

# CONFERENZA DI CONSENSO

## SULLE PATOLOGIE DA PAPILOMAVIRUS UMANO NEL MASCHIO



**siams**  
Società Italiana di Andrologia  
e Medicina della Sexualità





# CONFERENZA DI CONSENSO SULLE PATOLOGIE DA PAPILOMAVIRUS UMANO NEL MASCHIO





# INDICE

<b>Presentazione</b>	<b>5</b>
<b>1. Introduzione</b>	<b>9</b>
1.1. Livello dell'evidenza	10
Bibliografia	10
<b>2. L'infezione da HPV nel maschio</b>	<b>11</b>
2.1. Epidemiologia dell'infezione	11
2.1.1 Terminologia e definizioni in epidemiologia	11
2.1.2 Metodi di accertamento diagnostico	12
2.1.3 Siti anatomici di repere	14
2.1.4 Prevalenza dell'infezione	16
2.1.5 Incidenza dell'infezione e <i>clearance</i>	21
2.1.6 Sieroprevalenza nella valutazione della diffusione dell'infezione	24
Bibliografia	25
<b>3. La trasmissione dell'infezione</b>	<b>31</b>
3.1. La storia naturale della malattia	31
3.2. Trasmissione sessuale	31
3.3. Trasmissione non sessuale	34
3.4. Fattori di rischio	35
3.4.1 Età	35
3.4.2 Abitudini sessuali	37
3.4.3 Immunosoppressione e coinfezione da HIV	37
Bibliografia	39
<b>4. Lesioni associate a infezione da HPV nel maschio</b>	<b>43</b>
4.1. I condilomi acuminati	43
4.1.1 La terapia dei condilomi	48
4.2. Cancro HPV-correlato nel sesso maschile	49
4.2.1 Cancro del pene	50
4.2.2 Cancro dell'ano	53
4.2.3 Cancro di testa-collo	57
4.2.4 Follow-up clinico e laboratoristico del soggetto HPV-positivo	60
Bibliografia	61

<b>5. HPV e fertilità</b>	<b>67</b>
Bibliografia	68
<b>6. Prevenzione delle patologie HPV-correlate</b>	<b>71</b>
6.1. Prevenzione primaria delle patologie HPV-correlate	71
6.1.1 Prevenzione primaria delle patologie HPV nella donna	72
6.1.2 Prevenzione primaria delle patologie HPV nel maschio	73
6.1.3 Programmi vaccinali in Italia	75
6.2. Prevenzione secondaria delle patologie HPV-correlate	75
6.3. Altre forme di prevenzione	76
6.3.1 Uso del preservativo	76
6.3.2 La circoncisione	77
Bibliografia	78
<b>7. Prevenzione primaria: effetti indiretti della vaccinazione nel partner</b>	<b>81</b>
Bibliografia	83
<b>Quesiti</b>	<b>85</b>
<b>Quesito 1.</b> Qual è l'impatto delle patologie HPV-correlate nel maschio?	85
<b>Quesito 2.</b> Che ruolo ha la positività del partner nelle problematiche relative alle patologie HPV-correlate?	88
<b>Quesito 3.</b> Quale prevenzione delle patologie HPV-correlate può influenzare significativamente la diminuzione dell'impatto di tale problematica nella popolazione maschile?	90
<b>Quesito 4.</b> La prevenzione primaria delle patologie HPV-correlate nel maschio che impatto può avere nella riduzione delle patologie HPV-correlate nel partner?	92
<b>Raccomandazioni</b>	<b>95</b>
<b>Appendice. Revisione e grading referenze</b>	<b>97</b>

## PRESENTAZIONE

*Negli ultimi anni, l'affermarsi della medicina basata sulle prove e la necessità di razionalizzare e rendere utilizzabile, per le decisioni cliniche, la grande quantità di nuove conoscenze prodotte in campo medico e biologico (con un'inevitabile e notevole variabilità di erogazione di prestazioni sanitarie) hanno fatto avvertire, anche nel nostro paese, l'esigenza di disporre di strumenti per promuovere l'appropriatezza e l'efficacia degli interventi e un uso più razionale delle risorse. Al fine di raggiungere, attraverso un processo formale, un accordo rispetto a una questione sanitaria particolarmente complessa e con diverse aree grigie, come la prevenzione delle patologie da Papillomavirus umano (HPV) nel maschio, si è deciso di utilizzare lo strumento della Conferenza di Consenso, secondo le indicazioni del manuale metodologico Come organizzare una Conferenza di consenso, Sistema Nazionale per le Linee Guida (2009).*

*La scelta di una trattazione circa le patologie HPV-correlate nel maschio è stata dettata dalla diffusione del virus HPV e delle malattie a esso correlate, ma soprattutto dalla necessità di sottolineare l'importanza di interventi di prevenzione primaria e di programmi di screening organizzati che rappresentano, al momento, l'unico strumento per ridurre l'incidenza delle patologie HPV-correlate. Questo documento si propone, quindi, di promuovere una cultura della prevenzione come strumento portante della moderna medicina e degli interventi del Servizio Sanitario Nazionale.*

*Ringraziamo vivamente tutti coloro che, dimostrando profonda competenza scientifica e sensibilità sociale, hanno contribuito all'elaborazione di questo documento.*

## LA CONFERENZA DI CONSENSO

La Conferenza di Consenso rappresenta uno degli strumenti disponibili per raggiungere, attraverso un processo formale, un accordo tra diverse figure rispetto a questioni sanitarie particolarmente controverse e complesse, favorendo la scelta di orientamenti il più possibile uniformi nella pratica clinica.

Lo scopo della Conferenza di Consenso è di produrre raccomandazioni *evidence based* da parte di una giuria – a composizione multidisciplinare e multi-professionale – al termine di una presentazione e consultazione di esperti che sintetizzano le conoscenze scientifiche su un dato argomento. La produzione di raccomandazioni avviene a partire da una valutazione delle migliori prove scientifiche disponibili sulla tematica trattata, attraverso una revisione della letteratura biomedica esistente.

### L'iter della Conferenza di Consenso

La Conferenza di Consenso viene attivata da un Comitato Promotore (CP), costituito da soggetti istituzionali, che provvede alla nomina di un gruppo di esperti del settore, il Comitato Tecnico-Scientifico (CTS).

Il CTS, a partire da alcuni quesiti predefiniti dal CP, prepara una sintesi delle conoscenze disponibili sulla tematica trattata per poi presentare i risultati del lavoro svolto davanti a una Giuria multidisciplinare, nominata anch'essa dal CP, composta da specialisti del settore e membri della società civile.

La Giuria, sulla base del documento presentato dal CTS in risposta ai quesiti proposti, formula le raccomandazioni.

## IL COMITATO PROMOTORE:

Vincenzo Gentile	Ordinario di Urologia, Sapienza Università di Roma – Società Italiana di Andrologia (SIA)
Andrea Lenzi	Ordinario di Endocrinologia, Sapienza Università di Roma – Società Italiana di Andrologia e Medicina della Sessualità (SIAMS)
Vincenzo Mirone	Ordinario di Urologia, Università Federico II Napoli – Società Italiana di Urologia (SIU)

## QUESTO MANUALE È STATO PRODOTTO DAL COMITATO TECNICO-SCIENTIFICO:

Riccardo Bartoletti	UO di Urologia, Ospedale S. M. Annunziata, Firenze
Vincenzo Ficarra	Clinica Urologica, Università di Padova
Carlo Foresta	Patologia Clinica, Centro Regionale di Crioconservazione dei Gameti Maschili, Università di Padova
Mauro Picardo	Laboratorio di Fisiopatologia Cutanea, Istituto Dermatologico San Gallicano IRCCS, Roma
Saverio G. Parisi	Dipartimento di Istologia, Microbiologia e Biotecnologie Mediche, Università di Padova
Luciano Mariani	UOC Ginecologia Oncologica, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma
Carla Maria Zotti	Dipartimento di Sanità Pubblica & Microbiologia, Università di Torino
Laura Galli	Biostatistico, Divisione Malattie Infettive, IRCCS San Raffaele, Milano

## HANNO COLLABORATO IN QUALITÀ DI ESPERTI:

Sandra Mazzoli	Responsabile Centro per le Malattie a Trasmissione Sessuale, Ospedale S. M. Annunziata, Firenze
Antonio Perino	Direttore Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università di Palermo

## IL PANEL DELLA **GIURIA** NOMINATO DAL COMITATO PROMOTORE È IL SEGUENTE:

Rappresentante Comitato Etico (A. Isidori), Ginecologo (G. Scambia), Pediatra (G. Zuccotti), Igienista/Esperto di Politica Sanitaria (A. Ferro), Igienista/Esperto di Management Sanitario (W. Ricciardi), Rappresentante AIFA (S. Pecorelli), Rappresentante Istituto Superiore Sanità (B. Suligo), Rappresentante Pari Opportunità (L. Vizioli), Esponente Cittadinanzattiva (T. Aceti).

## IN DATA 22 NOVEMBRE 2010 LA **GIURIA** SI È RIUNITA COSÌ COME QUI DI SEGUITO DESCRITTO:

<b>Presidente</b>	Aldo Isidori, Presidente Comitato Etico, Policlinico Umberto I Roma, Membro Comitato Nazionale Bioetica (Presidenza del Consiglio)
<b>Ginecologo</b>	Giovanni Scambia, Ordinario Ginecologia Oncologica, Università Cattolica Sacro Cuore, Roma
<b>Pediatra</b>	Gian Vincenzo Zuccotti, Ordinario di Pediatria, Direttore Clinica Pediatrica, Università di Milano, Ospedale L. Sacco
<b>Igienista</b>	Antonio Ferro, Direttore Dipartimento Prevenzione Az ULSS17 Veneto, Componente Centro Controllo delle Malattie, Commissione Nazionale Vaccini
<b>Rappresentante AIFA</b>	Sergio Pecorelli, Presidente Agenzia Italiana per il Farmaco (AIFA) (in collegamento telefonico)
<b>Rappresentante ISS</b>	Barbara Suligo, Direttore Centro Operativo AIDS e Responsabile del Sistema di Sorveglianza sulle Malattie Sessualmente Trasmesse (MST) dell'Istituto Superiore Sanità
<b>Rappresentante Pari Opportunità</b>	Lucio Vizioli, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per le Pari Opportunità, Coordinatore della Commissione di Studio sulla Salute
<b>Rappresentante Cittadinanza</b>	Tonino Aceti, esponente di Cittadinanzattiva

Walter Ricciardi, Direttore Istituto Igiene, Università Cattolica Sacro Cuore, Roma, *non è intervenuto*

**Segreteria Scientifica e Organizzativa:** AIM Education – AIM Group International, Milano

*Un ringraziamento particolare a Giuseppe Zizzo per aver facilitato i rapporti tra il Comitato Promotore e il Comitato Tecnico-Scientifico nonché aver guidato gli incontri dei due Comitati.*

# I. INTRODUZIONE

È stato scelto lo strumento della Conferenza di Consenso in quanto la tematica dell'HPV nel maschio:

- presenta aspetti controversi che meritano un'analisi e un chiarimento che si giovano di un confronto multidisciplinare e multiprofessionale;
- ha importanza nell'ambito della salute pubblica e suscita interesse da parte dei professionisti sanitari e degli utenti, con potenziali effetti nella pratica clinica;
- sono disponibili dati scientifici sull'argomento che, benché ancora parziali, consentono di produrre un documento solido, grazie anche all'opinione di esperti;
- le conoscenze sul tema non sono ancora esaustive ed è importante suggerire linee di ricerca;
- la definizione di raccomandazioni sull'argomento ha un potenziale effetto positivo in termini di riduzione della variabilità ed eventualmente dei costi per l'assistenza e la cura.

Lo scopo della Conferenza di Consenso è di produrre raccomandazioni *evidence based* a partire da una valutazione delle migliori prove scientifiche disponibili, realizzata attraverso una revisione della letteratura esistente. La presenza di “aree grigie”, e la tematica HPV nel maschio non ne è priva, richiede uno sforzo di analisi, valutazione critica e sintesi delle conoscenze disponibili che rappresenta il punto di partenza delle Conferenze di Consenso e delle Linee Guida. Queste ultime sono il tentativo di produrre raccomandazioni basate su prove di efficacia riguardo ad argomenti vasti sulle quali esistono conoscenze consolidate. Le Conferenze di Consenso, invece, prevedono un'analisi delle prove disponibili su tematiche specifiche che presentano problemi ancora aperti e/o controversi, in merito alle quali non esiste ancora una condivisione di opinioni.

Come esito della Conferenza di Consenso viene prodotto un documento che contiene le indicazioni e le raccomandazioni frutto del risultato del lavoro degli esperti selezionati in base a un criterio di competenza, esperienza e multidisciplinarietà, ma anche dei contributi che saranno raccolti nel corso della Celebrazione della Conferenza di Consenso dai diversi attori che partecipano alla discussione.

## I.1. LIVELLO DELL'EVIDENZA

Esistono diversi schemi per graduare la forza delle raccomandazioni cliniche. È attualmente allo studio, a livello internazionale, uno schema unico, anche se i diversi metodi e approcci risultano difficilmente riconducibili a un unico sistema di valutazione. Nella redazione di questo documento è stato adottato lo schema pubblicato sul British Medical Journal nel 2001 [1].

### Livello dell'evidenza

1++	Prove ottenute da metanalisi di elevata qualità, da revisioni sistematiche di RCTs o da RCTs (studi clinici randomizzati) con pochissimi bias.
1+	Prove ottenute da metanalisi ben condotte, da revisioni sistematiche di RCTs o da RCTs (studi clinici randomizzati) con pochi bias.
1-	Prove ottenute da metanalisi, da revisioni sistematiche di RCTs o da RCTs (studi clinici randomizzati) con discrete quantità di bias.
2++	Prove ottenute da revisioni sistematiche di studi caso-controllo/di coorte di elevata qualità o da studi caso-controllo/di coorte con pochissimi bias e con elevate probabilità che l'associazione descritta sia di tipo causale.
2+	Prove ottenute da studi caso-controllo/di coorte con pochi bias e con buone probabilità che l'associazione descritta sia di tipo causale.
2-	Prove ottenute da studi caso-controllo/di coorte con discrete quantità di bias e con buone probabilità che l'associazione descritta non sia di tipo causale.
3	Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi" oppure "case report").
4	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in Linee Guida o Consensus Conference.

## Bibliografia

- [1] Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ 2001; 323: 334-6.

## 2. L'INFEZIONE DA HPV NEL MASCHIO

HPV è un virus ubiquitario che colpisce sia uomini che donne. È stato riscontrato a livello della cute e delle mucose sia nel tratto anogenitale che a livello orofaringeo. Nella donna l'accertamento e la valutazione della prevalenza dei tipi virali presenti derivano dall'esperienza condotta sugli esami citologici eseguiti nel corso degli screening e delle diagnosi sulle forme precancerose e cancerose.

Nel sesso maschile gli studi sono stati rivolti inizialmente all'infezione da HPV e al rischio di cancro nella popolazione omosessuale; in epoca più recente si è accresciuta l'attenzione sul peso dell'infezione da HPV e delle sue conseguenze cliniche nella popolazione maschile eterosessuale, anche allo scopo di chiarire il ruolo del maschio nella trasmissione dell'infezione alla donna.

### 2.1. EPIDEMIOLOGIA DELL'INFEZIONE

#### 2.1.1 Terminologia e definizioni in epidemiologia

Prevalenza	Numero dei casi presenti in un determinato momento. Misura adatta a studiare le malattie a decorso cronico-prolungato.
Incidenza	Nuovi casi di malattia osservati in un determinato periodo di tempo (anno, mese, settimana). Misura adatta per malattie con insorgenza e decorso acuti. Si parla di incidenza o rischio quando al denominatore sono posti i soggetti osservati; si trova anche espressa come incidenza tempo-persona (anni-persona, mesi-persona) quando al denominatore è utilizzata la somma dei contributi in tempo di osservazione offerti dalla popolazione studiata.
Tasso grezzo e standardizzato	Il tasso grezzo costituisce una stima del rischio di malattia e si compone di tre elementi essenziali: a) popolazione esposta al "rischio" di manifestare un certo evento; b) un intervallo di tempo nel quale viene misurato il tasso; c) il numero di eventi che si sviluppano nella popolazione durante il periodo di tempo scelto.

I tassi grezzi così calcolati subiscono però l'effetto della struttura per età delle rispettive popolazioni. Si ricorre allora alla *standardizzazione*, che permette di calcolare tassi corretti per l'età ricorrendo a una popolazione standard, o di riferimento (italiana, europea, mondiale, specifica ecc.), per quelle variabili demografiche considerate "di disturbo". Solo operando con tassi standardizzati è possibile confrontare correttamente Paesi con diversa struttura di popolazione (ad es. Italia e Spagna).

