontaneamente, i trattamenti volti alla loro rimozione sono diversi a seconda della lesione: le verruche cutanee possono essere trattate con soluzioni topiche a base di acido salicilico o acido tricloroacetico o con creme ad azione antivirale, oppure essere rimosse con trattamenti chirurgici locali (diatermocoagulazione, laser terapia, crioterapia); i condilomi genitali e anali vengono generalmente vaporizzati attraverso la diatermocoagulazione o i trattamenti laser; le lesioni precancerose della cervice uterina, vengono asportate con asportazioni parziali del collo dell'utero, con il Laser, o con una particolare "ansa termica" (LEEP) che in pochi minuti consente di eliminare la "parte malata" permettendo alla donna di mantenere inalterate le capacità riproduttive.

Vediamo nel dettaglio, branca per branca, come si tratta il virus HPV:

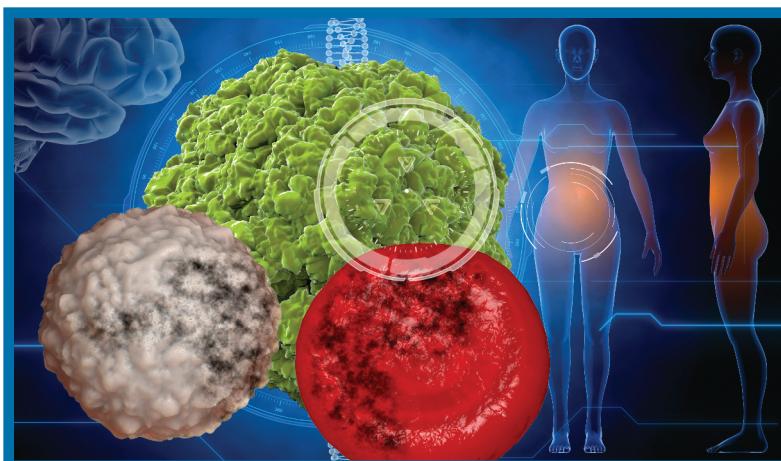
a. Ginecologia: l'HPV nella donna

b. Urologia: l'HPV nell'uomo

c. Otorinolaringoiatria: l'HPV nel tratto orofaringeo

d. Gastroenterologia: l'HPV nel tratto esofageo e ano rettale

e. Dermatologia: verruche virali e mucose



a. GINECOLOGIA: L'HPV NELLA DONNA

Prof. Massimo Giovannini e Dott. Paolo Giovannini

I trattamenti variano in base a:

- Lesione riscontrata
- Genotipizzazione: alto o basso rischio.

I. HPV a basso rischio positivo e assenza di lesione al Pap Test.

Si consiglia controllo HPV genotipizzazione a 6 mesi e eventuale terapia con integratori immunomodulanti per velocizzare il processo di negativizzazione.

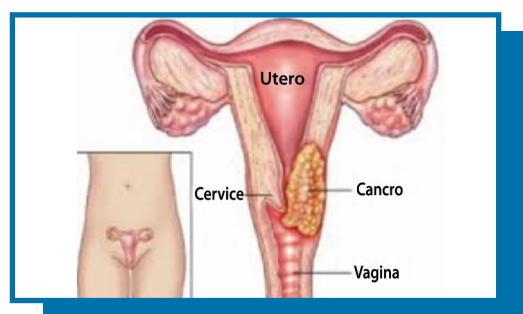
II. HPV ad alto rischio positivo e assenza di lesione al Pap Test.

Anche in questo caso, si consiglia controllo HPV genotipizzazione a 6 mesi e eventuale terapia con integratori immunomodulanti per velocizzare il processo di negativizzazione. Occorre sensibilizzare la paziente al controllo del partner con tampone uretrale/penieno, orale e anale.

