

# HPV

**Dr. Luigi Costabile**

E' oggi, insieme al Pap-test, è l'esame di riferimento per la diagnosi precoce del tumore del collo dell'utero.

Consiste nel prelievo di una piccola quantità di cellule dal collo dell'utero che vengono analizzate in laboratorio con tecniche di biologia molecolare per verificare la presenza dello Human Papilloma Virus (HPV):  
una comune infezione virale che si trasmette prevalentemente per via sessuale.

**Dr. Luigi Costabile**

Nella maggior parte dei casi il virus viene eliminato spontaneamente dal sistema immunitario, tuttavia, se l'infezione persiste, negli anni può causare le alterazioni pre-cancerose da cui può originare il cancro al collo dell'utero.

Il test HPV, rilevando se il virus è presente - **e in quali tipi specifici**- è dunque uno strumento molto efficace per rilevare infezioni potenzialmente dannose e monitorarle nel tempo.

**Dr. Luigi Costabile**

L'HPV-test è un esame a cui tutte le donne dopo i 30 anni dovrebbero sottoporsi, una volta ogni 5 anni (***se il test risulta negativo, altrimenti si ripete secondo le indicazioni del medico***) e permette di distinguere le situazioni a rischio, consentendo al medico o di allungare gli intervalli dei controlli o di effettuare esami più ravvicinati. Vale la pena ricordare che il cancro al collo dell'utero è una neoplasia che è preceduta sempre da alterazioni precancerose che, se identificate ed eliminate, permettono di prevenire lo sviluppo del tumore.

Per il test HPV non occorre alcuna preparazione particolare.

Dr. Luigi Costabile

## COME SI SVOLGE?

Per prevenire l'insorgenza del carcinoma del collo dell'utero si sta ormai imponendo a livello mondiale l'abbinamento del tradizionale test di Papanicolau (Pap-test) con la ricerca del papillomavirus.

La disponibilità di test di laboratorio per identificare e tipizzare il virus è una realtà ormai consolidata.

Dr. Luigi Costabile

Tale indagine consiste nello scovare il genoma virale, mediante metodiche di biologia molecolare (Polymerase Chain Reaction, PCR, o Hybrid Capture type 2, HC2), nelle cellule genitali femminili, prelevate mediante uno spazzolino dal collo dell'utero con le medesime modalità con cui si attua il **Pap-test**.

Dr. Luigi Costabile

Il campione viene quindi immerso in un liquido, per poi essere trasportato al laboratorio dove verrà analizzato. In particolare, il test HPV identifica chi è positivo o negativo per uno o più dei tipi virali ad alto rischio oncogeno.

Dagli studi più recenti è stato dimostrato che l'assenza di DNA virale equivale a stabilire con certezza che non esistono lesioni precancerose e cancerose cervicali (CIN III: carcinoma invasivo).

**Dr. Luigi Costabile**

**La contemporanea negatività dell'HPV e del Pap-test** permette quindi d'identificare le pazienti a basso rischio che non hanno lesioni attuali e che non ne svilupperanno nell'immediato futuro.

Di contro, un test positivo all'HPV non significa necessariamente che una donna svilupperà un **cancro della cervice uterina**, ma fornisce informazioni supplementari sui potenziali rischi, e consente al medico di effettuare controlli più ravvicinati.

**Dr. Luigi Costabile**



Sarà così possibile cogliere in anticipo qualsiasi segno della malattia e procedere a un trattamento efficace. In un'indagine del Gisci (il Gruppo italiano screening del cervicocarcinoma), **l'associazione "Pap-test e HPV" ha permesso d'identificare il 40% in più di CIN II-III sfuggiti al solo test di Papanicolau.** Dunque, l'unione fa la forza. Ma non soltanto: con il "test di genotipizzazione virale" è possibile ulteriormente centrare il cammino diagnostico.