---

Rischio cumulativo (o incidenza cumulativa)	Probabilità complessiva di sviluppare la malattia nel periodo considerato.
Bias	Fattori che possono alterare i risultati, in gran parte evitabili con una buona pianificazione dello studio e controllabili con tecniche di analisi multivariata.

---

## 2.1.2 Metodi di accertamento diagnostico

I metodi istologici si sono rivelati altamente specifici ma poco sensibili nell'identificare l'infezione da HPV nell'uomo; attualmente sono i metodi molecolari quelli maggiormente utilizzati sia nell'accertamento dell'infezione che nell'identificazione dei tipi virali coinvolti; essi sono basati su metodi di amplificazione con ibridazione e PCR [1].

È possibile ricercare HPV con PCR secondo Manos [2] e Jacobs [3]; l'esame è completato da sequenziamento genomico di popolazione con metodiche in-house. Questi metodi permettono di identificare le popolazioni virali prevalenti, presenti in una percentuale di almeno il 20%. Consentono inoltre di ipotizzare la presenza di eventuali altri genotipi coinfectanti, senza però permetterne la caratterizzazione. Specie minoritarie compresenti possono essere ricercate con analisi clonali, non applicabili nella pratica clinica. L'applicazione di nuove metodologie quali il pyrosequencing riveste al momento carattere sperimentale e non si adatta all'uso clinico routinario.

Sono disponibili numerose metodiche commerciali, che usano differenti tecnologie molecolari e identificano molteplici pannelli di genotipi. Per esempio, metodiche PCR che usano i primers PGMY09/11 sono state usate estensivamente in studi epidemiologici su HPV [4-6]. Gli studi sopracitati sono stati condotti esclusivamente su donne.

Sono inoltre divenute disponibili tecniche di PCR Real Time; altri metodi PCR consentono di amplificare numerosi genotipi che vengono successivamente identificati con metodiche di ibridazione [7]. Per ovviare alla difficoltà di interpretazione e rilevazione delle coinfezioni sono state proposte anche analisi mediante microarray [8]. La sensibilità analitica di test messi a confronto può essere molto differente anche in relazione ai singoli genotipi e la specificità può dipendere molto dal sistema usato come gold standard per le analisi [9].

L'eterogeneità delle metodiche descritte si riflette sulla qualità dei dati ottenuti anche negli studi sull'uomo. Alcune ricerche recenti e in parte citate nel presente testo sono state condotte nel maschio con ibridazione per un classico pannello di 37 genotipi [10, 11].

L'utilizzo di metodiche commerciali e pannelli predefiniti garantisce la possibilità di operare confronti tra differenti osservazioni, ma condiziona la ricerca: «[...] i campioni che non erano positivi per alcuno di questi tipi erano considerati HPV-negativi [...]» [12]. Non vengono infatti rilevati i genotipi meno comuni e quelli non già correlati a patologia nota.

Per concludere deve essere sottolineato che la scelta tra una metodica commerciale e una sviluppata in-house deve considerare anche la variabilità collegata alle capacità tecniche dell'operatore. Non è possibile quindi, in questa sede, indicare un metodo particolare come preferibile. Questo deve essere scelto sulla base degli scopi dell'indagine, clinica o epidemiologica.

In ambito clinico è necessario raccomandare che vengano riportate con la corretta e giusta evidenza in calce al referto dell'esame la metodica utilizzata e le sue caratteristiche.

Infine negli studi condotti sull'uomo i risultati non appaiono sempre confrontabili e la variabilità è dovuta alla differenza fra i siti anatomici studiati, al numero di siti anatomici coinvolti negli studi e, ovviamente, alle differenti popolazioni coinvolte.

Un'altra considerazione da porre all'attenzione in merito agli studi presenti in letteratura è l'informazione sull'adeguatezza del campionamento. In altre parole, l'identificazione di HPV-DNA in alcune sedi anatomiche maschili non è sempre

accompagnata da chiare indicazioni della positività alla beta-globina come controllo interno di verifica.

L'adeguatezza del campione può infatti essere giudicata attraverso la valutazione della presenza di beta-globina [10]; questa garantisce l'idoneità di un preparato che abbia fornito un risultato negativo alla ricerca di HPV-DNA.

In caso di negatività dell'analisi per HPV-DNA e beta-globina, il campione deve essere giudicato non idoneo, perché non contiene materiale cellulare in quantità sufficiente per eseguire correttamente l'indagine; l'eventuale presenza di HPV potrebbe quindi essere misconosciuta. Nel caso invece che HPV-DNA venga identificato in assenza di beta-globina nel campione, in assenza cioè di materiale cellulare, non si può escludere un ruolo per il virus presente sul sito di reperi sottoposto ad analisi. La positività deve quindi essere valutata criticamente, in relazione agli scopi della ricerca e ai correlati clinici.

Nel maschio può essere utile l'esecuzione di un test che identifichi non solo gli HPV ad alto rischio, ma anche gli HPV a basso rischio, a rischio intermedio o non classificati, perché il test può dirimere la diagnosi differenziale tra lesione benigna o maligna HPV-associata o non HPV-associata (es. mollusco contagioso) [13-15].

### 2.1.3 Siti anatomici di reperi

È necessario distinguere, parlando di prelievi per accertamento di HPV nel maschio, se l'obiettivo è di accertamento diagnostico o di studio epidemiologico. Circa il primo aspetto non esiste al momento alcun test riconosciuto e validato a uso clinico per l'HPV nel maschio. C'è comunque un'omogeneità di orientamento circa l'opportunità di accertamento diagnostico che potrebbe essere sintetizzato nei seguenti punti [16, 17, 11]:

1. se il soggetto è partner di soggetti HPV-positivi o con patologia HPV-correlata;
2. quando sono presenti manifestazioni cliniche HPV-correlate;
3. in soggetti MSM.

Altre possibili indicazioni sono soggetti con numerose/i partner; altri soggetti a rischio (per es. HIV-positivi o con immunodepressione indotta, astenozoospermia idiopatica, prima della crioconservazione del seme, prima di tecniche di fecondazione assistita e nelle coppie con abortività ricorrente) [18-23].

I campioni cellulari per il test HPV possono essere raccolti da *sedi multiple* (asta del pene, solco balano-prepuziale, glande, fossetta navicolare dell'uretra, scroto, regione pubica, regione perianale, anale, cavo orale, orofaringe e laringe), possibilmente in corrispondenza di lesioni sospette [24-26].

I siti di reperi assumono un significato clinico diverso.

1. Se già presente una patologia sospetta per HPV in quella sede: in corrispondenza della sede della lesione, per determinarne l'eziologia.
2. Nel follow-up del trattamento di queste lesioni: nella sede della lesione per valutare l'eventuale persistenza dell'infezione e l'efficacia del trattamento.
3. Nella ricerca dell'infezione in pazienti asintomatici con fattori di rischio per l'infezione: solco balano-prepuziale, glande e asta sembrano essere i siti di reperi più idonei.
4. Nel follow-up di una HPV-positività in pazienti asintomatici: sede di pregressa lesione, per il controllo della persistenza dell'infezione dopo trattamento della lesione.
5. Nella ricerca dell'infezione in soggetti con sintomatologia atipica. Se per esempio esiste disuria può essere utile tampone uretrale, urine e liquido seminale; se presente astenozoospermia: liquido seminale [27].
6. Nella ricerca dell'infezione in pazienti a rischio, immunodepressi da patologie o farmaci: solco balano-prepuziale, glande, asta, tampone anale e regione perianale [18].
7. Prima della crioconservazione del seme, prima di cicli di PMA e nei casi di abortività ripetuta: liquido seminale (l'HPV in questo liquido biologico non esprime soltanto esfoliazione di cellule uretrali, ma anche localizzazione dell'HPV a livello degli spermatozoi) [22].

Circa la scelta del sito anatomico più adeguato, c'è un generale consenso sull'uso di campioni provenienti dalla cute del pene, mentre è minore il consenso circa l'uso di campioni provenienti dall'uretra maschile, dal liquido seminale, dall'urina; alcuni studi hanno confrontato i risultati di prelievi condotti da siti anatomici e in particolare uno studio di Giuliano [10] ha cercato, prelevando campioni dai siti anatomici possibili, di far chiarezza su quelli più adatti per valutare la diffusione dell'infezione da un punto di vista dello studio epidemiologico; la maggiore frequenza di positività in maschi eterosessuali è stata riscontrata dall'asta del pene (circa 48%) seguita da glande e solco della corona del glande (circa 34%) e dallo

scroto (circa 33%); la frequenza è risultata molto più bassa dall'uretra (10%) e dal liquido seminale (circa 5%); il contributo complessivo alla prevalenza da parte dei campioni uretrali, seminali, perianali e anali era intorno al 5%. È da notare che, nello studio citato, ai soggetti veniva richiesto di non avere rapporti sessuali nelle 24 ore precedenti al campionamento, per evitare il reperimento occasionale di HPV-DNA di provenienza dal partner. A conclusioni analoghe giunge lo studio di Weaver del 2004 [28] condotto su studenti universitari.

I campioni da scroto e dall'area inguinale hanno evidenziato in altri studi una grande variabilità (da 7% a 46% di campioni positivi); per i campioni anali la prevalenza osservata in maschi omosessuali è superiore a quella osservata in eterosessuali.

La percentuale di campioni inadeguati alla ricerca del virus mediante PCR per la scarsa cellularità presente nel campione varia dal 5% al 30% a seconda della sede e della tecnica di prelievo [29-31].

Per esempio, nel citato studio di Giuliano [10] risultavano inadeguati i campioni da uretra nel 6% dei casi, regione perianale 5,8%, scroto 4,8%, canale anale 4,7%, glande e corona 4,1%, asta 3%, seme 2%. In uno studio italiano [32] risultavano inadeguati il 15,7% dei prelievi da glande/corona, 13,5% da asta, 4,5% da uretra, 1,4% da seme, nessuno da regione perianale.

## 2.1.4 Prevalenza dell'infezione

Una revisione sistematica effettuata da Dunne nel 2006 [33] ha incluso 40 articoli pubblicati dal 1999 al 2006 nei quali è stata analizzata la diffusione dell'infezione in diversi gruppi di soggetti di sesso maschile esaminati con modalità di prelievo non omogenee ma con tecniche prevalentemente di ricerca di HPV-DNA mediante amplificazione con PCR.

La revisione sistematica di Dunne su studenti universitari, militari di leva, popolazione maschile sana sessualmente attiva ha evidenziato prevalenze di positività variabili da 7-15 a 35-45%; nei partner di donne con presenza di lesioni precancerose CIN la prevalenza di soggetti positivi è mediamente più elevata (50-70%); nei maschi reclutati presso cliniche per Malattie Sessualmente Trasmissibili la prevalenza di positività è variabile da 10-15% a 44-63%; le differenze sono osservabili anche in relazione alla provenienza geografica delle popolazioni studiate,

con frequenze di positività mediamente più basse nel Nord Europa (Finlandia, Svezia) e nell'Asia Orientale (Giappone, Corea). Complessivamente la prevalenza varia da 1,3% a 72,9% ed è >20% nel 56% degli studi analizzati. Un'altra revisione condotta da Partridge (2006) [34] su studi condotti tra il 1991 e il 2005 su maschi eterosessuali ha evidenziato una variabilità della prevalenza di infezioni da HPV dal 3,5% al 45%.

Uno studio [35] condotto su 3.463 maschi eterosessuali di 16-24 anni di età nei 5 continenti ha valutato la prevalenza di infezione da HPV nei genitali esterni evidenziando una prevalenza del 21% per tutti i tipi di HPV e una prevalenza dell'8,8% dei quattro sottotipi 6, 11, 16 e 18. La frequenza per i singoli sottotipi è risultata mediamente più bassa nell'area europea rispetto a quella africana o americana.

Nella **tabella I** sono riassunti i risultati di alcuni studi di prevalenza condotti utilizzando la PCR come metodo di accertamento, su campioni multipli prelevati dai siti anatomici ritenuti più adatti alla rilevazione (glande, solco, scroto); sono riportati sia alcuni studi condotti sulla popolazione generale (lavoratori, studenti), sia altri fatti su soggetti afferenti a centri di assistenza per Malattie Sessualmente Trasmissibili e su soggetti sani, partner di donne affette da patologie HPV-correlate (CINI+).

**Tabella I. Principali studi di prevalenza condotti utilizzando il metodo della PCR**

Tipo di popolazione (n. soggetti maschi esaminati)	Paese	Prevalenza di positivi HPV-DNA con PCR	Prevalenza di positivi HPV-DNA (tipi ad alto rischio)
Popolazione (290) Giuliano, 2007 [10]	USA	30,0%	16,6%
Reclute (285) Hippelainen, 1993 [36]	Finlandia	16,5%	//
Studenti universitari (317) Weaver, 2004 [28]	USA	32,8%	14,5%
Studenti e lavoratori dell'industria (114) Lazcano-Ponce, 2001 [37]	Messico	36,0%	16,7%
Reclute (337) Kjaer, 2005 [38]	Danimarca	33,8%	//

Tipo di popolazione (n. soggetti maschi esaminati)	Paese	Prevalenza di positivi HPV-DNA con PCR	Prevalenza di positivi HPV-DNA (tipi ad alto rischio)
Militari (1030) Lajous, 2005 [39]	Messico	44,6%	34,8%
Studenti universitari (381) Shin, 2004 [40]	Corea del Sud	8,7%	4,2%
Reclutati in clinica MST (235) Wikstrom, 2000 [41]	Svezia	13,2%	8,1%
Reclutati in clinica MST (198) Svare, 2002 [42]	Danimarca	44,9%	//
Reclutati in clinica MST (393) Baldwin, 2003 [43]	USA	28,2%	12,0%
Reclutati in clinica MST (85) Van Doornum, 1994 [44]	Olanda	28,2%	//
Reclutati in clinica MST (204) Takahashi, 2005 [45]	Giappone	5,9%	5,9%
Soggetti maschi con partner femminile affetto da CIN (119) Bleeker, 2002 [46]	Olanda	59,0%	55,4%
Mariti di donne arruolate in studi caso-controllo su Ca cervice uterina (1143) Franceschi, 2002 [47]	Tailandia, Filippine, Brasile, Columbia, Spagna	16,0%	//
Soggetti maschi con partner femminile affetto da CIN (181) Bleeker, 2005 [48]	Olanda	72,9%	58,6%
Soggetti maschi con partner femminile affetto da CIN (77) Hippelainen, 1994 [49]	Finlandia	9,1%	//
Soggetti maschi con partner femminile con HPV (50) Nicolau, 2005 [50]	Brasile	70,0%	

Il limite oggettivo che molti autori sottolineano è la difficoltà di disporre di studi condotti su una popolazione effettivamente rappresentativa della popolazione ge-

nerale e la numerosità dei gruppi osservati; a questo si aggiunge la modalità di prelievo con tecniche non sempre omogenee. Indubbiamente i dati disponibili non consentono una stima definitiva della frequenza di infezione; se, relativamente alla nostra realtà, cerchiamo dei riferimenti nella letteratura mondiale, possiamo considerare i dati ottenuti sulle popolazioni di studenti universitari, militari di leva, popolazione maschile sana sessualmente attiva e stimare una frequenza media di un 30% di soggetti affetti da un'infezione da parte di uno o più tipi di HPV, oncogeni e non.

Diversamente da quanto è possibile reperire sul sesso femminile, sono pochi gli studi che hanno descritto la prevalenza di specifici tipi di HPV nella popolazione maschile; nella revisione sistematica di Dunne la frequenza relativa di tipi di HPV ad alto rischio è molto variabile (da 58,6% a 4,2%); in particolare HPV 16 è il tipo più rappresentato con una prevalenza del 20-30%.

In uno studio di Nielson del 2007 [51] su 463 maschi sani ed eterosessuali sui quali sono stati esaminati più siti anatomici, il 51,2% è risultato positivo per almeno un tipo oncogeno o non oncogeno; a questi si aggiunge un 14,3% di tipi HPV non classificati; la prevalenza complessiva è pari al 65,4%; rispettivamente il 29,3% e il 36,3% presentavano infezione da tipi oncogeni o non oncogeni; in particolare, in base alla tipizzazione, sono risultati più frequenti HPV 16 (prevalenza 11,4%) e HPV 84 (10,6%); altri tipi oncogeni riscontrati nel 4-6% della popolazione esaminata sono risultati 39, 51, 52 e 59; il 4-5% dei soggetti esaminati presentava i tipi non oncogeni HPV 6, 53, 68.

Partridge [34] nella sua review cita una prevalenza di tipi HPV ad alto rischio da 2,3% a 34,8% e di tipi HPV a basso rischio da 2,3% a 23,9%. HPV 6 e HPV 11 sono presenti in casistiche che non escludono i soggetti con condilomi con una prevalenza variabile da 4,3% a 15%.

