

L'infezione da HPV e le sue conseguenze sulla popolazione generale e sulle persone con infezione da HIV: un update alla luce dell'impatto della vaccinazione.

Human papillomavirus infection and its consequences on the general population and on people with HIV infection: an update considering the role of vaccination.

Nicola Squillace

Clinica delle Malattie Infettive, ASST-MONZA, Ospedale San Gerardo, Università di Milano-Bicocca, Monza

Riassunto

Il virus del papilloma umano (HPV) è la l'infezione a trasmissione sessuale più comune al mondo.

È stato dimostrato che il tasso di incidenza dell'infezione da HPV aumenta rapidamente entro il primo anno di attività sessuale, sia nel sesso femminile che maschile. I genotipi di HPV ad alto rischio (hr-HPV) sono responsabili dello sviluppo dei tumori ano-genitali e dei tumori della regione testa-collo. La vaccinazione per HPV, introdotta nel 2007, ha dimostrato di ridurre l'incidenza di displasia della cervice uterina, soprattutto se somministrato prima dei 25 anni ed in donne con pap-test negativo per HPV-DNA. La riduzione significativa è stata confermata anche per la displasia anale sia nei soggetti di sesso maschile che femminile. Anche la recidiva di neoplasia intraepiteliale cervicale e anale viene drasticamente ridotta se il vaccino viene effettuato dopo trattamento chirurgico delle lesioni.

Il rischio di tumori ano-genitali e della regione testa-collo è maggiore nelle persone con infezione da HIV (PLWH). Tuttavia, l'efficacia del vaccino nel ridurre la recidiva di lesioni preneoplastiche anali e cervicali, nelle PLWH, è ancora molto discusso.

La vaccinazione anti HPV deve essere implementata in tutto il momento privilegiando la somministrazione prima dell'inizio dell'attività sessuale. Sono necessari ulteriori studi nelle PLWH per confermare, anche in tale setting, l'efficacia nel ridurre le recidive di lesioni precancerose.

Abstract

Human Papilloma Virus (HPV) infection is the most common sexually transmitted disease worldwide. It has been demonstrated that HPV infection rate increases rapidly during the first year of sexual activity, both in women and in men. High risk HPV genotypes (hr-HPV) are responsible for the development of anogenital and head and neck cancers. Cancer risk associated with HPV is higher in people living with HIV (PLWH).

HPV vaccination, introduced in 2007, has demonstrated to reduce the incidence of cervical dysplasia, especially if administered before the age of 25 years and in women with HPV-DNA negative result at PAP-test. The decrease was also confirmed for anal dysplasia, both in men and women. After the surgical treatment of lesions, the recurrence of cervical and anal intra-epithelial neoplasia was demonstrably decreased by therapeutical vaccinations.

In PLWH, conflicting results were reported in clinical trials on the vaccine efficacy in reducing the recurrence of anal and cervical lesions.

HPV vaccination must be implemented worldwide especially before initiating sexual activity. The role of vaccine in reducing the recurrence of cervical and anal lesions needs to be furtherly evaluated in PLWH.

Autore

per la corrispondenza:

Nicola Squillace

Clinica delle Malattie Infettive, ASST-MONZA, Ospedale San Gerardo, Università di Milano-Bicocca, Via Pergolesi 33, 20900 Monza (MB).

n.squillace@asst-monza.it

Keywords:

HPV, HIV, HPV vaccination, HPV related cancers.

Potenziali conflitti di interesse:

nessuno.

JHA 2022; 7(3): 53-57

DOI: 10.19198/JHA31538

Eziologia ed epidemiologia

L'infezione da virus del papilloma umano (HPV) è la malattia virale a trasmissione sessuale più frequente in assoluto.

L'HPV è un virus con 8 milioni di kilobasi di DNA circolare a doppio filamento, privo di pericapside e appartenente alla famiglia dei Papillomaviridae. Il capsido icosaedrico del virus è composto da 72 capsomeri.

Ogni capsomero è costituito da 2 proteine strutturali codificate dal genoma virale: la proteina L1 che rappresenta l'80% del totale, e la proteina L2 (1). Il DNA virale contiene 3 regioni differenti. La prima regione è composta da 7 o 8 geni detti a espressione precoce (E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8).