Dr. Luigi Costabile

Diverse ricerche hanno infatti dimostrato che all'interno del gruppo di donne "HPV positive", quelle portatrici del ceppo genetico 16 e/o 18 presentano **un rischio maggiore delle restanti donne sempre "HPV positive" di sviluppare una lesione CIN III e un carcinoma invasivo.**

**Dr. Luigi Costabile**

Così, per esempio, nelle pazienti con un **Pap-test negativo** ma positive all'HPV, la **genotipizzazione** può essere utile per rinviare a un controllo più ravvicinato (6 mesi) le donne con i tipi **16 e/o 18**; se il successivo controllo confermerà la persistenza dello stesso tipo virale è indicata la **colposcopia**. Sottoporsi all'**HPV test** significa identificare una cruciale causa che genera lesioni benigne e maligne, “causa” che si acquisisce sessualmente, in modo prioritario.

Dr. Luigi Costabile

È bene ribadire che il verdetto positivo (affermativo) da parte di tale test non vuol dire “avere un tumore”: significa che l’aggressività di questo ospite

può comportare negli anni dapprima una lesione benigna

e solo successivamente una metamorfosi maligna.

Dr. Luigi Costabile

La combinazione dei due esami, **Pap test e HPV-test**, costituisce il controllo più efficace per rilevare a uno stadio iniziale i segni di un cancro del collo dell'utero nelle donne sopra i 30 anni.

Il prelievo del campione cellulare dal collo dell'utero va effettuato almeno 5 giorni prima delle mestruazioni o almeno 5 giorni dopo la loro fine.

Inoltre, occorre che siano trascorsi almeno 2 giorni dall'ultimo rapporto sessuale e almeno 5 da un'eventuale visita ginecologica o dall'impiego di irrigatori vaginali, ovuli o candele

## DEFINIZIONI COME ALTERAZIONI CELLULARI REATTIVE:

### Le cellule sono alterate, ma non tumorali.

Le alterazioni possono essere conseguenti ad infezioni( batteri, funghi o virus ) oppure a infiammazioni, terapie, presenza di spirale, atrofia nella menopausa. - ASC-US ( atipia delle cellule squamose di significato indeterminato )

Sono presenti delle cellule alterate la cui evoluzione è imprevedibile.

**Sono considerate comunque lievi anomalie e spesso sono legate all'HPV.**

### **E' consigliabile una delle seguenti opzioni:**

- 1 ) HPV test, se negativo ripetizione del Pap-test dopo 1 anno, se positivo si invia a colposcopia;
- 2) pap-test dopo 6 mesi;
- 3) colposcopia. - L-SIL ( lesione intraepiteliale di grado lieve )

## DEFINIZIONI COME :

**E' presente una lesione pretumorale dovuta al virus HPV**

**(papillomavirus umano), indicata come L-SIL o displasia lieve, che ha tuttavia poca possibilità di evolvere.**

**Si consiglia di eseguire l'HPV test per determinare se il virus appartiene alla classe ad alto rischio per lo sviluppo di un carcinoma.**

**Sebbene un'alta percentuale di casi la lesione sparisca spontaneamente e il periodo di intervallo per lo sviluppo di una neoplasia sia lungo, dell'ordine di anni, in ogni caso è consigliabile rivolgersi al ginecologo per una colposcopia. - ASC-H ( cellule squamose atipiche, non si può escludere una lesione intraepiteliale di alto grado).**

Sono state trovate cellule atipiche che sono sospette per una lesione di alto grado, ma non hanno tutte le caratteristiche per essere classificate con certezza .