III. HPV ad alto rischio positivo e presenza di lesione al Pap Test.

Si consigliano:

- HPV genotipizzazione anale e orale immediata: se positive, invio al colonproctologo/gastroenterologo e/o otorinolaringoiatra;
- colposcopia con eventuale biopsia: se negativa, si prescrive eventuale terapia con integratori immunomodulanti per velocizzare la negativizzazione, poi occorre ripetere le procedure di prevenzione secondaria dopo 6 mesi; se positiva, si propone ablazione laser Co2 o elettrocoagulazione (Leep, Lletz);
- vaccinazione con tre dosi, da iniziare entro 10-20 giorni dal trattamento;
- controllo con Pap Test, HPV genotipizzazione cervicale e colposcopia a 6 mesi;
- sensibilizzare la paziente al controllo del partner con tampone HPV DNA uretrale e penieno, androscopia/peniscopia in caso di positività e consigliare la vaccinazione del partner.



IV. Lesioni HPV correlate macroscopicamente evidenti e con caratteristiche di condilomi perineali/genitali anche in assenza di lesione al Pap Test.

Si consigliano:

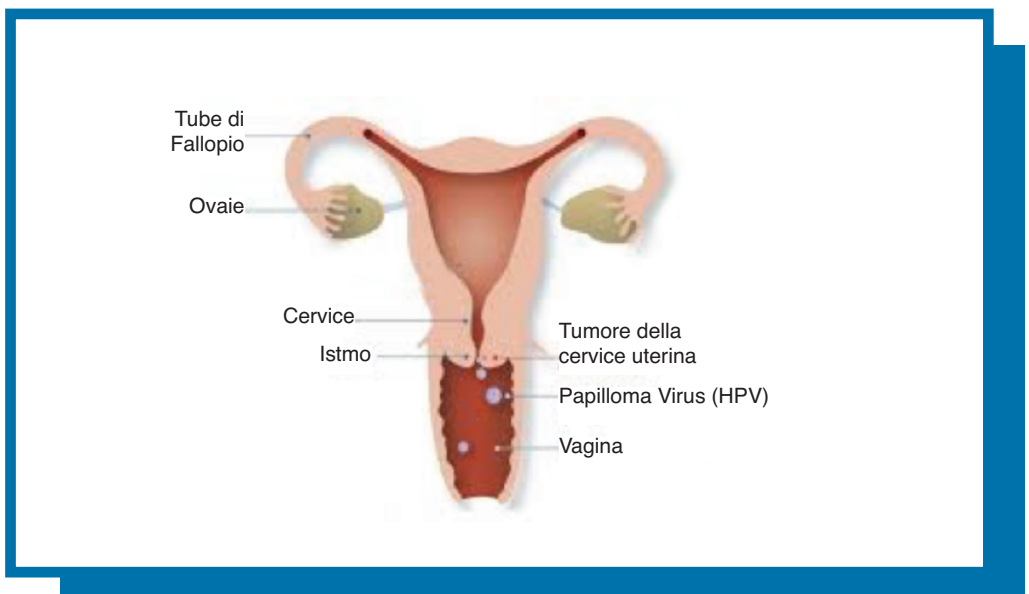
a) HPV genotipizzazione anale e orale immediata: se positive, invio al colonproctologo/gastroenterologo e/o otorinolaringoiatra;

b) colposcopia con eventuale biopsia: se negativa, si prescrive eventuale terapia con integratori immunomodulanti per velocizzare la negativizzazione, poi occorre ripetere le procedure di prevenzione secondaria dopo 6 mesi; se positiva, si propone ablazione laser Co2 o elettrocoagulazione (Leep, Lletz);

c) vaccinazione con tre dosi, da iniziare entro 10-20 giorni dal trattamento;

d) controllo con Pap Test, HPV genotipizzazione cervicale e colposcopia a 6 mesi;

e) sensibilizzare la paziente al controllo del partner con tampone HPV DNA uretrale e penieno, androscopia/peniscopio in caso di positività e consigliare la vaccinazione del partner.



b. UROLOGIA: L'HPV NELL'UOMO

Dott. Massimo Tavani

L'uomo rappresenta una importante riserva del virus, che gioca un ruolo significativo nella trasmissione e nella persistenza della malattia neoplastica nella donna.

L'infezione genitale da HPV è molto frequente negli uomini sessualmente attivi e si manifesta in forme polimorfe che vanno dal classico condiloma acuminato alle forme subcliniche papulomatose e maculari.