La seconda è composta da geni denominati tardivi e che codificano per le proteine L1 e L2.

Infine, la terza regione è non codificante ma ha attività regolatoria ed è per questo chiamata Long Control Region (1).

Ad oggi, sono stati descritti oltre 200 genotipi di papillomavirus umano. Circa 60 genotipi causano le verruche cutanee comuni, mentre altri 40 vengono trasmessi sessualmente e causano condilomi ano-genito-mucosali (2). L'HPV predilige l'infezione delle cellule epiteliali delle mucose e della cute, e i diversi genotipi vengono raggruppati in 5 generi (alpha, beta, gamma, mu e nu) in base al tropismo tissutale (1, 3) (Tabella 1).

I genotipi di HPV vengono classificati, inoltre, a seconda della carcinogenicità in (4):

- genotipi ad alto rischio [hr-HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59];
- genotipi probabilmente ad alto rischio [68];
- genotipi con possibile carcinogenicità [23, 53, 66, 67, 70, 73, 82, 30, 34, 69, 85, 97];
- genotipi non classificabili come carcinogeni [6,11].

La principale modalità di trasmissione è rappresentata dal contatto intimo/sexuale, ma è possibile anche l'auto-inoculazione del virus.

Gli studi sull'acquisizione del virus documentano che l'infezione da HPV si contrae precocemente dopo il primo rapporto sessuale (5).

Nell'epoca pre-vaccinale (2003-2006) dati statunitensi riportavano un'incidenza annua di circa 14 milioni di nuove infezioni da HPV, di cui circa la metà in soggetti tra i 15 e 24 anni. Durante il 2013-2014 la prevalenza di HPV genitale nel sesso maschile è stata del 45.2% con il 25.1% di hr-HPV mentre la prevalenza globale nel sesso femminile sempre in regione genitale è stata del 39.9% con il 20.4% di hr-HPV (5).

Nelle persone con infezione da HIV (PLWH), e in particolare nella popolazione dei maschi che fanno sesso con maschi (MSM), la prevalenza di HPV in regione anale, per esempio, è dell'80% con il 30% dei soggetti alberganti hr-HPV nel canale anale (6).

Tabella 1. Classificazione in generi dei differenti sottotipi di Human Papillomavirus con relativo tropismo tissutale e malattie correlate, da Egawa N, Doorbar J. (3).

Genere + specie	Tipo	
Alfa 1	HPV 32	Più frequenti nelle lesioni mucosali che cutanee (basso rischio)
Alfa 8	HPV 7	Neoplasia orale epiteliale, neoplasia cervicale intraepiteliale
Alfa 10	HPV 6 HPV11	Condilomi acuminati (HPV 6 e HPV 11) Papillomatosi respiratoria ricorrente (HPV 11 e HPV 6)
Alfa 13	HPV54	Verruche del macellaio (cutanea, HPV 7)
Alfa 9	HPV 16 HPV 31	Lesioni mucosali ad alto rischio
Alfa 7	HPV 18 HPV 45	Ogni tipo mostra carcinogenicità differente
Alfa 5	HPV 51	Papulosi bowenoide, morbo di Bowen (cutaneo, HPV 16)
Alfa 6	HPV 56	
Alfa 11	HPV 34	
Alfa 3		Lesioni mucosali a basso rischio
Alfa 14		
Alfa 2	HPV 3 HPV 10	Più frequente nelle lesioni cutanee che mucosali (basso rischio)
Alfa 4	HPV 2 HPV 57	Verruche piane (Alfa 2) Verruca comune (Alfa 4)
Beta 1	HPV 5 HPV 8	Più frequentemente causano lesioni cutanee, ma il DNA si ritrova anche nella mucosa Possibile ruolo nello sviluppo di carcinomi della cute Comunemente associata con Epidermodisplasia verruciforme (EV, Beta 1 e 2) o nei pazienti immunodepressi (EV acquisita) Nella popolazione generale immunocompetente l'infezione è asintomatica Il DNA si ritrova nei capelli strappati, suggerendo il follicolo come sito di infezione Gamma-PV DNA si ritrova nei campioni di pelle e mucosa della popolazione sana Nella popolazione generale immunocompetente l'infezione è asintomatica Causa lesioni nei pazienti immunosoppressi È noto che alcuni tipi causano lesioni cutanee nella popolazione generale Verruche comuni, verruche plantari, verruche pigmentate (HPV 4 e 65), cisti epidermoidi (HPV 60)
Beta 2		
Beta 3		
Beta 4		
Beta 5		
Gamma 1	HPV 4 HPV 65	Corpi di inclusione intra-citoplasmatici istologicamente distinti
Gamma 4	HPV60	Lesioni cutanee specialmente palmari e plantari (mirmecia, HPV 1)
Altri Gamma		Corpi di inclusione intra-citoplasmatici istologicamente distinti Si pensa che il dotto eccrino sia una sede di infezione
Mu 1	HPV 1	Isolato da lesioni cutanee
Mu 2	HPV 63	
Nu 1	HPV 41	