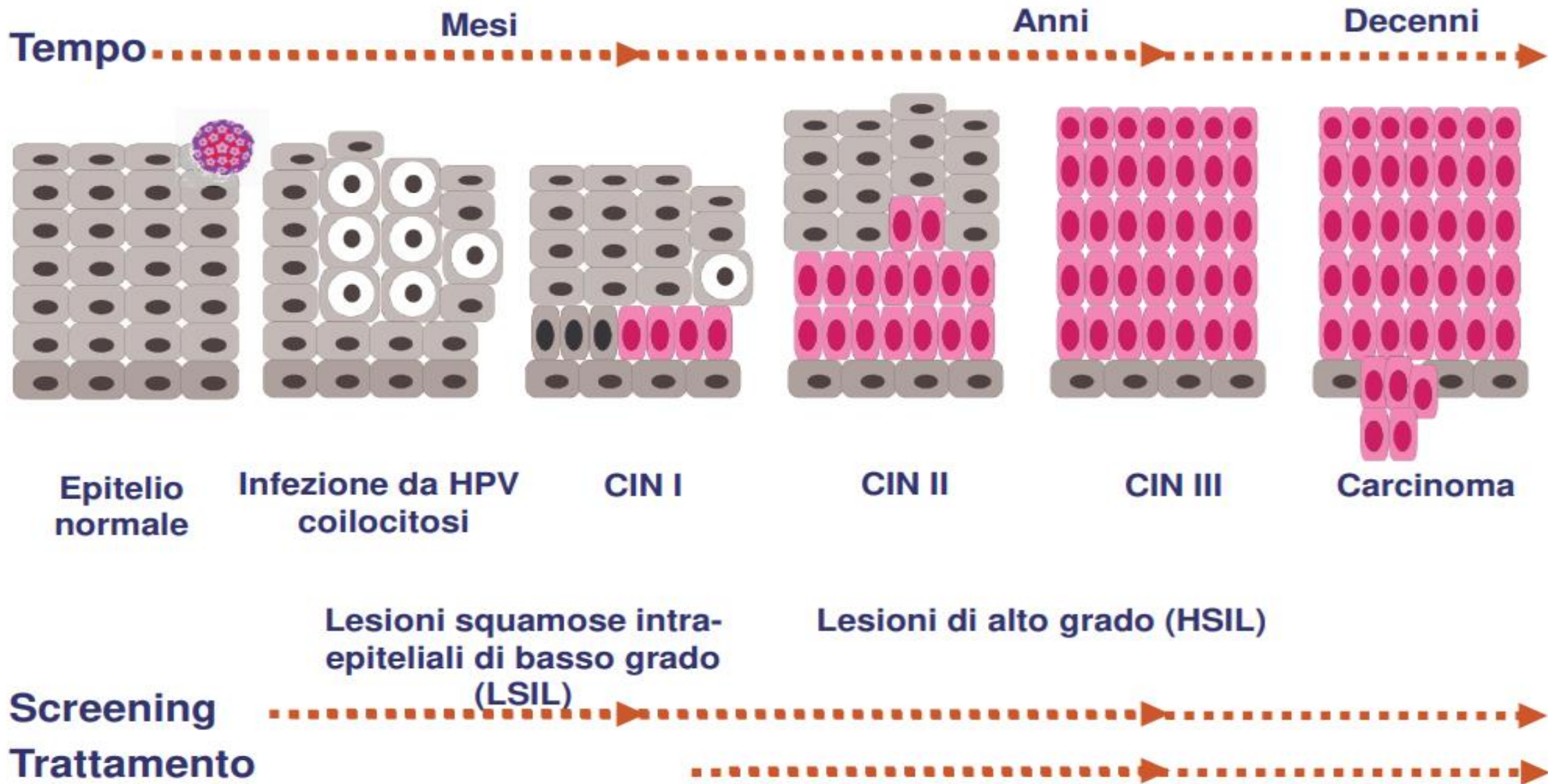
Necessitano assolutamente ulteriori accertamenti ( colposcopia ). - H-SIL ( lesione intraepiteliale di alto grado )



E' presente una lesione preneoplastica probabilmente ancora limitata, chiamata H-SIL o displasia moderata o severa, che ha un alto rischio di evoluzione in un carcinoma invasivo: pertanto sono imperativamente necessari ulteriori accertamenti ( colposcopia ). – AGC ( cellule ghiandolari atipiche ).

**Le cellule atipiche e sospette di lesione pretumorale potrebbero provenire dal canale cervicale o dall'endometrio; anche in questo caso sono necessari ulteriori accertamenti in tali sedi e la donna deve rivolgersi al ginecologo. - Carcinoma o Adenocarcinoma.**

La trasformazione neoplastica è già in atto e sono necessari accertamenti urgenti.