L'infezione genitale da HPV, anche nell'uomo, è spesso asintomatica, senza lesioni clinicamente evidenti ma evidenziabili solamente con:

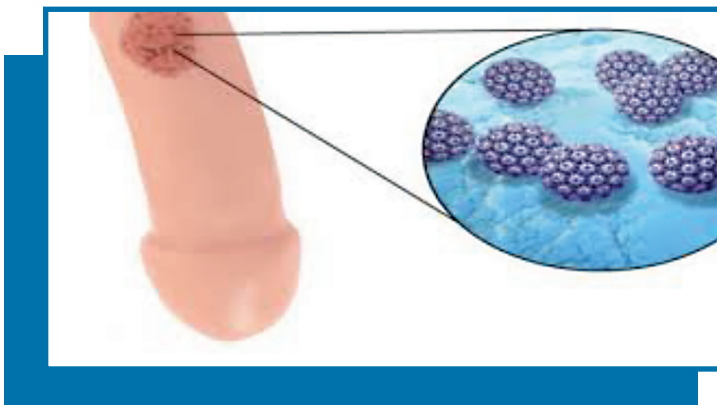
- **la peniscopia**, che permette di evidenziare quelle lesioni che possono sfuggire completamente all'esame clinico come papillomi, condilomi, verruche ecc.
- **indagini di Biologia Molecolare** per la ricerca del DNA virale dell'HPV.

Diagnosi

La diagnosi è essenzialmente clinica sia per quanto riguarda la presenza di condilomi anogenitali, che per quanto riguarda le lesioni cancerose, rare, ma altamente correlate con hpv come cancro del pene e dell'ano.

Importanti, nell'ultimo caso, sono i sintomi precoci come alterazione del colore e della consistenza del pene per quanto riguarda il cancro del pene e prurito e sanguinamento per quanto riguarda il cancro dell'ano.

Potendosi avere la presenza di microlesioni non visibili ad occhio nudo, sempre a livello anogenitale, ci si può avvalere della peniscopia con spennellature di acido acetico al 5% e dell'uretroscopia.



Screening

Non esiste un vero test hpv nell'uomo perciò è buona norma eseguire i tamponi uretrale, anale ed orofaringeo dove non esistono lesioni visibili ma si ha un dubbio o ci si trova di fronte a situazioni a rischio come partner con positività all'hpv, omosessuali (17% in più di sviluppare cancro dell'ano), sistema immunitario deficitario (trapiantati, hiv positivi).

Considerando che l'hpv crea una riduzione della fertilità, si consiglia eseguire il tampone anche in queste situazioni.

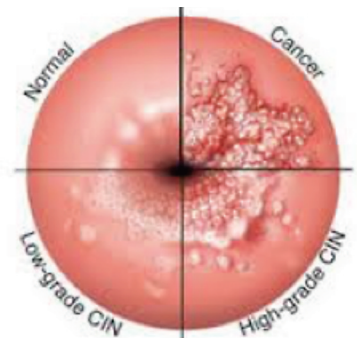
Considerando l'elevata possibilità di venire a contatto con hpv ed il possibile sviluppo di tumori maligni, anche in assenza di lesioni evidenti e sintomi specifici, è raccomandato eseguire i tamponi anche in situazioni non a rischio.

Condilomi e genotipizzazione dell' HPV

I condilomi sessualmente trasmessi, sono causati da **HPV 11/16**, a basso rischio. E' stato osservato comunque che donne con condilomatosi acuminata vulvare o che hanno avuto rapporti con uomini affetti da condilomatosi sono ad aumentato rischio di sviluppare atipie epiteliali, compreso il CIN 3. L'HPV16 infatti è stato individuato in oltre il 10% dei condilomi acuminati, una importante riserva di virus implicati nella carcinogenesi cervicale.

Meno visibili clinicamente sono le papule appena rilevate sulla cute, pigmentate o non pigmentate situate sul glande, prepuzio, frenulo e asta del pene. Queste lesioni sono uniche o multifocali o coalescenti, da 3/5 mm ed oltre 10mm di diametro. Esse rappresentano il caratteristico aspetto della papulosi Bowenoidi, che istologicamente mostrano un range di atipia epiteliale che varia da una semplice flogosi da HPV alla displasia severa/carcinoma in situ.