Patogenesi

I genotipi di HPV che si localizzano nella regione anogenitale infettano preferenzialmente le aree di metaplasia situate sia nella cervice che nell'ano. Queste aree, chiamate zone di transizione, sono siti in cui l'epitelio colonnare viene sostituito dall'epitelio squamoso stratificato (7). L'HPV predilige le zone di transizione perché si ipotizza che l'accesso del virus allo strato delle cellule basali dell'epitelio sia facilitato in queste aree (8). Per potersi impiantare e replicare, l'HPV deve accedere all'epitelio basale, evento possibile nelle aree di microtrauma presenti sull'epitelio stesso (8). Una volta penetrato nelle cellule dello strato basale, il genoma virale viene mantenuto relativamente quiescente in forma episomale (9).

L'espressione proteica e la replicazione virale avvengono nelle cellule epiteliali squamose infette in via di differenziazione, mentre migrano dallo strato basale verso la superficie epiteliale. Durante lo sfaldamento dei cheratinociti superficiali, grandi quantità di virus vengono rilasciate con conseguente aumento della contagiosità. La replicazione avviene solo nella matrice intracellulare senza produrre viremia, impedendo così lo sviluppo di un'efficace risposta immunitaria da parte dell'ospite (10). In ogni caso, nella maggior parte della popolazione, l'infezione tende ad autolimitarsi nel giro di mesi (11). Possono però persistere delle cellule epiteliali basali infettate dal virus in modo latente (12).

In queste cellule stimoli come l'immunosoppressione, l'irritazione meccanica e l'esposizione alla luce ultravioletta possono riattivare l'infezione virale.

Le infezioni persistenti, causate soprattutto da hr-HPV, possono però portare allo sviluppo di lesioni intraepiteliali squamose di alto grado (HSIL) e di neoplasie maligne.

Epidemiologia dei tumori associati all'infezione da HPV nella popolazione generale e nelle persone con infezione da HIV

Gli hr-HPV sono responsabili di circa il 5% dei tumori al mondo e, in particolare, del 99% dei tumori della cervice uterina, del 90% dei carcinomi anali, del 70-75% dei tumori vulvari/vaginali, del 70% dei carcinomi della testa e del collo e del 60% dei tumori del pene (13). In Europa i tassi di incidenza standardizzati per età di tali tumori sono compresi in un intervallo che va dal 0.21-0.41 /100.000 anni-persona (a-p) per il carcinoma vaginale fino a raggiungere 6.7-10.4/100.000 a-p per il carcinoma della cervice uterina (14).

La prevalenza dei tumori legati all'HPV nella popolazione generale varia molto rispetto alle aree geografiche; per esempio, in Africa la neoplasia associata all'HPV più frequente nel sesso maschile è rappresentata dal carcinoma anale mentre in Europa sono più frequenti i tumori della testa e del collo (Figura 2) (15).