Dr. Luigi Costabile

**OGNI MILIONE DI PERSONE POSITIVE CON QUALUNQUE TIPO DI HPV**

**100.000 svilupperanno una anomalia cervicale**

**8.000 svilupperanno un CIN III (ca in situ)**

**1.600 svilupperanno un carcinoma della cervice**

**Dr. Luigi Costabile**

**Le donne positive ad HPV devono eseguire il pap test e non fare la colposcopia**

**Se la citologia del pap test è positiva deve fare la colposcopia**

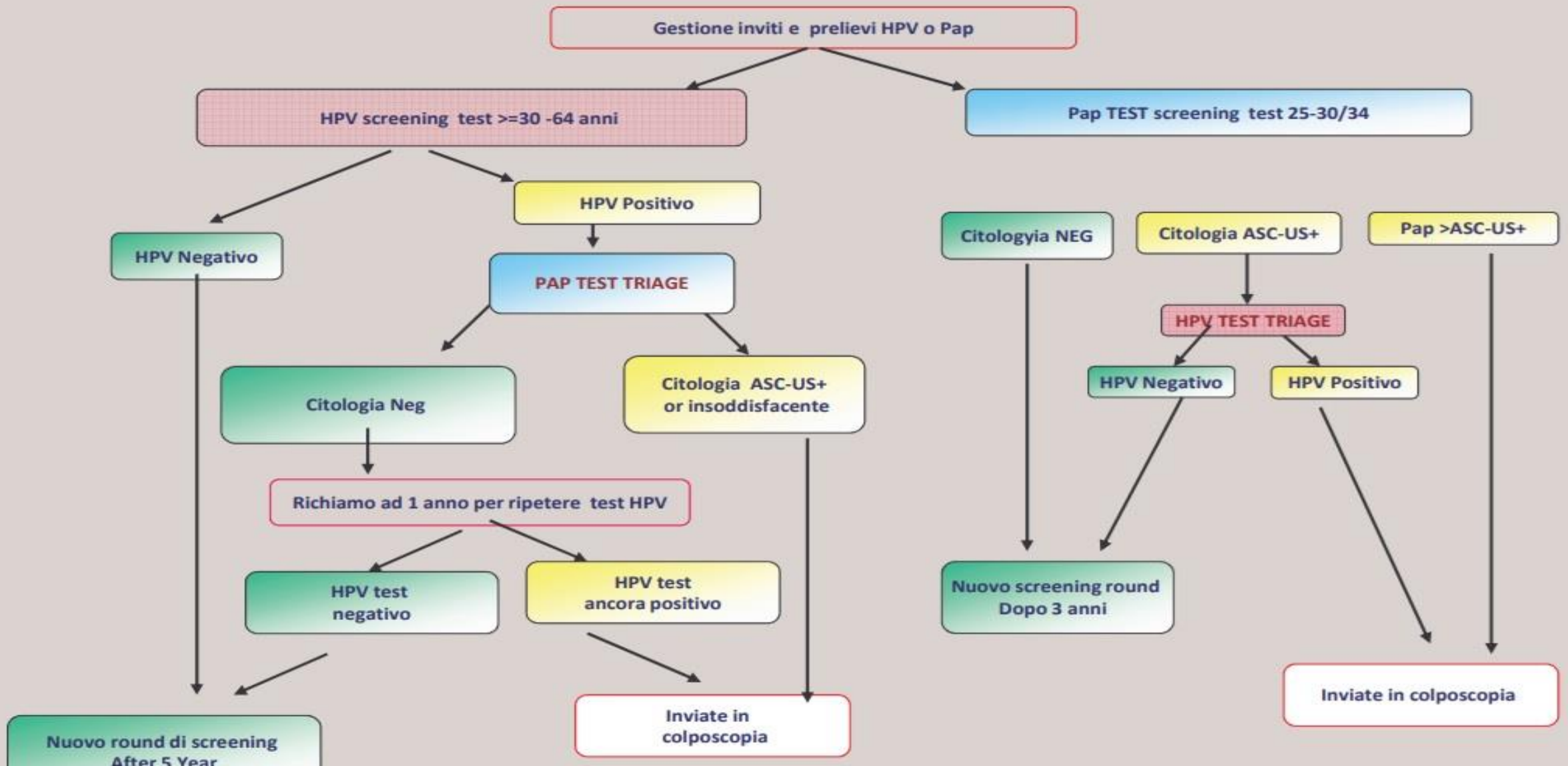
**Se la citologia è negativa ed il test HPV è positivo dopo un anno va eseguita colposcopia, se negativo la donna segue il percorso dello screening entro gli intervalli previsti**