Le lesioni papulari occorrono in uomini giovani, sono multifocali e localizzate sia al glande che all'asta del pene e possono essere distinte dal più classico morbo di Bowen che tende ad essere unifocale, localizzato al glande del pene di uomini più anziani. Le lesioni papulari del pene sono presenti in circa il 10% degli uomini con condilomi acuminati e nel 5-10% di partners femminili con CIN3.



La storia naturale di queste lesioni non è ben conosciuta, ma si presume che il potenziale maligno sia basso.

L'HPV 16 è stato estratto dal 90% delle biopsie; le lesioni papulari del pene aumentano significativamente il rischio di neoplasia cervicale e rappresentano un'importante riserva di HPV ad alto rischio. Questa associazione è un altro esempio della simile epidemiologia di questa malattia che è associata con virus sia a basso che ad alto rischio, indicando che i condilomi acuminati sono la spia di altre lesioni genitali associate a flogosi da HPV.

La relativa frequenza di HPV associata a papule pigmentate o no, comparata all'alta rilevanza di infezione da HPV nella donna, evidenzia in questa lesione dell'uomo, la maggiore riserva dei genotipi di HPV che sono implicati nella carcinogenesi genitale.

La **peniscopopia**, dunque in aggiunta all'esplorazione clinica, permette soprattutto la scoperta di lesioni unicamente subcliniche, che appaiono dopo applicazione di acido acetico sotto forma di "aree aceto-bianche" in pazienti abitualmente asintomatici, partners regolari di donne che presentano lesioni virali condilomatose.



Trattamento

Il trattamento, dalle lesioni semplici (condilomi) a quelle neoplastiche (cancro del pene e dell'ano) è **chirurgico**:

- se ci troviamo di fronte condilomi anogenitali, si esegue la rimozione con resezione chirurgica, laser, crioterapia o diatermocoagulazione.
- se ci si trova di fronte a cancro del pene ed ano, l'exeresi chirurgica potrebbe essere il primo step di una terapia integrata, in base alla stadiazione, con chemio e radio terapia.

Vaccini

Sempre sul versante cura troviamo i vaccini. utilizzati nell'uomo, il tetra ed il nonavalente (gardasil) proteggono contro i ceppi che fanno sviluppare condilomi e quelli implicati nel favorire il cancro ano-genitale.

Premesso che l'azione massima del vaccino si esplica prima dell'inizio dell'attività sessuale, si può comunque proporre con efficacia anche successivamente, specie considerando la tollerabilità, essendo utilizzato non il virus ma l'involucro proteico (capside), che può creare solo reazioni locali nel sito di inoculazione o cefalea.

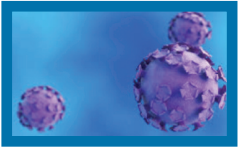
E' pertanto consigliabile eseguire gardasil9 con tre dosi a 0,2 e 6 mesi sia quando si ha una positività ai tamponi anche senza lesioni evidenti, che come prevenzione dopo rimozione di condilomi ano-genitali specie in quei casi dove si è già avuto un certo numero di recidive.

c. OTORINOLARINGOIATRIA: L'HPV NEL TRATTO OROFARINGEO

Dott. Giovanni Mancini e Dott. Antonino Incammissa

L'infezione da papilloma-virus (HPV), soprattutto HPV16 e molto meno frequentemente HPV18, può essere alla base di neoplasie orofaringee, soprattutto alla tonsilla anche quando non coesistono i comuni fattori di rischio.

L'infezione da Hpv rappresenta la causa del 32-36 per cento dei tumori dell'orofaringe, in termini numerici circa 3000 nuovi casi per anno.