Nelle PLWH, i tassi di incidenza dei tumori associati

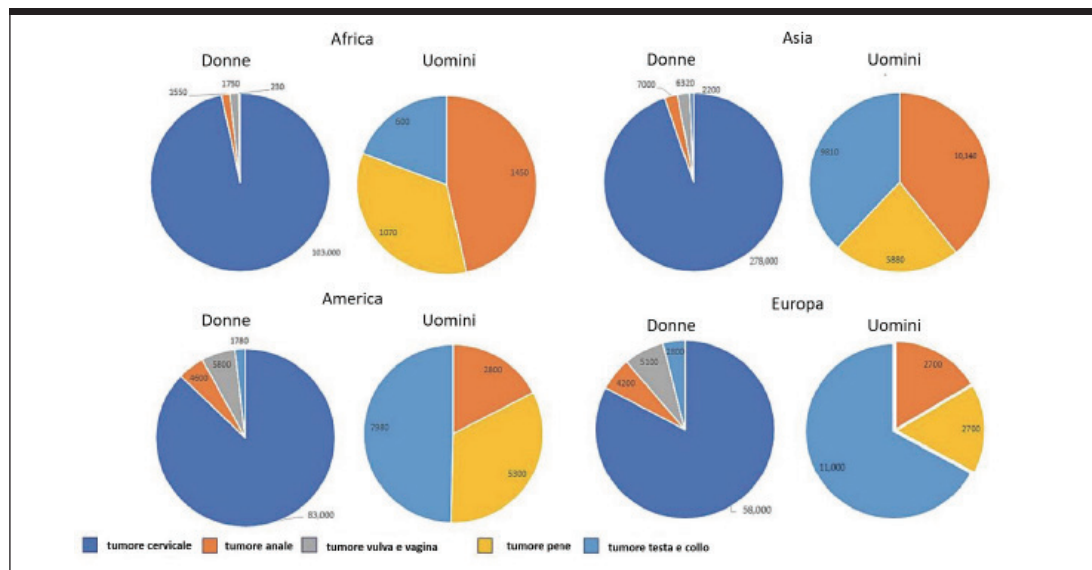


Figura 2. Prevalenza dei tumori associati all'HIV nei vari continenti, adattato da Marima R et al. (15).

all'HPV sono più elevati rispetto alla popolazione generale, passando dal rischio triplicato per il tumore del pene a quello 30 volte maggiore per il tumore dell'ano (16-20)

Negli ultimi 20 anni, l'andamento dei tassi di incidenza dei carcinomi legati all'HPV sembra aver avuto una deflessione in tutto il mondo e anche in Italia. Dati riguardanti i ricoveri per patologie associate all'HPV in Sicilia dal 2006 al 2018 hanno dimostrato un netto calo degli accessi ospedalieri per tali patologie (21). Tale riduzione sarebbe legata soprattutto all'introduzione del vaccino anti-HPV, in quanto le diminuzioni più significative si sono verificate nelle fasce d'età più basse.

Nelle PLWH, per quanto riguarda l'incidenza delle patologie oncologiche legate all'HPV, dal 1996 al 2012 negli USA è stato registrato un calo dei casi per il carcinoma anale, mentre per il cancro della cervice uterina si è osservata una riduzione non significativa (22).

In tal caso, la riduzione dei casi di carcinoma anale sembrerebbe legata all'introduzione della terapia antiretrovirale altamente efficace all'inizio del periodo di osservazione.

Ruolo della vaccinazione nel prevenire l'insorgenza e le recidive di lesioni preneoplastiche.

Il vaccino anti HPV è stato introdotto su larga scala a partire dal 2007 privilegiando il sesso femminile in età preadolescenziale. Inizialmente è stato utilizzato il vaccino a 4 sierotipi [6,11,16,18]. Attualmente è disponibile il vaccino a 9 sierotipi [6,11,16,18,31,33,45,52,58]. Tale vaccino è sicuro ed efficace sia nella popolazione generale che nelle PLWH (23).

Una recente metanalisi (24) ha ribadito e comprovato l'efficacia della vaccinazione anti-HPV nel prevenire l'insorgenza di CIN-2 se la vaccinazione viene effettuata tra i 15 ed i 26 anni, indipendentemente dalla presenza o meno di HPV. Ovviamente, la protezione risulta essere maggiore nelle donne negative per HPV all'atto della vaccinazione.

