

# INFEZIONI SESSUALMENTE TRASMESSE E TUMORI

Massimo Tommasino, Luisa Galati

*Infections and Cancer Biology Group, International Agency for Research on Cancer World Health Organization, Lyon, France*

Le Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST) comprendono un insieme di infezioni a diversa eziologia che, se non diagnosticate e trattate, possono evolvere verso importanti complicanze, tra cui Malattia Infiammatoria Pelvica (MIP), infertilità, danni al feto o sequele nel neonato nei casi di trasmissione verticale dell'infezione (1, 2). Le IST includono più di trenta agenti eziologici di importanti patologie, tra batteri, virus, protozoi e parassiti. Le IST più comunemente diagnosticate sono attribuibili ai seguenti agenti infettivi: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, *Trichomonas vaginalis*, Herpes simplex virus 1 e 2 (HSV1/HSV2), vari tipi di *Human papillomavirus* (HPV) e *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) riporta 376 milioni di nuove infezioni per anno, riconducibili ad almeno uno dei seguenti agenti patogeni: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum* e *Trichomonas vaginalis* (3). La maggior parte delle IST possono essere asintomatiche e autolimitanti, oppure persistenti e associate a differenti manifestazioni cliniche, sia acute che croniche.

Le infezioni da HPV mucosali rappresentano una parte importante delle IST. Gli HPV mucosali possono indurre una iper-proliferazione delle cellule epiteliali, associata con lo sviluppo di lesioni benigne (condilomi) e di lesioni precancerose a carico delle mucose del tratto genitale maschile e femminile.

## Papillomavirus umani

Gli HPV appartengono alla famiglia *Papillomaviridae*, che comprende più di 200 differenti genotipi di HPV isolati e completamente sequenziati (4). Gli HPV sono virus caratterizzati da un diametro di 50-60 nm e un capsido a simmetria icosaedrica, privo di *envelope*, con un tropismo per gli epitelii squamosi cutanei e mucosali (5). Il genoma virale è costituito da una molecola di DNA circolare, a doppio filamento, di circa 8Kb suddiviso in tre regioni: I) la *Long Control Region* (LCR) che contiene le sequenze regolatrici necessarie per la replicazione del DNA e la trascrizione virale; II) la regione precoce che comprende le *Open Reading Frame* (ORF) dei geni E1, E2, E4, E5, E6 ed E7, codificanti per le proteine virali con funzioni regolatrici, non strutturali; III) la regione tardiva che comprende le ORF L1 ed L2 che codificano, rispettivamente, per le proteine maggiore (L1) e minore (L2) del capsido virale necessarie per l'assemblaggio del nuovo virione.

Gli HPV sono filogeneticamente classificati in 5 generi:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\mu$  e  $\nu$  sulla sequenza nucleotidica del gene L1 (6). In particolare, nel genere  $\alpha$  sono inclusi sia i tipi di HPV con tropismo cutaneo, associati a manifestazioni cliniche benigne (verruche cutanee), sia gli HPV a tropismo mucosale. Gli HPV con tropismo mucosale sono epidemiologicamente suddivisi in due gruppi: (i) HPV a basso-rischio oncogeno (es. HPV 11 e 6), principalmente associati con lesioni ano-genitali benigne; (ii) HPV ad alto-rischio oncogeno, considerati agenti eziologici associati con lo sviluppo del cancro della cervice uterina e altri tumori HPV-correlati (7). Nel tratto genitale

femminile, la regione adiacente al confine dell'endocervice e dell'ectocervice, nota come zona di trasformazione, sembra essere il sito preferenziale per l'infezione da HPV (8). L'infezione da HPV ha un'elevata prevalenza nella popolazione generale; infatti, circa l'80% della popolazione sessualmente attiva la contrae nel corso della vita (7). Il picco di prevalenza delle infezioni da HPV si ha nelle giovani donne di età inferiore a 25 anni (9). Nella maggior parte dei casi, l'infezione è transitoria e regredisce spontaneamente in uno o due anni (10). Tuttavia, in un piccolo numero di casi, l'infezione da HPV può persistere e, dopo un periodo di latenza, favorire lo sviluppo di una lesione di basso (L-SIL) o di alto grado (H-SIL), istologicamente classificabile in neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN) di differente grado (CIN 1-3), che può regredire o progredire verso un carcinoma invasivo del collo dell'utero (11). Fattori genetici, sia virali che dell'ospite, possono determinare l'eliminazione o la persistenza dell'infezione virale (12). In aggiunta, il fumo, le abitudini sessuali e l'uso prolungato di contraccettivi orali sono associati ad un aumentato rischio di persistenza e progressione neoplastica (13-14). Lo stato di immunosoppressione, inoltre, facilita fortemente la persistenza virale e la carcinogenesi indotta da HPV (Figura 1).