La maggior parte dei tumori associati all'HPV (Human Papilloma Virus) della testa e del collo (HPV - HNC) sono causati da HPV16; più raramente da HPV18, co-fattori come il fumo, alcol, contribuiscono alla progressione dell'HPV e dell'HNC (Head Neck Cancer tumori testa-collo) interferendo con il mRNA soppressore del tumore, compromettendo in questo modo, i mediatori del sistema immunitario, meccanismo mediante il quale alcuni frammenti di **RNA** sono in grado di interferire (spegnere) l'espressione genica delle cellule tumorali favorendo la crescita. Solitamente l'infezione provocata da questo virus non causa nessuna alterazione e si risolve spontaneamente.

Se l'infezione si prolunga nel tempo, possono insorgere **malattie** della cute e delle **mucose**. Un esempio è la lesione mucosa a livello del collo **dell'utero, della tonsilla per i tumori testa-collo**.



La maggior parte di queste lesioni guarisce spontaneamente, ma alcune, se non trattate, progrediscono lentamente verso forme **tumorali**.

Anche se il virus si contrae generalmente attraverso **rapporti sessuali**, non si possono escludere vie indirette dell'infezione come la saliva. Studi pubblicati nel 2017 hanno evidenziato la presenza del Dna dell'Hpv in campioni di sangue di donne senza tumore, positive agli screening. Per concludere, le principali sfide nel settore e le prospettive per il futuro sono: diagnosi precoce di HPV per tumori oro-faringei, nelle prime fasi della malattia.

I tipi di virus del papilloma umano possono venir suddivisi in HPV a basso rischio, i quali attaccano la cute (6, 11, 42, 43, 44) e HPV ad alto rischio, i quali attaccano le mucose (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68). Si calcola che oltre il 70% delle donne contraggano un'infezione genitale da HPV nel corso della propria vita, ma la grande maggioranza di queste infezioni è destinata a scomparire spontaneamente nel corso di pochi mesi grazie al loro sistema immunitario.

Solo in caso di persistenza nel tempo di infezioni di HPV ad alto rischio oncogenico, è possibile, in una minoranza dei casi, lo sviluppo di un tumore maligno oro-faringeo.

d. GASTROENTEROLOGIA E PROCTOLOGIA: L'HPV NEL TRATTO ESOFAGEO E ANORETTALE

Prof. Andrea Lepri, Prof.ssa Simonetta Montano

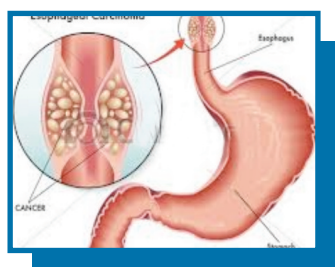
Esofago

Il rischio di sviluppare un tumore esofageo da infezione da HPV è legato al ceppo del virus ad alto rischio (**HPV 16 e 18**), mentre gli altri ceppi sono meno virulenti e a basso rischio.

Nell'esofago si può sviluppare il **“PAPILLOMA SQUAMOSO DELL'EPITELIO STRATIFICATO”** che può essere legato sia all'infezione da HPV che al reflusso gastroesofageo.

Raramente possono dare disturbi e solo se molto grandi disfagia.

Non è considerata lesione maligna ma molti studi dimostrerebbero un aumento di tre volte del rischio di tumore esofageo.



Ano

L'infezione da HPV dell'ano si contrae con i rapporti sessuali. Può procurare, in relazione ai ceppi di HPV, verruche (condilomi) genitali ed anali. In questi casi, i sintomi possono comparire anche dopo un anno dall'infezione.

L'uso del profilattico non rimuove il rischio di contagio.

L'HPV rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza del tumore dell'ano: l'88% sono correlati all'infezione di HPV virus e particolarmente il 73% al ceppo 16 e solo il 5% al ceppo 18.

Da quanto premesso ne deriva l'importanza di un accurato programma di sensibilizzazione, di screening e di vaccinazioni che nostri colleghi ginecologi stanno portando avanti. Per quanto attiene all'apparato digerente è da mettere in atto una accurata valutazione dei pazienti con eventuali esami endoscopici e di monitoraggio.