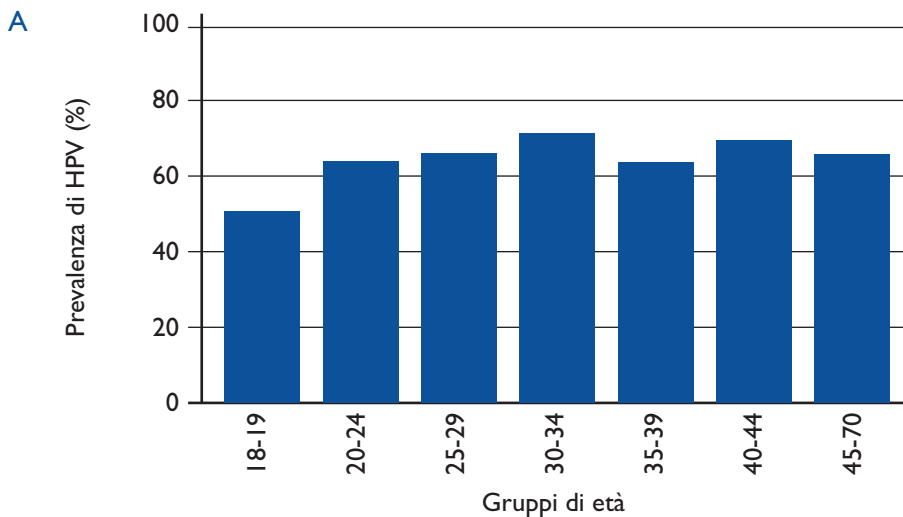
Nel maschio eterosessuale l'infezione è presente anche a livello anale con prevalenze del 12%; in circa il 7% dei casi l'infezione è determinata da sottotipi oncogeni quali 16, 18, 51, 59, 66 [11].

Uno studio recente ha indagato la presenza di HPV in soggetti affetti da uretrite; nel 48% dei casi è stata riscontrata presenza di HPV e, in particolare, si trattava, nel 32% dei casi, di tipi di HPV ad alto rischio; nei maschi con uretrite HPV era

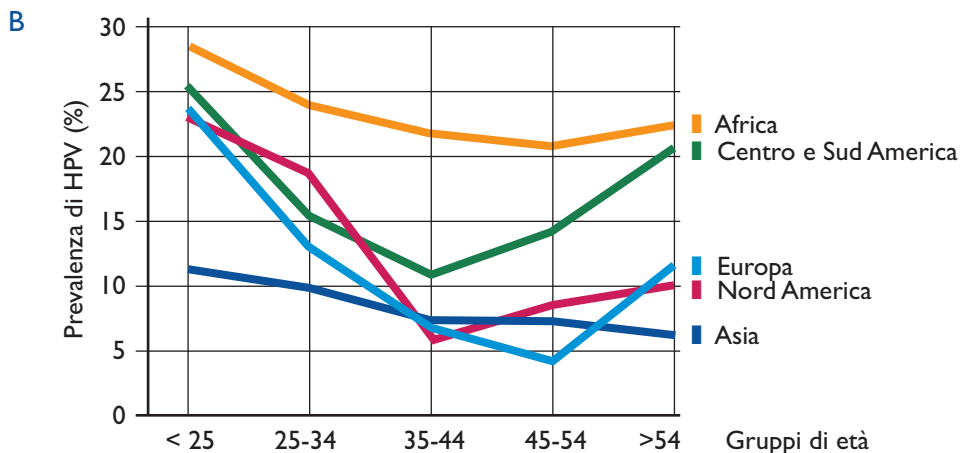
presente a livello del pene o del tratto urinario (uretra e/o urina) senza significativa differenza nella frequenza; i tipi più rappresentati ad alto rischio erano 16, 18 e 58, mentre quelli a basso rischio erano HPV 6 e 43 [25].

La **prevalenza** di HPV genitale maschile [52] ha un andamento del tutto particolare (**figura 1A**) e sostanzialmente non sovrapponibile a quella femminile (**figura 1B**) [53].

**Figura 1. Prevalenza di HPV genitale maschile (A) e femminile (B) per fasce di età**



Fonte: Giuliano, 2008 [52].



Fonte: de Sanjosé, 2007 [53].

Infatti, la curva di prevalenza maschile si mostra percentualmente più elevata (tra il 50 e il 70%) e senza alcuna sostanziale tendenza al declino con l'età; viceversa, nella popolazione femminile si osserva costantemente (seppure con alcune variazioni geografiche) un andamento bimodale, con un picco dall'epoca dei coitarca sino ai 25-30 anni, per poi declinare sino all'età perimenopausale, momento in cui si osserva spesso un secondo picco [54]. Quest'andamento nel sesso femminile sembra essere confermato anche per l'Italia da uno studio epidemiologico condotto a Torino [55], dove il primo picco di prevalenza (che si estende sino a 39 anni) per qualsiasi HPV è del 13-14%, per poi diminuire al 5% a 45 anni, e risalire infine all'8% in periodo perimenopausale. Al contrario non sono disponibili al momento dati italiani sull'andamento della prevalenza di infezione nella popolazione maschile che possano confermare l'andamento omogeneo nelle diverse classi di età sopra descritto.

Quali siano gli elementi epidemiologici e immunovirologici in grado di giustificare questa diversità è difficile a dire. Entrano in gioco certamente le variabili di interazione virus-ospite, nonché le diversità anatomofunzionali tra i due generi. Altro importante elemento di diversità è la probabilità di acquisizione tra virus oncogeni e non oncogeni: mentre nella donna sembra più elevata per il primo gruppo [56], nei maschi c'è sostanziale analogia fra le due probabilità (incidenza cumulativa a 12 mesi: 0,19 vs 0,16) [58]. A differenza della popolazione femminile, anche la durata dell'infezione tra i due gruppi di virus (oncogeni e non) sembra essere uguale nell'uomo.

### 2.1.5 Incidenza dell'infezione e *clearance*

Un aspetto scarsamente indagato nei maschi è la storia naturale della malattia, intesa da un punto di vista epidemiologico, come tassi di acquisizione dell'infezione e tempi di *clearance* della stessa.

Alcuni studi prospettici hanno consentito di stimare in maschi eterosessuali la probabilità di acquisizione dell'infezione.

Su una popolazione di 290 soggetti maschi di età compresa tra 18 e 44 anni (di cui circa l'88% dichiarava di essere eterosessuale), seguita con un follow-up medio di 15,5 mesi [58], è stata osservata una prevalenza complessiva all'arruolamento per tutti i tipi di HPV del 30%, una prevalenza periodale (positività in

qualsiasi momento dello studio) del 52,8% e un'incidenza di infezioni pari a 29,4/1.000 mesi-persona; l'incidenza di nuove infezioni misurata solo sui negativi all'arruolamento è risultata pari a 42,3/1.000 mesi-persona. Con il metodo Kaplan-Meier è stata stimata la proporzione di acquisizione di nuove infezioni in 12 mesi risultata pari al 29,2% (19% per i tipi oncogeni vs 16% per i non oncogeni), con una maggiore acquisizione di tipi 16 e 18 (5,1% di nuove infezioni) vs tipi 6 e 11 (3,4% di nuove infezioni). È stato anche stimato il tempo medio di scomparsa (*clearance*) dell'infezione (inteso come tempo in cui il 50% delle infezioni scompare/ regredisce) in 5,9 mesi (IC95% 5,7-6,1), con la scomparsa di HPV-DNA nel 75% degli infettati a 12 mesi dall'esordio dell'infezione e senza differenze significative tra tipi oncogeni e non. Una popolazione di 1.159 maschi americani (USA, Brasile e Messico) di età 18-70 anni è stata indagata circa l'incidenza e la *clearance* virale. È stata stimata un'incidenza pari a 38,4/1.000 mesi-persona per tutti i tipi di HPV, pari a 22,2/1.000 mesi-persona per tipi oncogeni (principalmente 16, 51, 52 e 59) e pari a 27,8/1.000 mesi-persona per tipi non oncogeni (principalmente 6, 62, 84, CP 6108). Il tempo mediano di scomparsa dell'infezione è risultato pari a 7,5 mesi, più lungo nei soggetti di 18-30 anni, ma non correlato con l'età per il tipo 16 [57].

Lo studio di Partridge, effettuato su una popolazione di 240 universitari maschi di 18-23 anni, conferma una prevalenza all'arruolamento del 25,8% e stima una incidenza cumulativa in 24 mesi del 62,4% per tutti i tipi di HPV e identica (circa 46%), sia per tipi oncogeni che per non oncogeni; glande, asta del pene e scroto mostrano la stessa probabilità di infezione, mentre i campioni urinari hanno una positività molto più bassa (7-8%) (tabella 2) [58].

Lo studio sperimentale sull'efficacia del vaccino, pur su una popolazione selezionata e giovane (18-26 anni), ha evidenziato nel gruppo "placebo-intention to treat" un'incidenza di nuove infezioni pari a 2/100 anni-persona a rischio [59].

Uno studio [38] condotto su 374 soldati danesi negativi per HPV-DNA all'arruolamento ha evidenziato un'incidenza di nuove infezioni di 13,8% in 6-8 mesi, con una maggiore incidenza per il tipo HPV 16 (2,6%).

In mancanza di studi che confrontino in modo diretto la storia naturale della malattia in uomini e donne, Giuliano ha cercato di confrontare i dati di due studi

**Tabella 2. Incidenza cumulativa a 24 mesi di infezioni genitali da HPV fra studenti universitari di 18-23 anni di età presso l'Università di Washington (giugno 2003-luglio 2006)**

Sito	N. soggetti (incidenza cumulativa [IC95%], %)	
	Tutti i tipi di HPV genitale	Tutti i tipi di HPV genitale ad alto rischio*
Tutti i siti genitali	72 (62,4 [52,6-72,2])	59(47,9 [38,6-58,0])
Glande	49 (44,3 [34,8-55,0])	38 (32,3 [24,1-42,5])
Asta	49 (45,4 [35,8-56,2])	41 (35,7 [27,0-46,0])
Scroto	46 (43,6 [34,0-54,7])	39 (33,8 [25,3-44,1])
Urina	8 (8,6 [4,6-16,9])	7 (7,0 [3,3-14,5])
Unghie	30 (31,9 [22,5-44,0])	26 (25,8 [17,4-37,2])

Solo i soggetti risultati negativi in tutti i siti all'arruolamento sono stati inclusi nell'analisi. Il tempo di osservazione per i campioni prelevati dai siti genitali è stato calcolato dall'arruolamento, mentre l'inizio del tempo di osservazione per i campioni prelevati dalle unghie è variabile, perché la raccolta dei campioni non è partita fino a febbraio 2004. L'incidenza cumulativa di un'infezione da HPV differisce in base alla provenienza del campione analizzato ( $p < 0,05$  da Wald test). IC, intervallo di confidenza.

\*Tipi 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51-53, 56, 58, 59, 66-68, 73 e 82.

Fonte: Partridge, Hughes, 2007 [58].

condotti su donne di 18-35 anni [60] e su maschi di 18-44 anni di Tucson in Arizona [61]; ne emerge una prevalenza di periodo simile (52,8% nei maschi vs 53,8% nelle femmine) e simile tasso di incidenza (29,4/1.000 mesi-persona per entrambi i sessi); circa la probabilità di acquisire infezione da tipi oncogeni e non, si osserva probabilità analoga nei maschi (come precedentemente descritto) contro una più alta probabilità nelle femmine di acquisire tipi oncogeni; anche la *clearance* dell'infezione, analoga nei maschi per tipi oncogeni e non, nelle femmine si evidenzia più lenta per i tipi oncogeni.

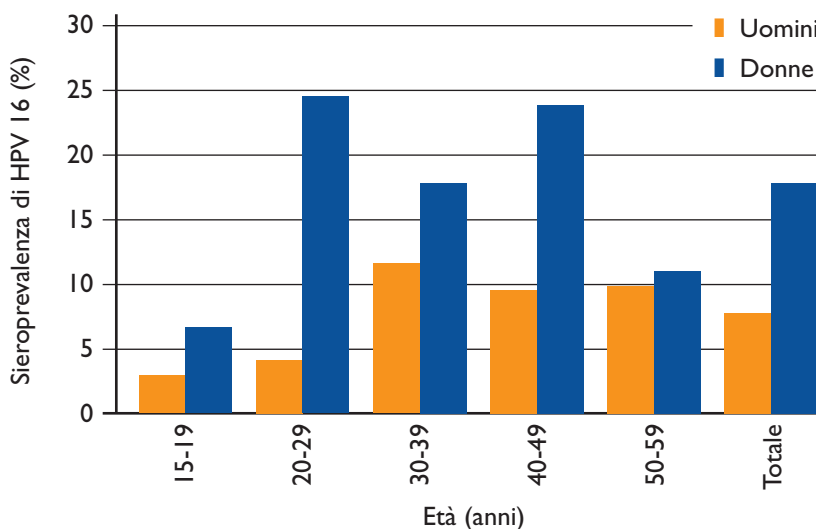
Resta da spiegare, nel sesso maschile, a fronte di un'incidenza simile a quella femminile e di una *clearance* abbastanza rapida, la positività rilevata stabile negli studi di prevalenza nelle diverse classi di età; una spiegazione possibile potrebbe essere trovata in un susseguirsi di infezioni a più o meno lunga persistenza che si avvicendano in relazione all'attività sessuale, ma solo una valutazione longitudinale su una coorte seguita nel tempo potrebbe offrire maggiori informazioni.

## 2.1.6 Sieroprevalenza nella valutazione della diffusione dell'infezione

Il dato sierologico ha evidenziato un'elevata specificità rispetto all'accertamento diretto di infezione (>90%) ma una sensibilità inferiore (50-60%) e, nelle donne, è stata dimostrata in almeno un terzo dei soggetti HPV-DNA positivi una risposta anticorpale ritardata o assente.

La risposta anticorpale all'infezione da HPV in soggetti di sesso maschile, negli studi epidemiologici disponibili, è documentata su popolazioni eterogenee per origine geografica e per appartenenza a gruppi a rischio o è misurata con metodi di accertamento non sempre confrontabili o non è rivolta alla valutazione degli stessi tipi virali [33]. Nella revisione studi di sieroprevalenza analizzati da Dunne [33] la frequenza di anticorpi nei confronti di HPV 16 va da un 3% a un 16,7% nella popolazione generale o, in donatori di sangue, da un 19% a un 33% nei maschi reclutati presso centri per le Malattie Sessualmente Trasmissibili.

Figura 2. Sieroprevalenza di HPV 16 per classi di età in uomini e donne statunitensi



Fonte: Partridge, 2006 [34].

Dati tratti da US National Health and Nutrition Examination Survey 1991-1994.

Uno studio [35] condotto su 3.463 maschi eterosessuali di 16-24 anni di età nei 5 continenti ha valutato la prevalenza di anticorpi contro HPV evidenziando una frequenza del 5% di anticorpi contro i quattro sottotipi 6, 11, 16 e 18.

È stata dimostrata un'associazione diretta tra presenza di anticorpi contro HPV 16 (ma non contro HPV 6 e 11) in relazione all'età; la presenza di anticorpi contro HPV 6 e 11 ha dimostrato di essere indipendentemente associata con un'elevata frequenza di partner e/o con storia di anamnesi di condilomatosi e di infezione da herpes simplex 2; tuttavia la risposta anticorpale non sempre si sviluppa in relazione a condilomatosi e talvolta risulta assente in concomitanza con la manifestazione clinica [33].

Nei maschi la risposta anticorpale ad HPV è comunque meno evidenziabile che nelle donne e otto di nove studi che hanno paragonato i due sessi hanno evidenziato una sieroprevalenza più elevata nelle femmine rispetto ai maschi.

La prevalenza complessivamente più bassa nel maschio può essere spiegabile con la localizzazione dell'infezione, con una più rapida e transitoria persistenza dell'infezione, con una più bassa carica virale, con una più intensa risposta anticorpale nella donna rispetto all'uomo o con altri fattori genetici e immunologici (**figura 2**) [33, 34, 62].

## Bibliografia

- [1] Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn LJ. *Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections.* J Clin Virol 2005; 32(Suppl 1): S43-51.
- [2] Manos MM, Ting Y, Wright DK et al. *The use of polymerase chain reaction amplification for the detection of genital human papillomaviruses.* Cancer Cells 1989; 7: 209-14.
- [3] Jacobs MV, Snijders PJ, van den Brule AJ et al. *A general primer GP5 $\beta$ /GP6( $\beta$ )-mediated PCR-enzyme immunoassay method for rapid detection of 14 highrisk and 6 low-risk human papillomavirus genotypes in cervical scrapings.* J Clin Microbiol 1997; 35: 791-5.
- [4] Giuliano AR, Papenfuss M, Abrahamsen M et al. *Human Papillomavirus infection at the United States-Mexico border: implications for cervical cancer prevention and control.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001; 10: 1129-36.
- [5] Richardson H, Abrahamowicz M, Tellier PP et al. *Modifiable risk factors associated with clearance of type-specific cervical human Papillomavirus infections in a cohort of University Students.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14: 1149-56.