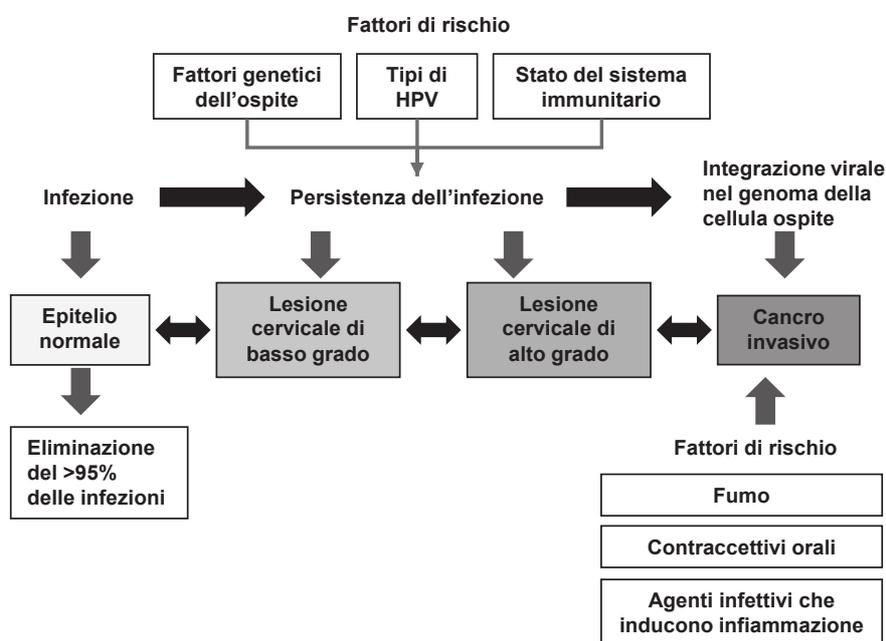


Figura 1. Storia naturale dell'infezione da HPV

Studi epidemiologici riportano che nelle donne HIV-positive le infezioni da HPV hanno maggiori probabilità di persistere e di favorire la progressione di lesioni precancerose di alto grado, rispetto alle donne HIV sieronegative (15). Di conseguenza, l'incidenza dei tumori cervicali e ano-genitali HPV-correlati è maggiore negli individui immunocompromessi, rispetto alla popolazione immunocompetente (15). Simile scenario è stato osservato per lo sviluppo del cancro anale nei maschi che fanno sesso con maschi (MSM), HIV-positivi (16).

## Cancro cervicale e neoplasie HPV-correlate

L'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (*International Agency for Research on Cancer*, IARC) ha classificato 12 diversi tipi di HPV come cancerogeni per l'uomo (Gruppo 1): HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59 (17).

Una meta-analisi mondiale (18) ha riportato che nelle lesioni cervicali pre-maligne di alto grado, il tipo di HPV con maggiore prevalenza è HPV16. Tra i tipi di HPV cancerogeni appartenenti al Gruppo 1, HPV16, HPV18 e HPV45 hanno una maggiore prevalenza nelle lesioni primarie e nei casi di cancro nel mondo con i seguenti valori percentuali, 55%, 15% e 5% (<https://www.hpvcentre.net/>). La maggiore oncogenicità di HPV16 rispetto agli HPV mucosali ad alto rischio è riconducibile alla sua alta efficienza di evadere il sistema immunitario e, quindi, di persistere e favorire la progressione della malattia (19).

Nonostante la disponibilità del vaccino e l'attuazione dei programmi di screening, il cancro del collo dell'utero rimane un problema di salute pubblica a livello globale. Si registrano ogni anno circa 530.000 casi di cancro del collo dell'utero e 236.000 decessi in tutto il mondo (20). Di questi, metà dei casi sono diagnosticati in donne di età inferiore a 50 anni (20). Ad oggi, il cancro del collo dell'utero è al terzo posto tra i tumori che colpiscono le donne in tutto il mondo e il secondo nei paesi in via di sviluppo (21). La prevalenza di casi di cancro attribuibili all'HPV ha una differente variabilità a livello globale, con una prevalenza inferiore al 3% tra le donne australiane-neozelandesi e statunitensi, e un aumento fino al 26% nelle donne dell'Africa subsahariana (20). La maggior parte dei casi di cancro dell'utero sono stati segnalati in Asia (con un'elevata prevalenza nella popolazione indiana), in America Latina e nei paesi dell'Africa Sub-sahariana (20).