E) DERMATOLOGIA: LE VERRUCHE VIRALI CUTANEE E MUCOSE

Dott. Rosario Soda

Le verruche sono neoformazioni epiteliali benigne di natura virale che si presentano sotto forma di papule esofitiche a superficie verrucosa o di vegetazioni epidermiche e si localizzano a livello cutaneo (comuni o volgari, filiformi o digitate e piane) o delle mucose (papillomi virali e condilomi).

Possono essere classificate in base al loro aspetto clinico in verruche volgari o comuni (58-70%), filiformi o digitate e piane (2-4%) e in base alla loro localizzazione in plantari (24-34%), genitali o condilomi acuminati e papillomi della mucosa orale e della laringe.

Le verruche rappresentano condizioni cutanee comuni che colpiscono più frequentemente i bambini e i giovani adulti risultando abbastanza rare nei primi anni di vita e negli anziani e sono causate da papilloma virus (HPV Human Papillomavirus), virus a DNA circolare a doppia elica della classe dei papovavirus di cui sono noti oltre 80 tipi.

Ciascun tipo di HPV mostra un particolare tropismo per gli epitelii squamosi stratificati di cui induce proliferazione con predilezione per determinate aree corporee dove produce un certo tipo di lesione cutanea. Tab.1

TAB 1 - FORME CLINICHE E TIPI DI HPV	
Volgari	2, 27, 57, 1, 4, 26, 28, 29
Plantari	1, 2, 27, 57, 4
Filiformi/ Digitate	2
Piane	3, 10, 2, 26-29, 41
Condilomi e Papillomi	6, 11, 30, 40, 43, 44, 45, 51

La trasmissione delle verruche è interumana diretta o indiretta ed è favorita da un'alterazione della funzione di barriera cutanea in seguito a microtraumi e/o macerazione nonché dall'ambiente caldo umido e dipende da diversi fattori tra cui la localizzazione delle lesioni, il tipo di contatto, la carica virale e lo stato immunologico sia generale che locale del soggetto (risposta cellulo-mediata e umorale).

Il periodo di incubazione è variabile da alcune settimane ad oltre 1 anno e l'infezione può rimanere anche in una fase subclinica con presenza di particelle virali e assenza di alterazioni cutanee e mucose o in una fase latente con presenza del DNA virale nel tessuto che può essere individuato con specifiche tecniche diagnostiche (HPV screening/analisi qualitativa PCR e HPV genotipizzazione).



Le verruche volgari o comuni sono di solito dovute ad HPV 2 e si presentano come papule esofitiche uniche o multiple a bordo netto, superficie irregolare verrucosa o



vegetante con punteggiature rossastre e con dimensioni variabili da 2 mm a più di un 1 cm di diametro e possono insorgere in qualsiasi sede con predilezione per la superficie dorsale delle mani e delle dita e per la zona palmare.

Le verruche plantari, di solito provocate da HPV 1, si presentano come papule o placche endofitiche uniche (mirmecia) o multiple tondeggianti o lenticolari, a limiti netti con collareto corneo ben evidente e superficie ipercheratosica costellata da punteggiature brunastre con scomparsa dei normali solchi cutanei (dermatoglifi) e spesso risultano dolorose sia alla pressione che con la deambulazione.



Una variante clinica è rappresentata dalle **verruche a mosaico** (HPV 2) che si manifestano come piccole papule superficiali confluenti in placche cheratosiche per lo più asintomatiche.





Le verruche filiformi o digitate (HPV 2) sono lesioni allungate, esofitiche di aspetto cheratosico, di solito localizzate alla zona della barba o in sede periorifiziale (naso, bocca, occhi).



Le verruche piane (HPV 3 e 10) sono lesioni papulose poco rilevate di 2-4 mm di diametro del colore della cute normale o rosa-giallastro e localizzate solitamente al viso, al dorso delle mani, alle braccia e alle gambe.



I condilomi (HPV 6 e 11 e altri) sono l'espressione dell'infezione da HPV in sede genitale e costituiscono una delle più comuni malattie a trasmissione sessuale. Si manifestano come lesioni papulose di consistenza molle, allungate a superficie verrucosa, spesso multiple e in genere asintomatiche

Si localizzano nel maschio a livello del prepuzio, del frenulo, del glande, del solco balano-prepuziale e della cute dell'asta mentre nella donna si osservano a livello del vestibolo vaginale (labbra, clitoride, area peri-uretrale, vagina).