**Dr. Luigi Costabile**

**Lo screening con test HPV non deve iniziare prima dei 30/35 anni di età perché si avrebbero sopra diagnosi e sopra trattamento.**

**Dr. Luigi Costabile**

# Lo Screening cervicale: 2 percorsi differenziati per età



Dr. Luigi Costabile

## Manifestazioni della malattia da HPV

### Infezione virale

- HPV latente
- HPV subclinica
- HPV clinica (Condilomatosi florida)

### Malattia HPV- correlata

- Displasia
- Carcinoma

## Diagnosi e trattamento dell'infezione da HPV

- **Latente**
- **Subclinica**
- **Condilomatosi florida**

**Dr. Luigi Costabile**



**Qualunque sia la terapia scelta, il DNA virale persiste in forma latente nei tessuti e può recidivare**

Non esistono evidenze per cui i trattamenti oggi disponibili siano in grado di

- Eradicare l'infezione da HPV
- Diminuire l'infettività
- Influire sulla storia naturale

## Infezione da HPV

### Tipi di HPV (da studi epidemiologici)

- **BassoRischio: 6,11,40,.42,43,44,54,61,70,72,81 e CP6108**
- **AltoRischio: 16,18,31,33,35,39,45,51, 52,56,58,59,68,73**
- **Probabile alto rischio: 26,53,66**