- [6] Wheeler CM, Hunt WC, Schiffman M et al. *Human Papillomavirus genotypes and the cumulative 2-year risk of cervical precancer.* J Infect Dis 2006; 194: 1291-9.
- [7] Iftner T, Germ L, Swoyer R et al. *Comparing human Papillomavirus (HPV) real-time multiplex PCR and hybrid capture II INNO-LiPA v2 HPV genotyping PCR assays.* J Clin Microb 2009; 47(7): 2106-13.
- [8] García-Sierra N, Martró E, Castellà E et al. *Evaluation of an array-based method for human Papillomavirus detection and genotyping in comparison with conventional methods used in cervical cancer screening.* J Clin Microb 2009; 47(7): 2165-9.
- [9] Klug SJ, Molijn A, Schopp B et al. *Comparison of the performance of different HPV genotyping methods for detecting genital HPV types.* J Med Virol 2008; 80: 1264-74.
- [10] Giuliano AR, Nielson CM, Flores R, Dunne EF, Abrahamsen M, Papenfuss MR et al. *The optimal anatomic sites for sampling heterosexual men for human Papillomavirus (HPV) detection: the HPV detection in men study.* J Infect Dis 2007; 196(8): 1146-52.
- [11] Nyitray AG, Smith D, Villa L et al. *Prevalence of and risk factors for anal human Papillomavirus infection in men who have sex with women: a cross-national study.* J Infect Dis 2010; 201(10): 1498-508.
- [12] de Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G, Vézina S, Coté P, Macleod J, Allaire G, Franco EL, Coutlée F for the HIPVIRG Study Group. *Prevalence, clearance, and incidence of anal human Papillomavirus infection in HIV-infected men: the HIPVIRG cohort study.* J Infect Dis 2009; 199: 965-73.
- [13] Damay A, Fabre J, Costes V, Didelot JM, Didelot MN, Boulle N, Segondy M. *Human Papillomavirus (HPV) prevalence and type distribution, and HPV-associated cytological abnormalities in anal specimens from men infected with HIV who have sex with men.* J Med Virol 2010; 82: 592-6.
- [14] Trottier H, Burchell AN. *Epidemiology of mucosal human papillomavirus infection and associated diseases.* Public Health Genomics 2009; 12: 291-307.
- [15] Tanzi E, Amendola A, Bianchi S, Fasolo MM, Beretta R, Pariani E, Zappa A, Frati E, Orlando G. *Human Papillomavirus genotypes and phylogenetic analysis of HPV-16 variants in HIV-1 infected subjects in Italy.* Vaccine 2009; 27(Suppl 1): A17-23.
- [16] Palefsky JM. *Human Papillomavirus-related disease in men: not just a women's issue.* J Adolesc Health 2010; 46(Suppl 4): S12-9.
- [17] Giraldo PC, Eleutério J Jr, Cavalcante DI, Gonçalves AK, Romão JA, Eleutério RM. *The role of high-risk HPV-DNA testing in the male sexual partners of women with HPV-induced lesions.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008; 137: 88-91.
- [18] Park IU, Palefsky JM. *Evaluation and management of anal intraepithelial neoplasia in HIV-negative and HIV-positive men who have sex with men.* Curr Infect Dis Rep 2010; 12: 126-33.
- [19] Müller EE, Chirwa TF, Lewis DA. *Human Papillomavirus (HPV) infection in heterosexual South African men attending sexual health services: associations between HPV and HIV serostatus.* Sex Transm Infect 2010; 86: 175-80.
- [20] Martorell M, Gil-Salom M, Pérez-Vallés A, Garcia JA, Rausell N, Senpere A. *Presence of*

- human Papillomavirus DNA in testicular biopsies from nonobstructive azoospermic men.* Arch Pathol Lab Med 2005; 129: 1132-6.
- [21] Rintala MA, Grénman SE, Pöllänen PP, Suominen JJ, Syrjänen SM. *Detection of high-risk HPV-DNA in semen and its association with the quality of semen.* Int J STD AIDS 2004; 15: 740-3.
- [22] Foresta C, Ferlin A, Bertoldo A, Patassini C, Zuccarello D, Garolla A. *Human Papillomavirus in the sperm cryobank: an emerging problem?* Int J Androl 2010 May 31.
- [23] Kůvachev Z, Draganov P, Minkov L, Ivanov I, Dimova D, Shishkova S. *HPV and spontaneous abortion: results from a virological stud.* Akush Ginekol 2007; 46: 8-12.
- [24] Giovannelli L, Migliore MC, Capra G, Caleca MP, Bellavia C, Perino A, Viviano E, Matranga D, Ammatuna P. *Penile, urethral, and seminal sampling for diagnosis of human Papillomavirus infection in men.* J Clin Microbiol 2007; 45: 248-51.
- [25] Shigehara K, Sasagawa T, Kawaguchi S, Kobori Y, Nakashima T, Shimamura M, Taya T, Furubayashi K, Namiki M. *Prevalence of human Papillomavirus infection in the urinary tract of men with urethritis.* Int J Urol 2010; 17: 563-9.
- [26] Smith JS, Backes DM, Hudgens MG, Bailey RC, Veronesi G, Bogaarts M, Agot K, Ndinya-Achola JO, Maclean I, Agingu W, Meijer CJ, Moses S, Snijders PJ. *Prevalence and risk factors of human papillomavirus infection by penile site in uncircumcised Kenyan men.* Int J Cancer 2010; 126: 572-7.
- [27] Foresta C, Pizzol D, Moretti A, Barzon L, Palù G, Garolla A. *Clinical and prognostic significance of human papillomavirus DNA in the sperm or exfoliated cells of infertile patients and subjects with risk factors.* Fertil Steril 2010 Jan 5.
- [28] Weaver BA, Feng Q, Holmes KK, Kiviat N, Lee SK, Meyer C et al. *Evaluation of genital sites and sampling techniques for detection of human Papillomavirus DNA in men.* J Infect Dis 2004; 189(4): 677-85.
- [29] Fagan EJ, Moore C, Jenkins C, Rossouw A, Cubie HA, James VL. *External quality assessment for molecular detection of human papillomaviruses.* J Clin Virol 2010 Jun 11.
- [30] Hubbard RA. *Human papillomavirus testing methods.* Arch Pathol Lab Med 2003; 127: 940-5. Review.
- [31] Ogilvie GS, Taylor DL, Achen M, Cook D, Kraiden M. *Self-collection of genital human papillomavirus specimens in heterosexual men.* Sex Transm Infect 2009; 85: 221-5.
- [32] Barzon L, Militello V, Pagni S et al. *Distribution of human Papillomavirus types in the anogenital tract of females and males.* J Med Virol 2010; 82: 1424-30.
- [33] Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. *Prevalence of HPV infection among men: a systematic review of the literature.* J Infect Dis 2006; 194(8): 1044-57.
- [34] Partridge JM, Koutsky LA. *Genital human papillomavirus infection in men.* Lancet Infect Dis 2006; 6(1): 21-31.
- [35] Vardas E, Giuliano AR, Goldstone S, Palefsky JM, Moreira Jr ED, Penny ME, Aranda C, Jensen H, Moi H, Ferris DG, Liaw KL, Marshall JB, Vuocolo S, Barr E, Haupt RM, Garner EIO, Guris D. *External genital human Papillomavirus prevalence and associated factors among heterosexual men on 5 continents.* J Infect Dis 2011; 203: 58-65.

- [36] Hippelainen M, Syrjanen S, Hippelainen M et al. *Prevalence and risk factors of genital human papillomavirus (HPV) infections in healthy males: a study on Finnish conscripts.* Sex Transm Dis 1993; 20: 321-8.
- [37] Lazcano-Ponce E, Herrero R, Munoz N et al. *High prevalence of human papillomavirus infection in Mexican males: comparative study of penile-urethral swabs and urine samples.* Sex Transm Dis 2001; 28: 277-80.
- [38] Kjaer SK, Munk C, Winther JF, Jorgensen HO, Meijer CJ, van den Brule AJ. *Acquisition and persistence of human papillomavirus infection in younger men: a prospective follow-up study among Danish soldiers.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14: 1528-33.
- [39] Lajous M, Mueller N, Cruz-Valdez A, Aguilar LV, Franceschi S, Hernandez- Avila M. *Determinants of prevalence, acquisition, and persistence of human papillomavirus in healthy Mexican military men.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14: 1710-6.
- [40] Shin H-R, Franceschi S, Vaccarella S et al. *Prevalence and determinants of genital infection with papillomavirus, in female and male university students in Busan, South Korea.* J Infect Dis 2004; 190: 468-76.
- [41] Wikstrom A, Popescu C, Forslund O. *Asymptomatic penile HPV infection: a prospective study.* Int J STD AIDS 2000; 11: 80-4.
- [42] Svare EI, Kjaer SK, Worm AM, Osterlind A, Meijer CJ, van den Brule AJ. *Risk factors for genital HPV DNA in men resemble those found in women: a study of male attendees at a Danish STD clinic.* Sex Transm Infect 2002; 78: 215-8.
- [43] Baldwin SB, Wallace DR, Papanfuss MR et al. *Human Papillomavirus infection in men attending a sexually transmitted disease clinic.* J Infect Dis 2003; 187: 1064-70.
- [44] Van Doornum GJ, Prins M, Juffermans LH et al. *Regional distribution and incidence of human papillomavirus infections among heterosexual men and women with multiple sexual partners: a prospective study.* Genitourin Med 1994; 70: 240-6.
- [45] Takahashi S, Takeyama K, Miyamoto S et al. *Incidence of sexually transmitted infections in asymptomatic healthy young Japanese men.* J Infect Chemother 2005; 21: 76-82.
- [46] Bleeker MC, Hogewoning CJ, Van Den Brule AJ et al. *Penile lesions and human papillomavirus in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia.* J Am Acad Dermatol 2002; 47: 351-7.
- [47] Franceschi S, Castellsagué X, Dal Maso L et al. *Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in men.* Br J Cancer 2002; 86: 705-11.
- [48] Bleeker MCG, Hogewoning CJA, Berkhof J et al. *Concordance of specific human papillomavirus types in sex partners is more prevalent than would be expected by chance and is associated with increased viral loads.* Clin Infect Dis 2005; 41: 612-20.
- [49] Hippelainen MI, Yliskoski M, Syrjanen S et al. *Low concordance of genital human papillomavirus (HPV) lesions and viral types in HPV infected women and their male sexual partners.* Sex Transm Dis 1994; 21: 76-82.
- [50] Nicolau SM, Camargo CG, Stavale JN et al. *Human papillomavirus DNA detection in male*

- sexual partners of women with genital human Papillomavirus infection. *Urology* 2005; 65: 251-5.
- [51] Nielson CM, Flores R, Harris RB, Abrahamsen M, Papenfuss MR, Dunne EF et al. *Human Papillomavirus prevalence and type distribution in male anogenital sites and semen*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(6): 1107-14.
- [52] Giuliano AR, Lazcano E, Villa LL, Flores R, Salmeron J, Lee JH, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Jolles E, Nielson CM, Baggio ML, Silva R, Quiteri M. *The Human Papillomavirus Infection in Men (HIM) study: HPV prevalence and type-distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the US*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(8): 2036-43.
- [53] de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Munoz N et al. *Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human Papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis*. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(7): 453-9.
- [54] Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL. *Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection*. *Vaccine* 2006; 24S3: S3/S52-S3/S61.
- [55] Ronco G, Ghisetti V, Segnan N, Snijders PJF, Gillio-Tos A, Meijer CJ, Merletti F, Franceschi S. *Prevalence of human papillomavirus infection in women in Turin, Italy*. *Eur J Cancer* 2005, 41(2): 297-305.
- [56] Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP et al. *Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human Papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer*. *J Infect Dis* 1999; 180: 1415-23.
- [57] Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, Villa LL, Lazcano E, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Salmeron J, Anic GM, Rollison DE, Smith D. *Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study*. *Lancet* 2011, Feb 28.
- [58] Partridge JM, Hughes JP, Feng Q et al. *Genital human Papillomavirus infection in men: incidence and risk factors in a cohort of university students*. *J Infect Dis* 2007; 196: 1128-36.
- [59] Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED Jr, Penny ME, Aranda C, Vardas E, Moi H, Jessen H, Hillman R, Chang YH, Ferris D, Rouleau D, Bryan J, Marshall JB, Vuocolo S, Barr E, Radley D, Haupt RM, Guris D. *Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males*. *N Engl J Med* 2011 Feb 3; 364(5): 401-11.
- [60] Giuliano AR, Lu B, Nielson CM, Flores R, Papenfuss MR, Lee JH. *Age specific prevalence, incidence and duration of human Papillomavirus infection in a cohort of 290 US men*. *J Infect Dis* 2008; 198: 827-35.
- [61] Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL et al. *Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: the Young Women's Health Study*. *J Infect Dis* 2002; 186: 462-9.
- [62] Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, Burchell AN, de Sanjose S, Kjaer SK, Muñoz N, Schiffman M, Bosch FX. *Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions*. *Vaccine* 2008; 26 Suppl 10: K17-28. Review.



## 3. LA TRASMISSIONE DELL'INFEZIONE

### 3.1. LA STORIA NATURALE DELLA MALATTIA

Un punto rilevante di criticità si riassume nella scarsa conoscenza della storia naturale dell'HPV nel maschio e, di conseguenza, nella scarsa conoscenza del pattern e della dinamica di trasmissibilità (uomo-donna; uomo-uomo). Gran parte di questo gap conoscitivo nasce dall'aver privilegiato lo studio della popolazione femminile; sebbene negli ultimi anni si sia assistito a un'inversione di tendenza, la tematica dello studio mirato poi all'intervento di prevenzione si declina soprattutto al femminile.

### 3.2. TRASMISSIONE SESSUALE

Le dinamiche alla base della trasmissibilità del virus HPV tra partner di diverso sesso sono a tutt'oggi argomento di studio e l'importanza della trasmissione eterosessuale, certamente la via principale di trasmissione nel determinismo sia dell'infezione che di più importanti conseguenze patologiche HPV-correlate per entrambi i sessi, non è stata definitivamente chiarita.

Gli studi condotti sulla popolazione maschile sono limitati e nella maggior parte dei casi non distinguono i maschi affetti da infezioni clinicamente rilevabili dai maschi definiti "portatori sani", cioè partner di donne con patologie HPV-correlate ma privi di segni clinici di patologia HPV-correlata. Poiché in ogni caso la condizione di "portatore sano" caratterizza la condizione di un gran numero di partner maschili, l'attenzione dei lavori degli ultimi anni è rivolta verso tale popolazione che, fungendo da "serbatoio" asintomatico, inconsapevolmente, sembra contribuire allo sviluppo di gravi patologie HPV-correlate nella donna [6].

Spesso, inoltre, si tratta di studi condotti su "individui" e non su partner sessuali e di conseguenza, tra i fattori di rischio per la trasmissione del virus, sono considerati soprattutto la frequenza e la numerosità dei partner piuttosto che lo studio della reale presenza in loro del virus.

Il rischio di trasmissione da un partner all'altro, inoltre, varia anche in relazione alle differenti pratiche sessuali [7-9].

Nella valutazione del reale ruolo che il maschio può avere nella trasmissione del virus HPV al partner femminile piuttosto che studi di popolazione sembrano più utili studi su individui o meglio ancora "di coppia". Gli studi su coppie di partner sessuali, inoltre, dovrebbero prendere in considerazione rapporti di recente formazione, proprio in considerazione della storia naturale del virus HPV, che notoriamente tende nel tempo a risolvere spontaneamente. Invece, la maggior parte degli studi condotti su partner sessuali finora è stata eseguita su coppie non necessariamente di recente formazione, ed è probabile che anche per tale motivo i tassi di concordanza dei genotipi di HPV abbiano mostrato valori assai discordanti che variano da una concordanza del 34 al 5% [7, 10]. Secondo Burchell [12], esiste una concordanza del 64% dei genotipi HPV tra individui appartenenti a coppie eterosessuali di recente formazione. Tuttavia, anche negli studi che hanno provato a selezionare giovani coppie eterosessuali [13], la prevalenza di HPV nel maschio non supera il 64% e anche la concordanza di alcuni particolari genotipi (come HPV 6) è stata ritrovata in meno della metà (41%) delle coppie esaminate, a sottolineare come la concordanza dei genotipi nelle coppie possa essere funzione di diverse variabili sia di tipo comportamentale (frequenza, pratiche e durata dei legami sessuali), ma anche di ordine biologico (diversa suscettibilità e capacità di *clearance* dei tessuti nei due sessi) e probabilmente anche di altri fattori non ancora ben compresi a fondo.