L'infezione genitale da HPV può rimanere anche in una fase subclinica senza lesioni visibili e in tal caso può essere evidenziata solo ricorrendo a tecniche diagnostiche di biologia molecolare.

Il tipo di trattamento dipende dal tipo (volgare, piana, a mosaico), dalla localizzazione, dal numero e dalla grandezza delle lesioni nonché dall'età del paziente e dalla eventuali patologie associate (diabete, allergie).

TAB 2 - SCELTA DEL TRATTAMENTO

- Tipo di verruca
- Localizzazione, numero e grandezza delle lesioni
- Stato immunitario
- Malattie associate
- Età del paziente
- Sopportazione del dolore
- Rischio esiti cicatriziali

Il trattamento ha la finalità di prevenire la diffusione delle verruche ad altre sedi corporee o ad altri individui, eliminare i disturbi funzionali correlati alla presenza delle verruche anche in rapporto alle motivazioni di natura estetica e psicologica del paziente.

A prescindere dal tipo di trattamento eseguito vi sono forme piuttosto resistenti e sono riportati tassi di recidiva in circa il 30% dei casi.

TAB 3 - METODICHE DI TRATTAMENTO

- **Trattamenti chimici**
 - Cheratolitici
 - Acido salicilico
 - Acido tricloroacetico
 - Acido retinoico
 - Podofilina
 - Acido formico
 - Iodossido di potassio
- **Trattamenti fisici e chirurgici**
 - Curettage
 - Crioterapia
 - Diatermocoagulazione
 - Laserterapia
- **Trattamenti immunomodulanti**
 - Imiquimod
- **Altri trattamenti**
 - Terapia fotodinamica
 - Interferone
 - Vaccini
 - Non intervento (possibile regressione spontanea)

Prezzi

VISITA SPECIALISTICA CENTRO HPV	100,00 €
VISITA SPECIALISTICA + COLPOSCOPIA + ECO TRANV.	150,00 €
VISITA SPECIALISTICA + PENISCOPIA	150,00 €
VISITA SPECILISTICA + FARINGOLARINGOSCOPIA	150,00 €
VISITA SPECIALISTICA + ANORETTOSCOPIA	150,00 €

Test di screening	1 TAMPONE	2 TAMPONI	3 TAMPONI
HPV SCREENING TUTTI GENOTIPI VIRALI	50,00 €	90,00 €	120,00 €
HPV SCREENING SOLO ALTO RISCHIO (CE-IVD)	45,00 €	80,00 €	110,00 €
HPV TIPIZZAZIONE TUTTI I TIPI VIRALI	50,00 €	90,00 €	120,00 €
HPV TIPIZZAZIONE SOLO ALTO RISCHIO (CE-IVD)	45,00 €	80,00 €	110,00 €
HPV SCREENING + TIPIZZAZIONE TUTTI I GENOTIPI VIRALI	70,00 €	130,00 €	200,00 €
HPV SCREENING + TIPIZZAZIONE SOLO ALTO RISCHIO (CE-IVD)	60,00 €	110,00 €	170,00 €
HPV mRNA	120,00 €		
PAP TEST	20,00 €		
BIOPSIA CODILOMI E ALTRE LESIONI	50,00 €		

Contatti



Casa di Cura Privata VILLA MAFALDA

Via Monte delle Gioie, 5 – 00199 Roma

Segreteria Centro HPV

Tel. 06 86094-757/781

Email centrohpv@villamafalda.com – info@massimogiovannini.info

www.villamafalda.com

HPV

CENTRO MULTIDISCIPLINARE
PER LA PREVENZIONE
LA DIAGNOSI E LA CURA
DEL PAPILOMA VIRUS
VILLA MAFALDA



Casa di Cura Privata

VILLA MAFALDA

Via Monte delle Gioie, 5 – 00199 Roma

Segreteria Centro HPV

Tel. 06 86094-757/781

Email centrohpv@villamafalda.com – info@massimogiovannini.info

www.villamafalda.com