Oltre alla ben nota associazione con il cancro cervicale, i tipi di HPV mucosali ad alto rischio sono associati, con una diversa percentuale, allo sviluppo di altri tumori ano-genitali: tumori vulvari (40%), vaginali (70%), anali (100%) e del pene (40%), nonché con i tumori della testa e del collo (<5%) e dell'oro-faringe (10-50%) (10).

Tra i genotipi di HPV mucosali ad alto rischio, HPV16 è responsabile della maggior parte (86-95%) dei carcinomi orofaringei HPV-positivi (22). La maggiore prevalenza di HPV16 nei tumori della testa e del collo rispetto al cancro cervicale può essere spiegata dalle caratteristiche intrinseche dei due distinti siti anatomici. Una plausibile ipotesi è che HPV16 rispetto agli altri HPV mucosali ad alto rischio, abbia una maggiore capacità di evadere l'efficiente risposta immunitaria nelle vie aeree superiori.

### Strategie di prevenzione del cancro cervicale

La proteina capsidica maggiore L1 ha la capacità di auto-assemblaggio con conseguente formazione di particelle simili al capsido virale, che costituiscono il vaccino anti-HPV. La somministrazione del vaccino induce la produzione di anticorpi "neutralizzanti" che bloccano l'internalizzazione del virus nel contesto dell'infezione naturale. Nelle ultime decadi, sono state sviluppate varie formulazioni di vaccini, quali il vaccino bivalente (HPV 16 e 18) e il vaccino quadrivalente che, oltre HPV16 e 18, offre una protezione aggiuntiva contro i genotipi a basso rischio HPV 6 e 11. I vaccini HPV sono normalmente somministrati alle coorti di adolescenti. La campagna di vaccinazione contro l'HPV e la prevenzione secondaria attraverso il programma di screening organizzato, insieme alla diagnosi e al trattamento delle lesioni HPV-correlate, sono componenti fondamentali nel controllo del cancro cervicale. Il Ministero della Salute italiano ha pianificato una strategia di vaccinazione pubblica gratuita inizialmente diretta contro HPV16 ed HPV18 (vaccino bivalente) dal marzo 2008 per le ragazze di 12 anni e recentemente estesa anche

ai maschi. Attualmente è disponibile una nuova formulazione di vaccino nonavalente, contenente particelle simili a virus (VLP) composte da proteine ricombinanti L1 dei tipi HPV16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, 6 e HPV11. La campagna di vaccinazione contro l'HPV si è dimostrata efficace nel ridurre la prevalenza dell'infezione in tutto il mondo e lo sviluppo di lesioni genitali pre-maligne (23). Come riportato in una recente revisione sistematica (24) nei paesi con una copertura vaccinale elevata, il numero di infezioni da HR-HPV di tipo 16 e 18 è diminuito di più del 60%, nel periodo post-vaccinazione, nella coorte di donne con età inferiore a 20 anni. Oltre alle recenti campagne di vaccinazione profilattica, lo screening del cancro cervicale negli ultimi 5-6 decenni è stato eseguito con l'analisi citologica cervicale nota come test di Papanicolaou o Pap-test. Le donne con alterazioni citologiche evidenziate dal Pap-test sono sottoposte a triage con ulteriori indagini, quali colposcopia, campionamento istologico e trattamento delle lesioni pretumorali. Nei paesi che hanno raggiunto un'ampia copertura di screening della popolazione target, questa strategia ha portato a una considerevole riduzione dei casi di cancro cervicale (25, 26). Le attuali linee guida per la prevenzione del cancro cervicale in Italia si concentrano sulla strategia di prevenzione secondaria con il test del DNA HR-HPV come test di screening primario e Pap-test utilizzato nel triage di donne positive all'HPV-DNA test (27). Infatti, negli ultimi anni il test del DNA dell'HPV è diventato il test primario per lo screening del cancro cervicale nelle donne di età superiore a 30 anni.

Sulla base dei risultati ottenuti dallo screening e dalla vaccinazione, l'OMS ha lanciato una campagna con l'obiettivo di eradicare il cancro del collo dell'utero, che ancora rappresenta una importante patologia, soprattutto nei paesi in via di sviluppo. Ulteriori sforzi dovranno concentrarsi su popolazioni ad alto rischio di sviluppare patologie associate all'infezione da HPV che non aderiscono alle campagne nazionali di vaccinazione e screening.