Già nel 1994 uno studio ipotizzava una minore recettività o una più efficace *clearance* dell'infezione sui tessuti del pene a spiegare come sia più frequente l'osservazione di coppie in cui la donna è HPV-positiva con maschio HPV-negativo che non la situazione contraria [14].

Studi condotti su donne partner di maschi con lesioni da HPV hanno evidenziato in queste un rischio aumentato di sviluppare un carcinoma della cervice [8], mentre uno studio recente ha mostrato come l'infezione nel maschio non sia necessariamente associata allo sviluppo di lesioni cervicali nelle partner [15].

L'asta è la fonte principale di infezione per la cervice uterina, mentre quest'ultima sembra implicata, insieme alle urine, nella maggior parte delle infezioni nel

maschio. Anche l'ano femminile sembra costituire una sorgente e un bersaglio dell'infezione, come dimostrato da numerosi studi sulla concordanza dei sottotipi HPV in coppie eterosessuali [16, 14, 17, 18, 11, 10].

Alcuni studi condotti sui partner maschili di donne affette da CIN I hanno mostrato lesioni da HPV clinicamente rilevabili solo nel 50% degli uomini studiati [8, 9].

L'infezione da HPV nel maschio spesso si esprime sotto forma di infezioni cosiddette "latenti" o "subcliniche", talora evidenziabili solo genitoscopicamente e dopo applicazione di acido acetico. Responsabili principali di questo tipo di infezioni (*flat lesions*) sarebbero più spesso i sottotipi oncogeni di HPV. Barrasso (1987) [19] a riguardo mostra come la percentuale di lesioni piane sia maggiore nei partner di donne con lesioni intraepiteliali cervicali (CIN I+) e più bassa in quelli di donne con condilomi acuminati (56% vs 35%).

Alcuni autori hanno valutato la prevalenza dei tipi di HPV: HPV 6 per esempio, nello studio di Burchell [12], risultava fino a 8 volte più frequente nei soggetti maschi che nelle femmine, mentre la prevalenza dei genotipi di HPV nei maschi partner di donne con patologie HPV-correlate variava nei diversi studi dal 17,5% al 76%, con una "media" del 35% [7].

In accordo con le raccomandazioni delle Linee Guida sulle Malattie a Trasmissione Sessuale statunitensi (CDC, 2006) [20], ogni partner sessuale maschio di una donna affetta da infezione da HPV dovrebbe essere esaminato allo scopo di evidenziare, e all'occorrenza trattare, eventuali lesioni esofitiche HPV-associate. L'esame può essere condotto anche con l'applicazione di acido acetico [21]. È importante tuttavia che i controlli vadano estesi oltre il periodo medio di incubazione (3 mesi). Gli studi finora condotti non hanno tuttavia dimostrato un reale beneficio dal trattamento delle lesioni "reattive" dopo applicazione di acido acetico dei maschi nel diminuire il rischio di evoluzione delle lesioni squamose intraepiteliali nelle partner femminili. Inoltre, l'utilizzo nella pratica clinica della ricerca HPV tramite PCR nel maschio asintomatico e con peniscopia negativa, anche se partner di donna con citologia positiva, non è attualmente raccomandato (CDC, 2006) [20]. La presenza nel maschio di una positività HPV, anche ad alto rischio, non necessariamente si associa infatti allo sviluppo di lesioni cliniche, né di rischio di infezione o reinfezione della donna [22].

Malgrado il ruolo di carrier del virus HPV che ha il partner sessuale in generale e quello maschile in particolare, fino a oggi, differentemente che nelle altre malattie a trasmissione sessuale, non è stato possibile tradurre le conoscenze clinico-epidemiologiche in raccomandazioni di comportamento per la prevenzione dell'esposizione.

Per queste ragioni la possibilità di applicare anche nell'uomo strategie preventive basate sulla vaccinazione si sta profilando come una via interessante da esplorare.

### 3.3. TRASMISSIONE NON SESSUALE

HPV è un virus ubiquitario, molto resistente e diffuso nell'ambiente, e non necessita di un ospite per sopravvivere [1]. Può restare inattivo e asintomatico per molto tempo sulla cute e potrebbe essere trasmesso per via indiretta per la sua capacità di resistere su superfici, oggetti e parti del corpo venute a contatto con mucose infette. Questo lo rende potenzialmente adatto a essere trasferito sugli organi genitali anche mediante contatto con le mani, con oggetti o con la cute perigenitale come quella dello scroto o del pube. In particolare i contatti tra cute rappresenterebbero la quota maggiore (90%) di questa ulteriore modalità di trasmissione mentre ci sarebbe una possibilità di passaggio dell'HPV da un partner all'altro anche attraverso oggetti inanimati [2]. La possibilità che infetti anche individui non sessualmente attivi, come bambini, donne vergini o persone che non riferiscono rapporti sessuali oltre il periodo di massima incubazione delle lesioni (>6 mesi), è riportata in letteratura [2]. Un studio conferma queste modalità diverse di trasmissione dell'HPV rilevando una prevalenza del 2% dell'infezione tra ragazze che avevano dichiarato di non avere mai avuto alcun rapporto sessuale. La prevalenza era tuttavia più elevata in quelle che avevano dichiarato di avere già avuto rapporti orogenitali o digitogenitali. Lo studio ha inoltre valutato come i rapporti orali, nella stessa popolazione, non fossero associati a un rischio aumentato di acquisizione di HPV [3]. Il limite di questi studi è principalmente costituito dalla difficoltà di confermare la veridicità delle dichiarazioni di assenza di rapporti sessuali e la definizione di quali approcci vengano considerati tali.

In uno studio di Partridge [4] è stata anche evidenziata la presenza di HPV-DNA da campioni prelevati sotto la punta delle unghie con una frequenza cumulativa di infezione significativamente più bassa degli altri siti anatomici (26-32%), ma il dato è interessante nel consentire l'ipotesi su una trasmissione da contatto non esclusivamente di tipo sessuale diretto.

La presenza di DNA virale (senza evidenza di infezione) è stata tuttavia documentata nei liquidi seminali di soggetti affetti da infiammazione prostatica [5].

Ciò potrebbe far ipotizzare una potenziale localizzazione del virus in organi o apparati ancora non definita con conseguente potenziale evoluzione degli effetti trasformanti locali come la possibile disseminazione attraverso i liquidi biologici [23].

Ribadendo che la principale modalità di trasmissione dell'HPV è attraverso i contatti sessuali, resta da chiarire cosa condizioni la possibilità di trasmissione del virus rimasto inattivo per molto tempo sulla cute e se questa sia legata al numero di copie virali e quindi alla concentrazione del virus nel soggetto infetto o "contaminato" o se la trasmissione sia influenzata dalle condizioni della cute e/o mucose e dalla reazione immune del soggetto a cui l'infezione viene trasmessa.

## 3.4. FATTORI DI RISCHIO

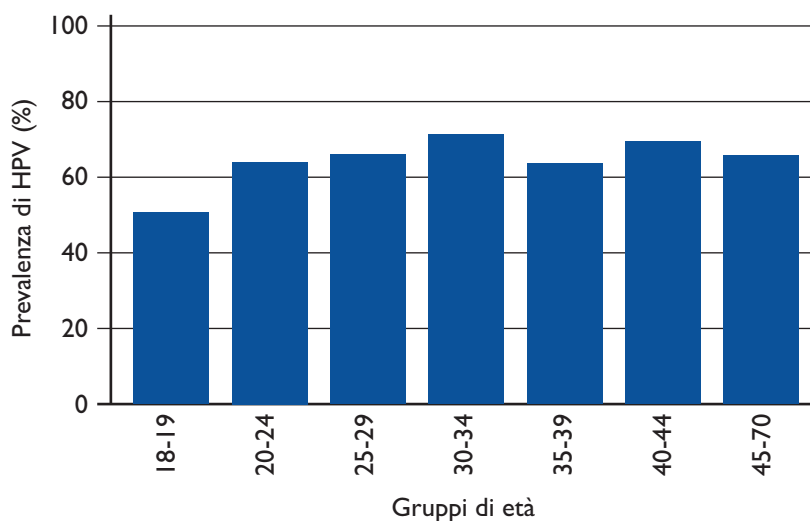
Gli studi di prevalenza e gli studi di coorte hanno consentito anche riflessioni sui possibili indicatori e fattori di rischio.

### 3.4.1 Età

Come mostrato nel paragrafo 2.1.4 sulla prevalenza dell'infezione da HPV, l'età non sembra evidenziare nei maschi una relazione chiara con l'acquisizione dell'infezione; i dati di prevalenza dell'infezione su popolazioni giovani [4] o giovani-adulte [24] o di tutte le fasce di età [25] non evidenziano un andamento definito nell'acquisizione e nella persistenza di infezione; mentre nella popolazione femminile l'acquisizione di infezione è più frequente nell'età giovane (seconda e terza

decade di vita) e la *clearance* dell'infezione è minore nell'infezione acquisita in età avanzata, nei maschi l'andamento si presenta appiattito (figura 3 e tabella 3), senza differenze significative fra le diverse popolazioni esaminate e, all'interno di queste, fra le fasce di età [25], sia per quanto riguarda la presenza di infezione che relativamente alla sua scomparsa.

Figura 3. Prevalenza di HPV genitale maschile per fasce di età



Fonte: Giuliano, 2008 [26].

Tabella 3. Prevalenza età-specifica all'arruolamento di tutti i tipi di HPV in diversi Paesi

Età	Brasile (N=382) n (%)	Messico (N=362) n (%)	Stati Uniti (N=416) n (%)	Totale (N=1.160) n (%)
18-19	10 (83,3)	9 (60,0)	49 (51,6)	68 (55,7)
20-24	44 (78,6)	30 (58,8)	95 (61,3)	169 (64,5)
25-29	47 (70,6)	46 (61,3)	30 (69,8)	123 (66,5)
30-34	55 (73,3)	47 (68,1)	22 (73,3)	124 (71,3)
35-39	38 (74,5)	36 (54,6)	22 (64,7)	96 (63,6)
40-44	46 (70,8)	44 (68,8)	17 (65,4)	107 (69,0)
45-70	36 (64,3)	12 (54,6)	20 (60,6)	68 (61,3)
p	0,7	0,6	0,3	0,1

Fonte: Giuliano, 2008 [26].

### 3.4.2 Abitudini sessuali

Le abitudini sessuali (durata dell'attività sessuale e numero di partner recentemente frequentati) correlano generalmente, nel maschio come nella femmina, con la presenza di infezione; tuttavia aspetti individuali (età del primo rapporto sessuale, numero di partner durante la vita sessuale, abitudini al fumo e all'alcol) o legati al partner femminile (rapporti anali, storia nella partner di infezioni sessualmente trasmissibili) non evidenziano costantemente nei maschi un'associazione significativa con l'insorgenza dell'infezione e con la sua presenza [4, 27]; manca spesso negli studi disponibili un'analisi multivariata che consenta il controllo dei confondenti e che porti a evidenziare le reali associazioni con fattori di rischio legati alla sfera delle abitudini sessuali.

### 3.4.3 Immunosoppressione e coinfezione da HIV

Uomini e donne con immunosoppressione causata da infezione da HIV o da trapianto d'organo sono risultati a più alto rischio di cancro correlato a infezioni da HPV: gli omosessuali HIV-positivi hanno un'incidenza di cancro anale doppia rispetto agli HIV-negativi e le donne HIV-positive hanno un rischio più elevato di carcinoma della cervice uterina; entrambi i sessi hanno, se HIV-positivi, una maggiore incidenza di carcinoma anogenitale rispetto alla popolazione generale e nei soggetti trapiantati è stata riscontrata una maggiore incidenza di cancro anogenitale [28-30]. Nell'osservazione a lungo termine di una coorte di soggetti con immunodeficienza severa combinata, sottoposti a trapianto di cellule staminali allogeniche [31], la complicità dell'infezione severa da HPV rimaneva presente nel follow up a lungo periodo (15 anni).

Tuttavia la relazione tra immunosoppressione e rischio aumentato di positività per HPV-DNA o di presenza di lesioni HPV-correlate non è ancora perfettamente chiarita perché non è ben chiaro il meccanismo con cui l'immunosoppressione contribuirebbe ad aumentare il rischio. Infatti, l'azione dell'immunosoppressione può cambiare in relazione all'eziologia dell'immunosoppressione (iatrogena, da trapianto o in presenza di infezione da HIV), per la mancanza di marcatori adeguati di infezione da HPV che possano essere messi in relazione con il deficit di CD4+ e per il non chiaro ruolo che la risposta immune può avere nel controllare la replicazione di HPV e lo sviluppo di stadi precoci della malattia [32].

Molti studi, che hanno analizzato l'associazione tra presenza di HPV nel distretto genitale e infezione da HIV, hanno focalizzato l'attenzione sugli effetti dell'infezione da HIV sulla prevalenza, l'incidenza e la distribuzione dei genotipi di HPV. È stato evidenziato che la sieropositività per HIV è fortemente associata a più alta prevalenza di HPV in entrambi i sessi, maggiore incidenza di infezione da HPV, più alta prevalenza di ceppi ad alto rischio di infezioni con genotipi multipli, più alta frequenza di lesioni multiple. Auvert [33], avendo evidenziato una correlazione significativa tra positività per HIV e presenza di ceppi HPV ad alto rischio ( $RR=3,76$ ;  $p<0,001$ ) e numero di ceppi ad alto rischio ( $p<0,0074$ ), ha suggerito che la presenza di tipi di HPV ad alto rischio possa facilitare l'acquisizione di HIV.

Uno studio recente ha analizzato l'effetto della positività per HIV sulla positività per HPV in coppie eterosessuali e ha evidenziato che la prevalenza di infezione da HPV correla positivamente con la positività per HIV nelle coppie; tuttavia, mentre la prevalenza di positività nei maschi e la presenza di HPV ad alto rischio sono influenzate dalla loro HIV-positività e da quella delle loro partner, nelle femmine la positività per HPV e la presenza di tipi ad alto rischio sono influenzate dallo stato di HIV-positiva della donna, ma non da quello del partner maschile [34].

Palefsky [35] ha evidenziato in maschi omosessuali e bisessuali, con infezioni anali, una frequenza (93% vs 61%) e una molteplicità di tipi di HPV (73% vs 23%) significativamente maggiore in soggetti HIV-positivi rispetto ai negativi.

È stata documentata una correlazione tra deficit importante di CD4+ ( $<200/mm^3$ ) e prevalenza di infezione da HPV; tuttavia tale relazione presenta talvolta fattori confondenti quali l'età dei soggetti coinvolti, il numero dei partner sessuali, il sesso del paziente [32].

Uno studio di coorte, condotto tra maschi omosessuali HIV-positivi a Montréal per studiare l'acquisizione e la perdita di infezione da HPV anale, ha seguito e analizzato i soggetti ogni 6 mesi per 3 anni: HPV-DNA è stato riscontrato nel 97,9% dei 247 partecipanti al baseline (presenza contemporanea mediana di 5 tipi di HPV); i tipi più comuni erano HPV 16 (38,2%) e HPV 6 (35,3%). Le infezioni prevalenti da HPV 16 avevano il minor *clearance rate* (12,2 negativizzazioni

per 1.000 persone-mese [IC95% 8,5-17,7]) e un tempo medio di permanenza dell'infezione di 36 mesi (IC95% 32,7-38,8).

I più alti tassi di incidenza erano per HPV 16, HPV 52 e HPV 53 con un'incidenza cumulativa a 36 mesi del 30% [36].

HIV risulta più frequentemente associato con un aumento della durata dell'infezione da HPV o con una sua riattivazione piuttosto che con l'acquisizione di una nuova infezione [32, 35, 37].