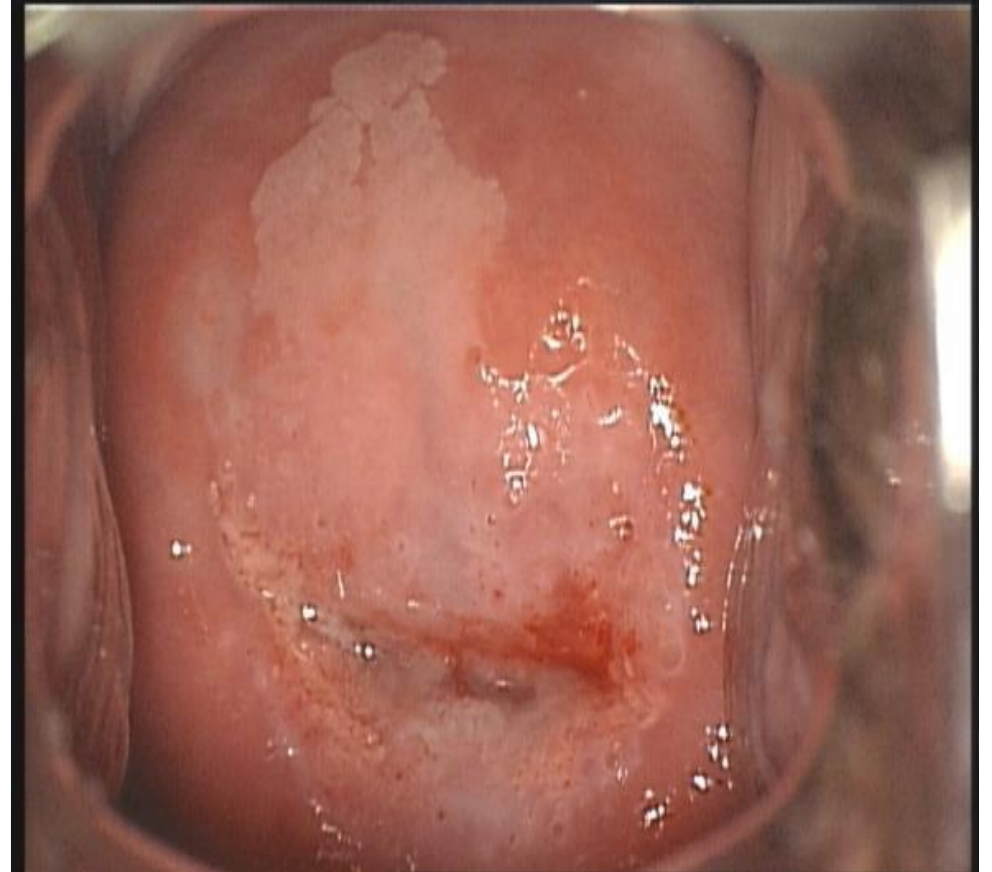
N.Munoz et al.N.Engl.J.Med.vol.348,2003

Dr. Luigi Costabile

Infezione virale Latente: asintomatica

diagnosticata con test molecolari di laboratorio **sub-clinica: asintomatica**

diagnosticata con Pap test, colposcopia e biopsia  
**NO TERAPIA CONTROLLI**



Dr. Luigi Costabile

HPV ALTO Rischio



Dr. Luigi Costabile

HPV BASSO RISCHIO



Dr. Luigi Costabile

**Procedura chirurgica:** i *condilomi cutanei* vengono trattati mediante **asportazione chirurgica con bisturi, forbici e/o trefine** (= strumento tagliente circolare, utilizzato per prelevare dischetti di pelle); i *condilomi endoanali* vengono invece trattati mediante **asportazione chirurgica e cauterizzazione con bisturi elettrico**.

È possibile eseguire l'asportazione dei condilomi anche con altri metodi, quali l'**asportazione col laser e la criochirurgia**.

**Opportunità dell'intervento chirurgico:** se non venissero asportati, i condilomi si diffonderebbero rapidamente interessando aree sempre più vaste di cute o di mucosa. È inoltre opportuno individuare i tipi di HPV, alcuni dei quali – come già detto - sono associati a lesioni precancerose e al cancro.

**Vantaggi dell'intervento chirurgico:** lo scopo del trattamento è asportare tutti i condilomi visibili per sottoporne alcuni a esame istologico e virologico.

**Possibili alternative terapeutiche:** *se si esclude la prevenzione col **vaccino**, non esiste una cura specifica per il l'HPV.*

*Condilomi molto piccoli o che interessino aree non estese esclusivamente cutanee (non le mucose) potrebbero essere curati con **terapia medica locale** (creme antivirali a base di Podofillotossina, di Imiquimod o di Sinecatechine; Interferone; Acido Tricloroacetico), con risultati in genere parziali.*

*I condilomi più estesi o localizzati sulle mucose (per esempio, della vagina o del canale anale) devono essere asportati chirurgicamente. Il trattamento chirurgico risulta più efficace dei trattamenti alternativi sopra elencati, con tassi di recidiva inferiori.*

**Dr. Luigi Costabile**

**Esiti:** *il trattamento dei condilomi perianali può causare esiti cicatriziali e inestetismi di estensione variabile in funzione delle particolari caratteristiche della malattia e delle attitudini cicatriziali della persona da operare.*

**Possibilità di recidive:** *i vari trattamenti rimuovono i condilomi visibili ma non eliminano il virus HPV, per cui con la rimozione dei condilomi non si riduce la possibilità di contagio da una persona a un'altra; inoltre, poiché la disseminazione del virus nei tessuti avviene molto facilmente, i condilomi possono ripresentarsi anche dopo mesi in oltre il 50% dei casi trattati, sulle stesse zone operate o a distanza da esse. Saranno pertanto eseguiti, dopo la guarigione dall'intervento chirurgico, controlli periodici per almeno un anno. Non sempre però l'HPV rimane latente nel corpo per tutta la vita; la risposta immunitaria da parte del paziente infetto può eliminarlo o ridurlo a livelli inferiori a quelli misurabili con le tecniche utilizzate per la sua ricerca. Per questo motivo i condilomi potrebbero regredire spontaneamente o, altre volte, essere sostituiti da piccoli rilievi di aspetto carnoso*

**Dr. Luigi Costabile**