## Bibliografia

1. Mullick S, Watson-Jones D, Beksinska M, Mabey D. Sexually transmitted infections in pregnancy: Prevalence, impact on pregnancy outcomes, and approach to treatment in developing countries. *Sex Transm Infect* 2005;81(4):294-302.
2. Trent M, Das B, Ronda J. Pelvic inflammatory disease: improving awareness, prevention, and treatment. *Infect Drug Resist* 2016;9:191-7.
3. World Health Organization. *Report on global sexually transmitted infection surveillance, 2018*. Geneva: WHO; 2018.
4. Bzhalava D, Eklund C, Dillner J. International standardization and classification of human papillomavirus types. *Virology* 2015;476:341-4.
5. Tommasino M. The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol* 2014;26:13-21.
6. Van Doorslaer K. Evolution of the Papillomaviridae. *Virology* 2013;445(1-2):11-20.
7. John Doorbar, Nagayasu Egawa, Heather Griffin, Christian Kranjec and Isao Murakami. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol* 2015;25(1):2-23.
8. Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human papillomaviruses; Epithelial tropisms, and the development of neoplasia. *Viruses* 2015;7(7):3863-90.
9. Baussano I, Franceschi S, Gillio-Tos A, Carozzi F, Confortini M, Palma PD, De Lillo M, Del Mistro A, De Marco L, Naldoni C, Pierotti P, Schincaglia P, Segnan N, Zorzi M, Giorgi-Rossi P, Ronco G.. Difference in overall and age-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in Italy: Evidence from NTCC trial. *BMC Infect Dis* 2013;13(1):1.

10. International Agency for Research on Cancer. *Biological Agents. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 100B*. Lyon (FR): IARC; 2012.
11. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12(2):186-92.
12. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, Stanley MA, Franceschi S. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Prim* 2016;1;2:16086.
13. Schiffman MH, Haley NJ, Felton JS, Andrews AW, Kaslow RA, Lancaster WD, Kurman RJ, Brinton LA, Lannom LB, Hoffmann D. Biochemical Epidemiology of Cervical Neoplasia: Measuring Cigarette Smoke Constituents in the Cervix. *Cancer Res* 1987;47(14):3886-8.
14. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah K V, Walboomers JM, Herrero R, Franceschi S; International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359(9312):1085-92.
15. Clifford GM, Tully S, Franceschi S. Carcinogenicity of Human Papillomavirus (HPV) types in HIV-positive women: a meta-analysis from HPV infection to cervical cancer. *Clin Infect Dis* 2017;64:1-8.
16. Combes JD, Heard I, Poizot-Martin I, Canestri A, Lion A, Piroth L, Didelot JM, Ferry T, Patey O, Marchand L, Flejou JF, Clifford GM, Etienney I; ANRS EP57 APACHES Study group. Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-positive men who have sex with men. *J Infect Dis* 2018;217(10):1535-43.
17. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Ghissassi F El, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianò V; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens—Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009;10(4):321-2.
18. Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, De Sanjosé S, Franceschi S, Clifford GM. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer* 2012;131(10):2349-59.
19. Grodzki M, Besson G, Clavel C, Arslan A, Franceschi S, Birembaut P, Tommasino M, Zehbe I. Increased risk for cervical disease progression of French women infected with the human papillomavirus type 16 E6-350g variant. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(4):820-2.
20. De Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer* 2017;141(4):664-70.
21. Institut Català d'Oncologia, International Agency for Research on Cancer Information Centre on HPV and Cancer. *Human Papillomavirus and Related Diseases Report - World*. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer; 2017. Disponibile all'indirizzo: <http://www.hpvcntr.net/statistics/reports/XWX.pdf>; ultima consultazione 11/05/2020.
22. Kreimer AR. Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(2):467-75.
23. deOliveira CM, Fregnani JHTG, Villa LL. HPV Vaccine: Updates and Highlights. *Acta Cytol* 2019;63(2):159-68.
24. Drolet M, Bénard É, Boily M, Ali H, Baandrup L, Beddows S, Brisson J, Brotherton JM, Cummings T, Donovan B, Fairley CK, Flagg EW, Johnson AM, Kahn JA, Kavanagh K, Kjaer SK, Kliwer EV, Lemieux-Mellouki P, Markowitz L, Mboup A, Mesher D, Niccolai L, Oliphant J, Pollock KG, Soldan K, Sonnenberg P, Tabrizi SN, Tanton C, Brisson M. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015;15(5):565-80.
25. Bray F. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European Countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(3):677-86.

26. Chrysostomou AC, Stylianou DC, Constantinidou A, Kostrikis LG. Cervical cancer screening programs in Europe: The transition towards HPV vaccination and population-based HPV testing. *Viruses* 2018;10(12).
27. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, Kitchener H, Segnan N, Gilham C, Giorgi-Rossi P, Berkhof J, Peto J, Meijer CJ; International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: Follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014;383(9916):524-32.