## Bibliografia

- [1] Koutsky L, Galloway DA, Holmes K K. *Epidemiology of genital human papillomavirus infection*. *Epidemiol Rev* 1988; 10: 122-63.
- [2] Gavillon N, Vervaeet H, Derniaux E, Terrosi P, Graesslin O, Quereux C. *How did I contract human Papillomavirus (HPV)?* *Gynecol Obstet Fertil* 2010 Mar; 38(3): 199-204.
- [3] Winer RL, Lee SK, Hughes JP et al. *Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students*. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 218-26.
- [4] Partridge JM, Hughes JP, Feng Q et al. *Genital human papillomavirus infection in men: incidence and risk factors in a cohort of university students*. *J Infect Dis* 2007; 196: 1128-36.
- [5] Mazzoli S, Cai T, Mondaini N, Bartoletti R. *HPV vaccination program: women's health under male protection*. *Proceedings 23° EAU Congress* 2008.
- [6] Goedert JJ, Cote TR, Virgo P et al. *Spectrum of AIDS-associated malignant disorders*. *Lancet* 1998; 89: 201-11.
- [7] Benevolo M, Mottolese M, Marandino F et al. *HPV prevalence among healthy italian male sexual partners of women with cervical HPV-infection*. *J Med Virol* 2008; 80: 1275-81.
- [8] Bosch FX, Castellsagué X, Muñoz N et al. *Male sexual behavior and human papillomavirus DNA: key risk factors for cervical cancers in Spain*. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1060-7.
- [9] Kjaer SK, Chackerian B, van den Brule AJ et al. *High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow up study of virgins starting sexual activity (intercourse)*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 101-6.
- [10] Bleeker MC, Hogewoning CJ, Berkhof J, Voorhorst FJ, Hesselink AT, van Diemen PM et al. *Concordance of specific human Papillomavirus types in sex partners is more prevalent than would be expected by chance and is associated with increased viral loads*. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 612-20.
- [11] Franceschi S, Castellsagué X, Dal Maso L, Smith JS, Plummer M, Ngelangel C et al. *Prevalence and determinants of human Papillomavirus genital infection in men*. *Br J Cancer* 2002; 86: 705-11.

- [12] Burchell AN, Tellier PP, Hanley J, Coutlée F, Franco EL. *Human Papillomavirus infections among couples in new sexual relationships.* Epidemiology 2010 January; 21(1): 31-7.
- [13] Palma S, Novelli F, Padua L et al. *Interaction between glutathione-S-transferase polymorphisms, smoking habit and HPV infection in cervical cancer risk.* J Cancer Res Clin Oncol 2010; 136: 1101-9.
- [14] Kyo S, Inoue M, Koyama M et al. *Detection of high-risk human papillomavirus in the cervix and semen of sex partners.* J Infect Dis 1994; 170: 682-5.
- [15] Guzman-Esquivel J, Martínez-Contreras A, Ramírez-Flores M, Jiménez LM, Delgado-Enciso CI, Martínez-Garza S, Baltazar Rodríguez LM. *Association between human papillomavirus in men and their sexual partners and uterine cervical intraepithelial neoplasia.* Int Urol Nephrol 2009; 41: 335-40.
- [16] Castellsagué X, Ghaffari A, Daniel RW, Bosch FX, Muñoz N, Shah KV. *Prevalence of penile human papillomavirus DNA in husbands of women with and without cervical neoplasia: a study in Spain and Colombia.* J Infect Dis 1997; 176: 353-61.
- [17] Baken LA, Koutsky LA, Kuypers J et al. *Genital human papillomavirus infection among male and female sex partners: prevalence and typespecific concordance.* J Infect Dis 1995; 171: 429-32.
- [18] Hippelainen MI, Yliskoski M, Syrjänen S et al. *Low concordance of genital human papillomavirus (HPV) lesions and viral types in HPV-infected women and their male sexual partners.* Sex Transm Dis 1994; 21: 76-82.
- [19] Barraso R, De Brux J, Croissant O, Orth G. *High prevalence of papillomavirus-associated penile intraepithelial neoplasia in sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia.* N Engl J Med 1987; 317(15): 916-23.
- [20] CDC. *Sexually transmitted diseases treatment guidelines.* MMWR 2006; vol. 55; RR-11: 1-94.
- [21] Frega A, French D, Pace S et al. *Prevalence of acetowhite areas in male partners of women affected by HPV and squamous intra-epithelial lesions (SI) their prognostic significant. A multicenter study.* Anticancer Res 2006; 26: 3171-4.
- [22] Giraldo PC, Eleutério J Jr, Cavalcante DIM, Gonçalves AKS, Romão JAA, Eleutério RMN. *The role of high-risk HPV-DNA testing in the male sexual partners of women with HPV-induced lesions.* European J Obstetr Gynecol Reprod Biol 2008; 137: 88-91.
- [23] Cai T, Mazzoli S, Meacci F, Nesi G, Geppetti P, Malossini G, Bartoletti R. *Human Papilloma Virus and non-muscle invasive urothelial bladder cancer: potential relationship from a pilot study.* Oncol Rep 2011 Feb; 25(2): 485-9.
- [24] Giuliano AR, Lu B, Nielson CM, Flores R, Papenfuss MR, Lee JH. *Age specific prevalence, incidence and duration of Human Papillomavirus infection in a cohort of 290 US men.* J Infect Dis 2008; 198: 827-35.
- [25] Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, Burchell AN, de Sanjose S, Kjaer SK, Muñoz N, Schiffman M, Bosch FX. *Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers*

- other than cervical and benign conditions. *Vaccine* 2008; 26(Suppl 10): K17-28. Review.
- [26] Giuliano AR, Lazcano E, Villa LL, Flores R, Salmeron J, Lee JH, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Jolles E, Nielson CM, Baggio ML, Silva R, Quiteri M. *The human Papillomavirus infection in men (HIM) study: HPV prevalence and type-distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the US.* *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(8): 2036-43.
- [27] Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. *Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature.* *J Infect Dis* 2006; 194(8): 1044-57.
- [28] Penn I. *Cancer in the immunosuppressed organ recipient.* *Transplant Proc* 1991; 23: 1771-2.
- [29] Fordyce EJ, Wang Z, Kahn AR, Gallagher BK, Merlos I, Ly S et al. *Risk of cancer among women with AIDS in New York City.* *AIDS Public Policy J* 2000; 15: 95-104.
- [30] Serraino D, Dal Maso L, La Vecchia C, Franceschi S. *Invasive cervical cancer as an AIDS-defining illness in Europe.* *AIDS* 2002; 16: 781-6.
- [31] Neven B, Leroy S, Decaluwe H, Le Deist F, Picard C, Moshous D, Mahlaoui N, Debré M, Casanova JL, Dal Cortivo L, Madec Y, Hacein-Bey-Abina S, de Saint Basile G, de Villartay JP, Blanche S, Cavazzana-Calvo M, Fischer A. *Long-term outcome after hematopoietic stem cell transplantation of a single-center cohort of 90 patients with severe combined immunodeficiency.* *Blood* 2009; 113(17): 4114-24.
- [32] Palefsky JM, Holly EA. *Chapter 6: Immunosuppression and Co-infection with HIV.* *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, N. 31, Oxford University Press 2003.
- [33] Auvert B, Lissouba P, Cutler E, Zarca K, Puren A, Taljaard D. *Association of oncogenic and nononcogenic human papillomavirus with HIV incidence.* *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 Jan 1; 53(1): 111-6.
- [34] Mbulawa ZZ, Marais DJ, Johnson LF, Boule A, Coetzee D, Williamson AL. *Influence of human immunodeficiency virus and CD4 count on the prevalence of human papillomavirus in heterosexual couples.* *J Gen Virol* 2010; 91(12): 3023-31.
- [35] Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ et al. *Virologic, immunologic, and clinical parameters in the incidence and progression of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV negative homosexual men.* *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 17: 314-9.
- [36] de Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G, Vézina S, Coté P, Macleod J, Allaire G, Franco EL, Coutlée F for the HIPVIRG Study Groupa. *Prevalence, clearance, and incidence of anal human Papillomavirus infection in HIV-infected men: the HIPVIRG cohort study.* *J Infect Dis* 2009; 199: 965-73.
- [37] van der Snoek EM, Niesters HG, van Doornum GJ, Mulder PG, Osterhaus AD, van der Meijden WI. *Acquisition and clearance of perianal human papillomavirus infection in relation to HIV-positivity in men who have sex with men in the Netherlands.* *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 437-43.



## 4. LESIONI ASSOCIATE A INFEZIONE DA HPV NEL MASCHIO

La sintomatologia HPV-correlata nel maschio si può manifestare con lesioni delle mucose e/o cutanee rilevate all'esame clinico accurato oppure con patologie più complesse causate da genotipi a elevato indice oncogeno. Comunque, nella maggior parte dei casi, l'infezione da HPV è asintomatica; la prevalenza stimata di infezioni e di anticorpi specifici contro HPV evidenzia una diffusione dell'infezione di cui la frequenza di eventi clinicamente manifesti costituisce una quota molto ridotta.

Le *lesioni delle mucose e/o cutanee* (prepuzio, pene, regione perianale, cavo orale, orofaringe, laringe) possono essere asintomatiche o raramente dolenti (pene, prepuzio, regione perianale), ma possono determinare condizioni di dolore locale (cavo orale, orofaringe) o dolore e impotenza funzionale (laringe).

Le *manifestazioni sintomatiche* più comuni sono i condilomi acuminati (verruche anogenitali), la verruca del cavo orale, i papillomi laringei e le forme tumorali dell'area anogenitale localizzate all'ano e al pene.

### 4.1. I CONDILOMI ACUMINATI

L'infezione da HPV dell'area genitale può causare un ampio spettro di lesioni che vanno dal cancro alle lesioni genitali benigne dette "condilomi".

Queste ultime non costituiscono un problema in termini di mortalità, ma sono associate a sintomatologia clinica quali bruciore, dolore, sanguinamento e a conseguenze psicologiche e sociali che possono essere riassunte in imbarazzo, ansia, perdita di sicurezza e fiducia nel rapporto con il partner.

I tipi virali principalmente coinvolti sono rappresentati da HPV 6 e 11 che in proporzioni relative variabili caratterizzano oltre il 90% delle manifestazioni condilomatose; HPV 6 è il tipo prevalente (50-70-90% delle positività accertate con

metodi molecolari), mentre HPV 11 è stato riscontrato nel 5-8-38% dei casi. Sono stati riscontrati nelle lesioni, con prevalenze generalmente inferiori al 10%, anche altri tipi virali (HPV 16, 31, 33, 35, 39) [1].

Si ritiene che i condilomi rappresentino la punta dell'iceberg delle infezioni da HPV; in un lavoro di Koutsky del 1997 [2] è stata data una rappresentazione nella quale la prevalenza della condilomatosi interesserebbe l'1% della popolazione statunitense sessualmente attiva. In altri studi di popolazione sono state osservate prevalenze dello 0,6-1,5% fino al 4-13% in relazione alle abitudini sessuali. Poiché la patologia non è sottoposta a notifica e il trattamento terapeutico non è sempre effettuato in regime ambulatoriale o di ospedalizzazione, i dati di prevalenza derivano da stime.

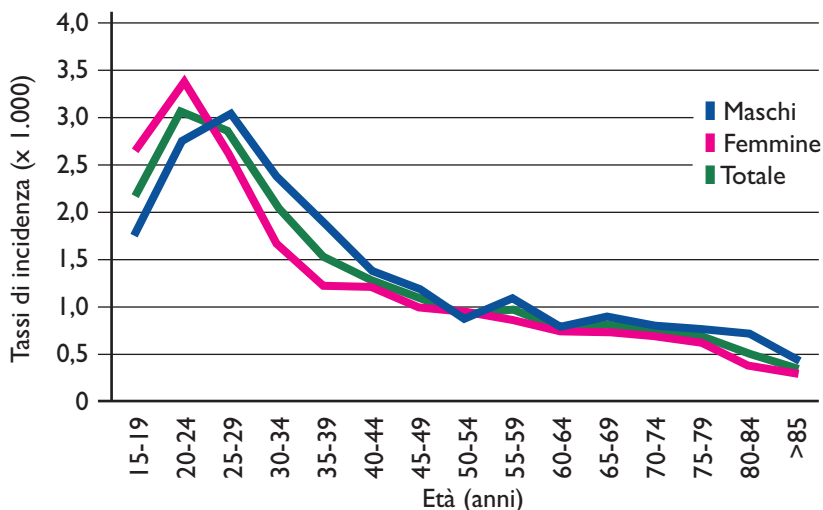
Negli studi, talvolta condotti su base anamnestica, non sempre si tratta di popolazioni scelte in modo casuale e i dati di prevalenza sono ottenuti da stime che tengono conto sia dei nuovi episodi che degli episodi di recidive; si è stimato infatti che, a seguito di infezione, i condilomi possano svilupparsi in 2-3 mesi, che il 20-30% regredisca spontaneamente, ma che circa in un terzo dei casi possano recidivare.

I maschi presentano incidenze lievemente più alte e il massimo picco di incidenza è spostato in avanti nell'età di circa un quinquennio rispetto alle femmine; nello studio canadese di Marra [3], la massima incidenza nel sesso femminile è pari a 3,38/1.000 fra 20 e 24 anni e a 3,03/1.000 per i maschi fra 25 e 29 anni; nello studio statunitense di Insinga [4], l'incidenza nelle femmine fra 20 e 24 anni è pari a 6,2/1.000 anni-persona contro un 5,01 nei maschi tra 25 e 29 anni (figura 4).

Negli ultimi anni le classi di età di 15-20 anni nei soggetti di sesso femminile hanno presentato un netto incremento di nuove diagnosi; la sorveglianza condotta in Gran Bretagna [5] ha evidenziato, nel periodo dal 1971 al 1994, un incremento di richieste di assistenza del 390% con una riduzione del rapporto F/M da 1/1,85 a 1/1,35.

In Italia, le informazioni disponibili sulla diffusione delle Infezioni Sessualmente Trasmissibili (IST) provengono dai dati riportati dal Ministero della Salute, che tuttavia sono limitati alle malattie a notifica obbligatoria, cioè la gonorrea e la sifilide, e altresì condizionati dal problema della sottotonifica.

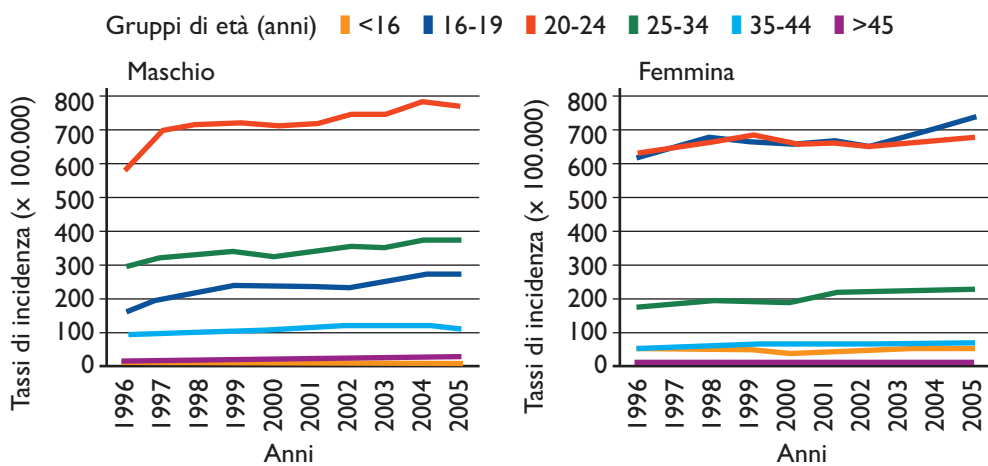
Figura 4. Tassi di incidenza di condilomi (x 1.000) stratificati per età e sesso (anno 2006)



Fonte: Marra, 2009 [3].

Negli anni ottanta, in Italia così come in vari Paesi europei, è stato previsto l'avvio di un Sistema di Sorveglianza Sentinella delle IST, per sopperire alla mancanza di dati relativi alle IST non notificabili e per disporre in tempi brevi di dati sulla loro diffusione, soprattutto in ragione dell'epidemia da HIV che emergeva in quel periodo.

Figura 5. Tassi di incidenza (x 100.000) di nuovi casi di condilomi per sesso e classi di età nel periodo 1996-2005



Fonte: HPA, 2006 [5].

Figura 6. Sistema di Sorveglianza Sentinella delle IST, 12 centri clinici (1991-2007)



Il Sistema, avviato in Italia nel 1991 e tuttora attivo, è coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità e prevede la collaborazione di una rete sentinella di 12 centri clinici pubblici specializzati nella diagnosi e cura delle IST, dislocati sul territorio nazionale (figura 6) [6].

Tabella 4. Distribuzione delle diagnosi di IST (Sistema di Sorveglianza Sentinella delle IST, 1991-2007)

	N.	%
Condilomi genitali	16.791	33,0
Infezioni NG_NC	12.861	25,3
Uretrite o cervicite da <i>Chlamydia trachomatis</i>	3.841	7,5
Herpes genitale	3.279	6,4
Gonorrea	3.257	6,4
Sifilide primaria o secondaria	2.429	4,8
Cervico-vaginite da <i>Trichomonas vaginalis</i>	361	0,7
Altre*	8.077	15,9
<b>Totale</b>	<b>50.896</b>	<b>100,0</b>

\* Linfogramuloma venereo, pediculosi pube, mollusco contagioso, ulcera molle, malattia infiammatoria pelvica.  
Fonte: Suligoi, 2010 [6].