Per quanto riguarda la prevenzione dell'infezio-

ne da HPV e delle sue conseguenze nei soggetti di sesso maschile è stata dimostrata l'efficacia del vaccino per quanto riguarda le infezioni persistenti in ogni sito (ano-genitale e testa- collo) mentre per le lesioni di alto grado, solo per quelle del canale anale è stata dimostrata una riduzione significativa dell'incidenza (25). Ovviamente, anche in questi studi, l'efficacia è maggiore se la vaccinazione viene effettuata quando i test per HPV sono negativi.

Il vaccino anti-HPV ha dimostrato anche un'efficacia terapeutica sia nella prevenzione delle recidive di displasia cervicale (26) e del carcinoma anale (27) nella popolazione generale. Per quanto riguarda le PLWH uno studio randomizzato/controllato eseguito in africa su 184 donne con lesioni di alto grado in sede cervicale sottoposte contemporaneamente a trattamento chirurgico associato o meno a vaccinazione non ha dimostrato un vantaggio nell'aggiungere il vaccino al trattamento standard (28).

Analogamente, un recente studio randomizzato, condotto in Olanda, che aveva come endpoint dimostrare un effetto della vaccinazione insieme al trattamento chirurgico delle lesioni displastiche del canale anale, non ha riconosciuto un vantaggio nella somministrazione del vaccino nel prevenire la recidiva di displasia nelle PLWH MSM (29).

Conclusioni

L'infezione da HPV è l'infezione a trasmissione sessuale più comune al mondo. I tumori associati all'HPV sono rari ma maggiormente prevalenti nei pazienti con disfunzioni del sistema immunitario, come i pazienti che hanno subito un trapianto e le PLWH.

Il vaccino anti-HPV è efficace e ben tollerato sia nella popolazione generale che nelle PLWH, per cui è raccomandato per tutti i preadolescenti (prima dell'inizio dell'attività sessuale) sia maschi che femmine. Il vaccino anti HPV ha un effetto preventivo, ma anche terapeutico in quanto, nella popolazione generale, riduce nettamente sia l'insorgenza che la recidiva di displasia cervicale e anale.