Dal 1991 al 2007 il Sistema ha raccolto dati su 50.896 nuovi casi di IST. Le IST più frequentemente osservate nella popolazione afferente ai centri spe-

cializzati per la loro diagnosi sono state i condilomi acuminati anogenitali (CAAG) (33,0%), le infezioni non gonococciche non clamidiali (NG\_NC), cioè infezioni batteriche il cui agente eziologico non è la *Chlamydia trachomatis* (Ct), il gonococco o il *Trichomonas vaginalis*-Tv (25,3%), e l'infezione da Ct (7,5%) (**tabella 4**).

Il 73% dei casi di condilomi è osservato in soggetti di sesso maschile e il 15% dei casi si verifica in soggetti non italiani. L'età media della popolazione è di 33,6 anni ( $\pm 11,0$  anni) negli uomini e di 30,9 anni ( $\pm 10,9$  anni) nelle donne. La distribuzione percentuale per classe di età ha mostrato una maggiore proporzione di soggetti con condilomi genitali nella classe di età 14-25 anni rispetto alle classi di età superiori, sia negli uomini che nelle donne.

L'89,9% dei casi di CAAG è stato diagnosticato in individui eterosessuali e il 10,1% in omosessuali/bisessuali.

È fattore di rischio la presenza di  $\geq 2$  partner sessuali negli ultimi 6 mesi (50,3% dei maschi) e la presenza di altre IST (17,1% dei maschi); nel 6,9% dei maschi con condilomi è concomitante un'infezione da HIV [6].

La **tabella 5** riassume gli studi di incidenza e/o prevalenza sui condilomi resi disponibili negli ultimi 10 anni nei Paesi industrializzati.

**Tabella 5. Dati di incidenza e prevalenza di condilomatosi tratti da studi epidemiologici**

Paese, anno, autore	Popolazione studiata	Incidenza e/o prevalenza
USA, 2000 Insinga, 2003 [4]	3.664.686 (tutte le età) soggetti con assicurazione sanitaria privata	1,7/1.000 anni-persona
Canada 1998-2006 Marra, 2009 [3]	39.493 soggetti con diagnosi di condilomi (15-85 anni)	1,21 F-1,31 M/1.000 anni-persona
Islanda, Svezia Danimarca, Norvegia 2004-2005 Kjaer, 2007 [7]	69.147 donne popolazione generale (18-45 anni)	I. cumulativa: 10,6% (1,3% un episodio negli ultimi 12 mesi)
Inghilterra 2000 Fenton, 2001 [8]	Survey 11.000 F e M popolazione generale (16-44 anni)	I. cumulativa: M 4,1% F 3,6%

Paese, anno, autore	Popolazione studiata	Incidenza e/o prevalenza
Slovenia 1999-2001 Klavs, 2008 [9]	900 donne e 800 uomini popolazione generale (18-49 anni)	0,5-0,7% Una precedente diagnosi 0,3-0,4%
UK 2005 HPA, 2006 [5]	81.137 soggetti (tutte le età)	I. nuove diagnosi: 1,03-1,9%
Francia 2005 Monsonégo, 2007 [10]	263 F (15-65 anni)	I. cumulativa: 2,3% I. nuove diagnosi: 1,8% Ricorrenti: 0,48%
Spagna 2005 Castellsagué, 2008 [11]	7.400 soggetti (14-64 anni)	I. cumulativa: 1,6% I. nuove diagnosi: 1,2% Ricorrenti: 0,43% Prevalenza: 1,8%
Germania 2005 Hillemanns, 2008 [12]	620 donne (14-65 anni)	I. nuove diagnosi: 1,14% Ricorrenti: 0,35%
Hong Kong 2010 Lin, 2010 [13]	76.060 adulti	2,04/1000 anni-persona M 2,9/1000 anni-persona F 1,3/1000 anni-persona
Italia 2005 Vittori, 2008 [14]	98.605 donne (14-64 anni)	I. nuove diagnosi: 0,43 % Ricorrenti: 0,16% Prevalenza: 0,6%

#### 4.1.1 La terapia dei condilomi

La terapia indicata nei confronti delle lesioni condilomatose è la seguente [15-19]:

1. laserterapia;
2. diatermocoagulazione;
3. crioterapia (azoto liquido);
4. terapia medica:
  - a) imiquimod crema al 5% (amina imidazolidinica di basso peso molecolare in grado di stimolare un'immunità cellulomediata), 3 volte a settimana per 3 mesi lavando accuratamente la parte dopo non più di 10 ore dall'applicazione;
  - b) podofilox 0,5% (podofilottossina in soluzione) impedisce al virus di riprodursi interrompendo la mitosi. Secondo il Center Disease Control (CDC) applicare 2 volte al dì per 3 giorni;

- c) acido tricloroacetico che ha un'azione caustica per cui rimuovere dopo non più di 24h con acqua e sapone.

Non è invece raccomandato il trattamento delle infezioni asintomatiche da HPV, determinate unicamente con il test molecolare, in quanto non è noto se la terapia sia in grado di ridurre il rischio di trasmissione [20].

## 4.2. CANCRO HPV-CORRELATO NEL SESSO MASCHILE

L'epidemiologia e la storia naturale delle patologie cancerose HPV-correlate forniscono importanti informazioni sulla prevenibilità delle stesse.

L'associazione di HPV-DNA è stata osservata, oltreché con il cancro della cervice uterina, con diversi tipi di cancro a localizzazione anogenitale nell'uomo e nella donna: vulva, vagina, ano e pene; inoltre HPV-DNA è stato identificato nel cancro della testa-collo e nella cavità orale (cancro dell'orofaringe e della laringe) in entrambi i sessi (tabella 6).

**Tabella 6. Casi stimati di carcinomi HPV-correlati in maschi e femmine**

Localizzazione	Casi stimati di carcinomi HPV-correlati in maschi nel mondo (2002)			Casi stimati di carcinomi HPV-correlati in maschi e femmine nei Paesi industrializzati (2002)		
	Attribuibili a HPV (%)	Di cui attribuibili a HPV 16 e/o 18 (%)	Totale casi	Attribuibili a HPV (%)	Totale casi	% di tutti i cancri
Pene	40	63	26.300	40	5.200	0,0
Ano	90	92	31.400	90	14.500	0,3
Bocca	3	95	175.900	3	91.200	0,1
Orofaringe	12	89	42.500	12	24.400	0,1

Fonte: Parkin, 2006 [21], modificata.

In Europa sono stati stimati nel 2006 3.191.600 nuovi casi di cancro (53% nei maschi e 47% nelle femmine) e 1.703.000 morti (56% nei maschi e 44% nelle femmine) per tutte le cause. In Italia sono stati stimati nel 2008 132.141 casi di

cancro fra i maschi; i dati più recenti di mortalità pubblicati per l'Italia riferiscono per l'anno 2002 92.906 decessi.

Per le patologie HPV-correlate le statistiche disponibili non sempre forniscono il dato sufficientemente disaggregato; ad esempio per la patologia cancerosa del cavo orale i dati sono generalmente riferiti come “tumori delle vie aero-digestive superiori” (VADS), raccogliendo in questa categoria un gruppo di neoplasie di varie sedi anatomiche (lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS, laringe).

### 4.2.1 Cancro del pene

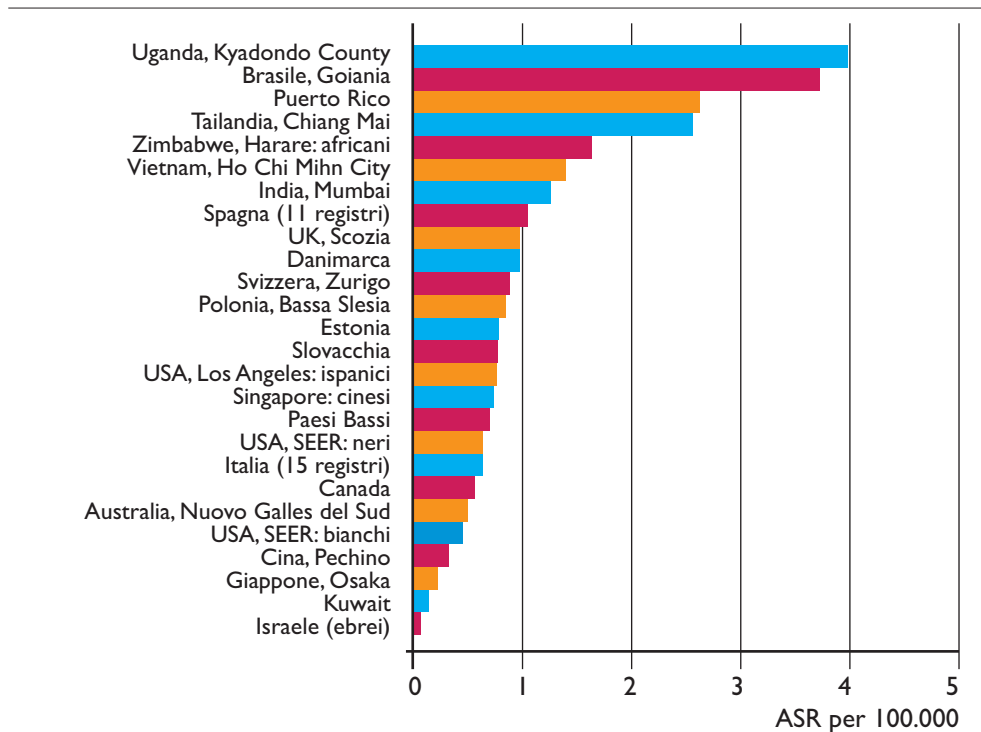
Il cancro del pene ammonta a meno dello 0,5% dei casi di cancro tra i maschi e si stima che nei Paesi occidentali il tasso di incidenza sia inferiore a 1/100.000 abitanti; al contrario, nelle aree latino-americane (Brasile, Perù, Colombia), tale incidenza ammonta a 1,5-3,7/100.000 abitanti, seguite da Uganda (2,8/100.000 abitanti) e Tailandia e India (1,7/100.000 abitanti); l'incidenza è particolarmente bassa nella popolazione ebrea con tassi pari a 0,04/100.000 abitanti (**figura 7**) [21-23].

Il Registro Tumori torinese ha stimato un'incidenza nel periodo 1993-1998 pari a 0,9/100.000, nel periodo 2000-2002 pari a 1,5/100.000 e nel periodo 2005-2007 pari a 1,1/100.000; la mortalità per cancro del pene è risultata pari a 0,5/100.000 nel 2000-2002 [24].

La correlazione geografica tra incidenza del cancro del pene con il cancro della cervice uterina, così come anche la concomitanza delle due patologie in coppie di coniugi, ha suggerito una comune eziologia riconducibile a HPV (**figura 8**) [25, 26, 21].

HPV-DNA è rinvenuto in circa il 40-50% di tutti i cancri del pene (PIN, carcinoma squamoso verrucoso e carcinoma verrucoso-basaloide) e gli studi sieropidemiologici hanno confermato il ruolo prevalente di HPV 16 e 18 [27]. La positività per HPV è più elevata (frequenza 75-80%) nelle neoplasie intraepiteliali del pene (PIN I/2/3) e nel tipo istologico basaloide, mentre la frequenza di positività scende a un 30-60% nel carcinoma squamoso che rappresenta peraltro la forma più frequente di cancro del pene. In particolare due studi hanno evidenziato un'eziologia a carico di HPV nel 30% [28] e nel 42% [29] dei casi di cancro del pene.

Figura 7. Tassi di incidenza di cancro del pene standardizzati per età su dati mondiali, rilevati da registri tumori selezionati nel periodo 1993-1997 (ASR= Age standardized rate)



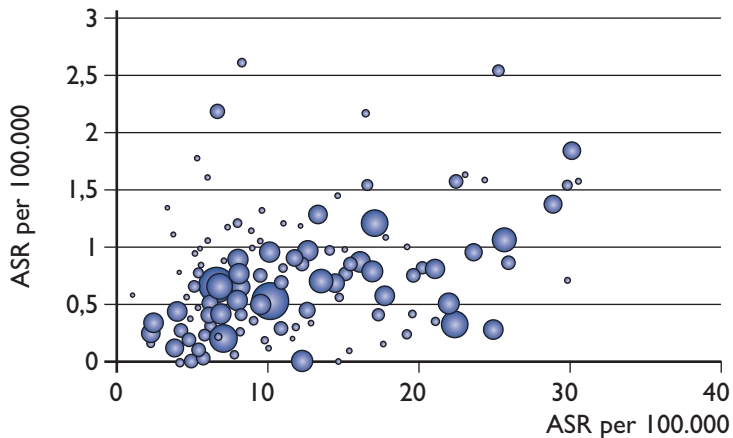
Fonte: Parkin, 2006 [21].

Il trattamento del carcinoma del pene si articola in due distinte fasi:

1. la terapia del tumore primitivo;
2. la terapia dei linfonodi locoregionali.

Il trattamento del tumore primitivo si basa sulla sede della neoplasia, sul suo stadio clinico e sul grading istologico desumibile dall'esame biotico. In accordo con l'International Consultation on Penile Cancer del 2009, i pazienti con carcinoma squamoso del pene superficiale o *in situ* (Ta-Tis) possono essere sottoposti a terapia topica con 5-fluorouracile al 5% o con imiquimod al 5%. Più efficace si è dimostrato il trattamento laser o con crioterapia. Nei pazienti con neoplasia infiltrante il tessuto connettivo subepiteliale (T1) è raccomandato un trattamento di tipo conservativo che consiste nella circoncisione per le neoplasie localizzate a livello del prepuzio o nell'ampia exeresi per quelle localizzate a

Figura 8. Tassi di incidenza di cancro della cervice uterina (in ascissa) e di cancro del pene (in ordinata) standardizzati per età su dati mondiali nel periodo 1993-1997, ottenuti da tutti i Registri Tumori compresi nel volume VIII di *Incidenza di Cancro in 5 continenti*; la dimensione dei punti è ponderata in funzione degli anni-persona di osservazione di ogni registro (ASR=Age standardized rate)



Fonte: Parkin, 2006 [21].

livello del glande. In quest'ultimo caso, migliori risultati oncologici possono essere ottenuti con l'utilizzo di tecniche quali la laserterapia o la radioterapia. Nei pazienti con malattia infiltrante il corpo spongioso (T2) a livello del glande è ampiamente proposto l'utilizzo della glandectomia con conseguente preservazione dei corpi cavernosi. In presenza di un'infiltrazione dei corpi cavernosi del pene (T2), il trattamento raccomandato è l'amputazione parziale del pene. Un'amputazione totale del pene è in genere necessaria solo nei casi in cui la neoplasia infiltre l'uretra (T3) o i corpi cavernosi (T2) a livello del 1/3 prossimale dell'asta peniena.

Il carcinoma del pene si caratterizza per una notevole tendenza alla diffusione metastatica a livello dei linfonodi locoregionali. La neoplasia interessa inizialmente i linfonodi inguinali superficiali e successivamente i linfonodi inguinali profondi e quelli pelvici. In una percentuale pari al 15-20% dei casi, i linfonodi inguinali clinicamente non palpabili sono interessati da micrometastasi. L'esecuzione in que-

sti pazienti di una linfadenectomia inguinale bilaterale può garantire elevati tassi di guarigione. La linfadenectomia inguinale è indicata nei pazienti con linfoscintigrafia peniena positiva o nei pazienti con rischio elevato di interessamento linfonodale sulla base dei parametri istopatologici del tumore primitivo.

Tale procedura chirurgica prevede l'asportazione bilaterale dei linfonodi inguinali superficiali e profondi. Una linfadenectomia pelvica trova indicazione solo in presenza di linfonodi inguinali metastatici. Nei pazienti con basso rischio di coinvolgimento linfonodale o con linfoscintigrafia peniena negativa è possibile intraprendere un regime di vigile attesa.

L'impiego della chemioterapia negli stadi più avanzati di malattia non è uno standard di trattamento in relazione agli scarsi risultati riportati in letteratura [30].