Ad oggi, nelle PLWH non ci sono ancora dati chiari sulla reale efficacia del vaccino nel ridurre le recidive di displasia cervicale ed anale. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Burd EM, Dean CL. Human Papillomavirus. *Microbiol Spectr*. 2016; 4: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0001-2015. doi:10.1128/microbiolspec.DMIH2-0001-2015
2. Broomall EM, Reynolds SM, Jacobson RM. *Epidemiology, clinical manifestations, and recent advances in vaccination against human papillomavirus*. *Postgrad Med*. 2010; 122: 121-129. doi:10.3810/pgm.2010.03.2129
3. Egawa N, Doorbar J. *The low-risk papillomaviruses*. *Virus Res*. 2017; 231: 119-127. doi:10.1016/j.virusres.2016.12.017
4. International Agency Research on Cancer. *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Volume 90. Last access August 2022 at <https://monographs.iarc.who.int/wpcontent/uploads/2018/06/mono90.pdf>
5. Center for Disease Control and Prevention. *The pink book. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*. 14th edition (2021). Last access August 2022 at <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hpv.html>
6. Marra E, Lin C, Clifford GM. *Type-Specific Anal Human Papillomavirus Prevalence Among Men, According to Sexual Preference and HIV Status: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis*. *J Infect Dis*. 2019; 219: 590-598. doi:10.1093/infdis/jiy556
7. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, et al. *Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers*. *Vaccine*. 2012; 30 Suppl 5: F24-F33. doi:10.1016/j.vaccine.2012.05.089
8. Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. *Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia*. *Viruses*. 2015; 7: 3863-3890. doi:10.3390/v7072802
9. Doorbar J. *Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer*. *Clin Sci (Lond)*. 2006; 110: 525-541. doi:10.1042/CS20050369
10. Stanley M. *Immune responses to human papillomavirus*. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 1: S16-S22. doi:10.1016/j.vaccine.2005.09.002
11. Schiffman M, Wentzensen N. *Human papillomavirus infection and the multistage carcinogenesis of cervical cancer*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013; 22: 553-560. doi:10.1158/1055-9965.EPI-12-1406
12. Maglennon GA, McIntosh PB, Doorbar J. *Immunosuppression facilitates the reactivation of latent papillomavirus infections*. *J Virol*. 2014; 88: 710-716. doi:10.1128/JVI.02589-13
13. National Cancer Institute. *HPV and cancer*. Last access August 2022 at <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-and-cancer>
14. International Agency for Research for Cancer. *Global cancer observatory*. Last access August 2022 at <https://gco.iarc.fr/>
15. Marima R, Hull R, Lolas G, et al. *The Catastrophic HPV/HIV Dual Viral Oncogenomics in Concert with Dysregulated Alternative Splicing in Cervical Cancer*. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 10115. doi:10.3390/ijms221810115
16. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. *A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals*. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 52: 611-622. doi:10.1097/QAI.0b013e3181b327ca
17. Stier EA, Engels E, Horner MJ, et al. *Cervical cancer incidence stratified by age in women with HIV compared with the general population in the United States, 2002-2016*. *AIDS*. 2021; 35: 1851-1856. doi:10.1097/QAD.0000000000002962
18. MacDuffie E, Sakamuri S, Luckett R, et al. *Vulvar cancer in Botswana in women with and without HIV infection: patterns of treatment and survival outcomes*. *Int J Gynecol Cancer*. 2021; 31: 1328-1334. doi:10.1136/ijgc-2021-002728
19. Hessel NA, Whittemore H, Vittinghoff E, et al. *Incidence of first and second primary cancers diagnosed among people with HIV, 1985-2013: a population-based, registry linkage study*. *Lancet HIV*. 2018; 5: e647-e655. doi:10.1016/S2352-3018(18)30179-6
20. Chew EY, Hartman CM, Richardson PA, et al. *Risk factors for oropharynx cancer in a cohort of HIV-infected veterans*. *Oral Oncol*. 2017; 68: 60-66. doi:10.1016/j.oraloncology.2017.03.004
21. Restivo V, Costantino C, Amato L, et al. *Evaluation of the Burden of HPV-Related Hospitalizations as a Useful Tool to Increase Awareness: 2007-2017 Data from the Sicilian Hospital Discharge Records*. *Vaccines (Basel)*. 2020; 8: 47. doi:10.3390/vaccines8010047
22. Hernández-Ramírez RU, Shiels MS, Dubrow R, Engels EA. *Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study*. *Lancet HIV*. 2017; 4: e495-e504. doi:10.1016/S2352-3018(17)30125-X
23. Zizza A, Banchelli F, Guido M, et al. *Efficacy and safety of human papillomavirus vaccination in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis*. *Sci Rep*. 2021; 11: 4954. doi:10.1038/s41598-021-83727-7
24. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. *Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 5: CD009069. doi:10.1002/14651858.CD009069.pub3
25. Harder T, Wichmann O, Klug SJ, van der Sande MAB, Wiese-Posselt M. *Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review*. *BMC Med*. 2018; 16: 110. doi:10.1186/s12916-018-1098-3
26. Lichter K, Krause D, Xu J, et al. *Adjuvant Human Papillomavirus Vaccine to Reduce Recurrent Cervical Dysplasia in Unvaccinated Women: A Systematic Review and Meta-analysis [published correction appears in *Obstet Gynecol*. 2020; 135: 1489]*. *Obstet Gynecol*. 2020; 135: 1070-1083. doi:10.1097/AOG.0000000000003833
27. Swedish KA, Factor SH, Goldstone SE. *Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study*. *Clin Infect Dis*. 2012; 54: 891-898. doi:10.1093/cid/cir1036
28. Firnhaber C, Swarts A, Jezile V, et al. *Human Papillomavirus Vaccination Prior to Loop Electroexcision Procedure Does Not Prevent Recurrent Cervical High-grade Squamous Intraepithelial Lesions in Women Living With Human Immunodeficiency Virus: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial*. *Clin Infect Dis*. 2021; 73: e2211-e2216. doi:10.1093/cid/ciaa1456
29. Gosens KCM, van der Zee RP, van Heukelom MLS, et al. *HPV vaccination to prevent recurrence of anal intraepithelial neoplasia in HIV+ MSM*. *AIDS*. 2021; 35: 1753-1764. doi:10.1097/QAD.0000000000002928