## 4.2.2 Cancro dell'ano

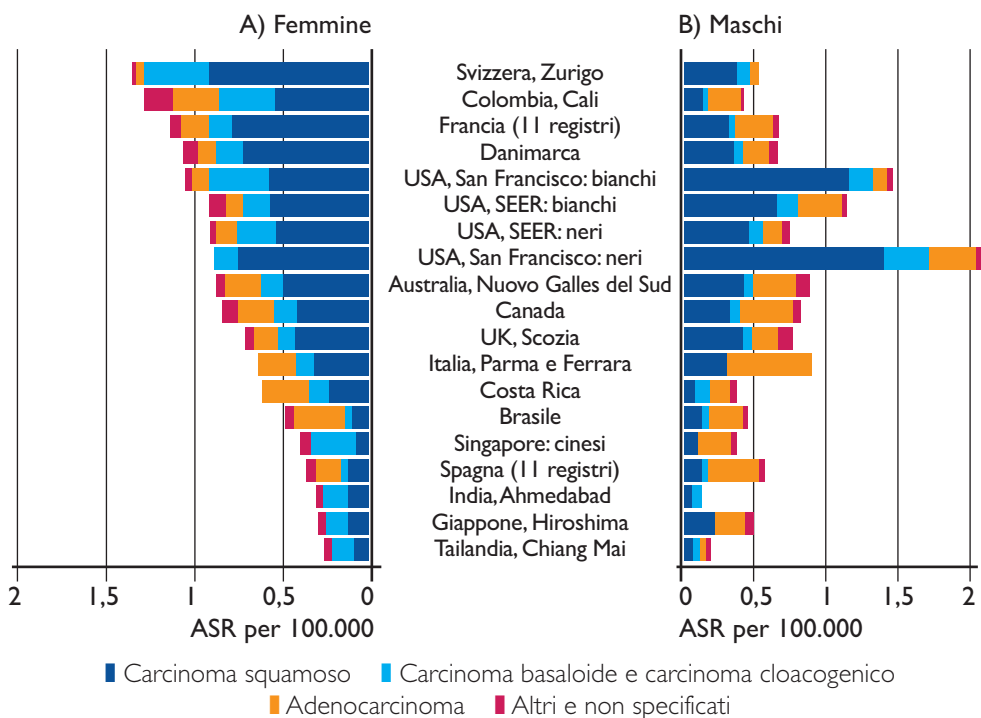
Nel 2002 sono stati stimati nel mondo circa 99.000 nuovi casi di cancro dell'ano, di cui il 40% nei maschi; la maggior parte (65%) dei carcinomi invasivi dell'ano è rappresentata da carcinoma squamoso che si sviluppa da neoplasia intraepiteliale anale e che è risultata spesso legata a infezione da HPV [22]; si riscontrano inoltre adenocarcinoma, carcinoma basaloide e carcinoma cloacogenico (figura 9).

Il Registro Tumori torinese ha stimato un'incidenza nel periodo 2005-2007 pari a 1,2 /100.000 [24].

HPV è stato evidenziato in oltre l'80% di queste lesioni cancerose e HPV 16 è risultato il tipo più frequente (87%), mentre HPV 18 è risultato presente in circa il 9% dei casi; altri tipi sono isolati molto raramente. La prevalenza di HPV nelle lesioni intraepiteliali anali correla con la gravità delle lesioni: 75% in AIN1, 86% in AIN2 e 94% in AIN3 [31].

Dal 1970 al 2000 l'incidenza di cancro dell'ano ha evidenziato un netto incremento e, in particolare negli USA, si è osservato un aumento del 160% negli uomini e del 78% nelle donne; l'incidenza è particolarmente elevata nei maschi omosessuali e il rischio è ulteriormente aumentato in presenza di infezione da HIV; sono inoltre fattori di rischio correlati l'abitudine al fumo, i rapporti anali e il numero di partner sessuali [32].

Figura 9. Tassi di incidenza di cancro dell'ano standardizzati per età su dati mondiali, disaggregati per tipo istologico e sesso, rilevati da registri tumori selezionati nel periodo 1993-1997 (ASR=Age standardized rate)



Fonte: Parkin, 2006 [21].

Poiché le lesioni anali precancerose e il cancro anale sono più frequenti nei soggetti HIV-positivi rispetto agli HIV-negativi [33], le infezioni anali da HPV sono state oggetto di numerose analisi.

Nello studio di Goedert [34] si evidenzia come l'incidenza del cancro anale sia raddoppiata fra i due periodi pre-AIDS e post-AIDS.

Dati francesi su incidenza del carcinoma anale su 86.322 soggetti HIV-positivi osservati tra il 1992 e il 2004 [35] avevano evidenziato che su 132 casi di cancro anale, 124 (94%) erano in maschi, per il 75% omosessuali. Alla diagnosi, 103 soggetti (78%) erano in terapia HAART (terapia altamente efficace per il controllo della replicazione di HIV, in uso dal 1996) da una mediana di 37 mesi. Il tasso di incidenza cumulativo per 100.000 persone-anno era pari a 11 (1992-

marzo 1996), 18 (aprile 1996-1998) e 40 (1999-2004). Il rischio era più alto negli omosessuali ed era raccomandato lo sviluppo di programmi di screening negli omosessuali HIV-positivi; si sottolineava il marcato incremento dell'incidenza di cancro invasivo in tutti i gruppi a rischio, sebbene con un maggior aumento negli omosessuali, nonostante l'introduzione di una terapia efficace dell'HIV, con corrispondente miglioramento del livello di cellule CD4+.

Uno studio recente su 4.506 maschi HIV-positivi con 37.806 persone-anno di follow-up [36] ha dimostrato che i tassi per cancro (per 100.000 persone-anno) sono aumentati di 5 volte, da 11 in era pre-HAART a 55 in era HAART ( $p < 0,02$ ). I tassi hanno continuato a crescere, raggiungendo il valore di 128/100.000 nel 2006-2008. I soggetti con infezione da HIV da più di 15 anni avevano tassi 12 volte più alti di quelli con meno di 5 anni di storia di infezione (348 vs 28,  $p < 0,01$ ), e la durata della HAART non era associata con una riduzione del rischio di cancro anale (RR 0,94, IC95% 0,82-1,08;  $p = 0,42$ ). Questo farebbe ritenere che la HAART non sia protettiva per il cancro anale (in accordo con Piketty) e, poiché l'aspettativa di vita dei soggetti con infezione da HIV è aumentata, la strategia preventiva nei confronti di HPV deve essere oggetto di riflessione.

È difficile distinguere l'effetto della HAART (effetto individuale) da quello relativo al tempo (effetto di popolazione); inoltre tra i meccanismi che possono giustificare l'incremento della frequenza di malattie associate a HPV nella popolazione degli HIV-positivi si può pensare alla modulazione della risposta immune a HPV; l'immunosoppressione è principalmente associata con i primi stadi della neoplasia anale, mentre sono i cambiamenti genetici della cellula che possono condizionare la persistenza di lesioni di alto grado e la progressione a carcinoma invasivo. La terapia HAART, aumentando la sopravvivenza, può allungare il tempo utile per la progressione di AIN verso cancro invasivo. La differenza osservata nell'evoluzione verso il cancro della cervice potrebbe poi trovare spiegazione nei più aggressivi programmi di screening eseguiti nelle donne HIV-positivi.

## Trattamento chirurgico

Si può asportare il tumore attuando uno dei due seguenti tipi di intervento:

- *resezione locale*: consiste nell'asportazione del tumore e di una parte di tes-

suto sano che lo circonda. Si esegue quando il tumore è circoscritto e di piccole dimensioni. I tumori che si sviluppano nel basso ano vengono spesso asportati con questa procedura;

- *resezione addominoperineale con colostomia permanente*: veniva fino a poco tempo fa ritenuta necessaria per il trattamento di tutti i tipi di cancro anale, tranne quelli di piccole dimensioni al basso ano; oggi tale intervento non è più considerato di scelta e si ricorre più frequentemente a trattamenti non chirurgici.

### Trattamento non chirurgico

- *Radioterapia*: può essere esterna o interna (o intracavitaria): la modalità di attuazione dipende dal tipo e dallo stadio del tumore. A oggi la sola radioterapia può portare a un elevato tasso di sopravvivenza, anche se ad alte dosi può produrre necrosi o fibrosi. La radioterapia a basso dosaggio associata a chemioterapia (con farmaci radiosensibilizzanti) ha portato a un tasso di sopravvivenza a 5 anni superiore al 70% con bassi livelli di morbidità acuta e cronica e pochi pazienti che hanno richiesto chirurgia per effetti tossici cutanei o dello sfintere.
- È in fase di valutazione la *dose ottimale di radiazioni con chemioterapia concomitante* per ottimizzare il controllo locale e ridurre al minimo gli effetti tossici dello sfintere, come ad esempio il confronto della terapia radiante più fluorouracile e mitomicina verso la terapia radiante con solo fluorouracile: l'aggiunta di mitomicina ha portato a un miglioramento dei risultati (tassi di colostomia inferiore e di sopravvivenza superiore, senza colostomia e da malattia). Anche l'associazione di radiazioni e infusioni di fluorouracile e cisplatino è in valutazione.

Come terapia di salvataggio standard per pazienti con malattia residua grave o microscopica dopo chemioradioterapia è stata utilizzata la resezione addominoperineale. In alternativa, i pazienti possono essere trattati con chemioradioterapia supplementare sotto forma di fluorouracile, cisplatino e sedute di trattamento radiante al fine di evitare la potenziale colostomia. L'infezione da HIV può influire sul trattamento del cancro dell'ano in quanto la terapia oncologica può ulteriormente danneggiare il sistema immunitario già compromesso dei pazienti. Generalmente, i pazienti portatori di cancro dell'ano e di virus HIV sono sottoposti a trattamenti meno aggressivi, sia chemioterapici che radioterapici [37, 38].

### 4.2.3 Cancro di testa-collo

Il termine si riferisce a carcinomi squamosi che insorgono nelle alte vie respiratorie e digestive: cavità orale, orofaringe, ipofaringe e laringe. I cancri del nasofaringe e delle ghiandole salivari differiscono istologicamente; invece quelli della mucosa orale e della faringe sono spesso considerati come un gruppo, poiché sono molto simili per eziologia, trattamento e prognosi. Si stima che nel 2002 ci siano stati nel mondo 405.000 nuovi casi con 211.000 decessi, con una particolare frequenza nell'Asia Meridionale e Centrale. Due terzi di questi casi si sono verificati nelle aree in via di sviluppo, tuttavia sono considerate aree a maggiore incidenza (tra 13 e 40/100.000 abitanti) il sub-continente indiano, Oceania, Svizzera, Olanda, Francia, America Latina e Sud Africa [39].

L'Associazione Italiana Registri Tumori segnala per il periodo 2002-2003 un'incidenza annuale nazionale di tumori di cavo orale e faringe pari a 12,7/100.000 (16,5 al Nord, 10,8 al Centro e 7,3 al Sud) con un'incidenza nei maschi pari a 18,8/100.000 [40]. Il Rapporto 2009 sui tumori in Italia riferisce alla voce tumori delle vie aero-digestive superiori (VADS), 1.986 morti fra i maschi per VADS; nel periodo 2003-2005 l'incidenza di casi è stimata nei maschi pari a 29,2/100.000 e nelle femmine pari a 6,9/100.000; i tumori delle VADS hanno rappresentato nei maschi il 2,2% di tutti i tumori e sono stati causa specifica di morte per il 4,1% di tutti i decessi per tumore; i corrispondenti dati nelle femmine sono pari a 1,3% e 1,5% [40].

Il rapporto maschi/femmine varia da 2:1 a 15:1; il cancro della mucosa buccale e della lingua predomina nelle aree in via di sviluppo, mentre le aree industrializzate (tra cui Europa Centrale e Orientale) hanno come forme più comuni quelle di cancro alla faringe [39]. L'associazione con HPV è molto frequente, anche se sono considerati fattori di rischio importanti l'abitudine al fumo e al consumo di alcol, in particolare quando concomitanti [41, 42, 27].

Nel passato decennio la presenza di tipi oncogeni di HPV era prevalente nel 60% dei cancri dell'orofaringe e in meno del 20% delle altre forme di cancro testa-collo; una più recente revisione sistematica [43] riferisce una prevalenza complessiva di HPV-DNA in circa il 26% dei cancri testa-collo, con un massimo del 36% nei cancri dell'orofaringe; HPV 16 resta il tipo prevalente (60-80%). Si è

evidenziata inoltre un'associazione significativa tra HPV nella cavità orale e abitudini sessuali, quali in particolare il sesso orale [44].

L'abitudine al tabacco correla significativamente con la frequenza di cancro del cavo orale sia quando si considera il fumo nella sua accezione comune, sia quando si tiene conto della masticazione di tabacco o di miscele (tipo betel) o dell'inalazione che si va nuovamente diffondendo nel Nord Europa e fra i giovani statunitensi; la presenza di consumi alcolici aumenta il rischio, particolarmente in relazione alla quantità piuttosto che al tipo di alcolici assunti; incrementano il rischio una dieta povera, soprattutto di vegetali e frutta, e l'esposizione, specie lavorativa, all'ambiente esterno (raggi solari) [42, 45].

### Trattamento chirurgico

A oggi, non esiste differenza tra l'approccio chirurgico per i tumori orofaringei HPV-positivi e quello per i tumori HPV-negativi; tuttavia i primi sono generalmente di dimensioni più contenute e sono quindi soggetti a interventi chirurgici meno demolitivi.

Per i tumori orofaringei viene impiegata una vasta gamma di tecniche chirurgiche: i vari approcci a seconda delle diverse localizzazioni non sono comparabili tra loro. C'è differenza nell'approccio chirurgico tra casi con biologia nodale HPV-positiva e quelli con nodale HPV-negativa.

Il trattamento chirurgico corrisponde sempre a interventi di chirurgia maggiore e mutilante, con un impatto importante sulla qualità della vita per il paziente. Dato che i tumori orofaringei HPV-positivi sembrano avere prognosi migliore, la comunità chirurgica è molto interessata a individuare i modi per preselezionare i pazienti HPV-positivi.

### Trattamento non chirurgico

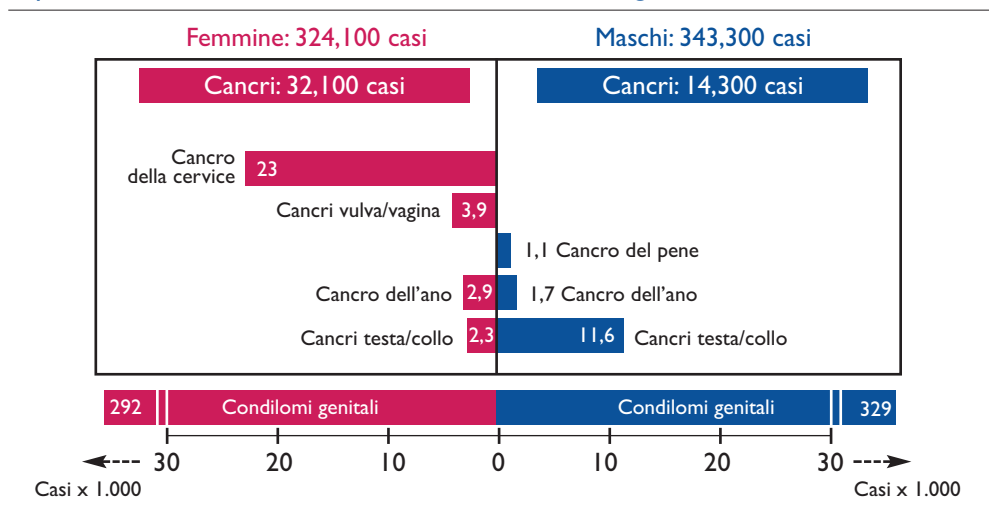
Gli attuali trattamenti non chirurgici si sono evoluti negli ultimi anni. La radioterapia a intensità modulata (IMRT) permette ora di effettuare una dose-escalation e una modulazione della tossicità. Malgrado la chemioradioterapia concomitante rappresenti lo standard di cura per gli stadi III e IV dei tumori orofaringei, viene sempre più impiegata la chemioterapia induttiva.

I tumori HPV-positivi sembrano essere più sensibili alla radio e alla chemioterapia. Quindi gli specialisti sono interessati a trovare il modo di preselezionare i pa-

zienti con tumore HPV-positivi per utilizzare determinati trattamenti chirurgici (possibilmente meno intensivi), dato che questo impatta con la qualità di vita. Tuttavia, non sono disponibili dati sufficienti a modificare le linee guida di trattamento in base allo stato di HPV.

L'immunizzazione terapeutica come terapia adiuvante alla chirurgia potrebbe diventare un'opzione valida in futuro, ma sarà critico riuscire a identificare i pazienti in grado di beneficiarne [46].

**Figura 10. Peso della patologia correlata a HPV 6, 11, 16, 18 in entrambi i sessi in Europa; casi di cancro HPV 16 e 18 e casi di condilomi genitali da HPV 6, 11, 16, 18**



*I dati sono stimati o calcolati usando le fonti sottoelencate*

Il numero annuale di nuovi casi di cancro è stimato sui tassi grezzi di incidenza tratti dai dati IARC (1998-2002) e sulla popolazione stimata Eurostat 2008; i dati di prevalenza sono ottenuti da (documenti pubblicati).

- Per testa/collo: Kreimer Cancer Epidemiol Biomarkers 2005; sono considerati fra i cancri testa-collo quelli della cavità orale (lingua e bocca), orofaringe, laringe e ipolaringe.
- Per vulva, vagina, ano: De Vuyst Int J Cancer 2009.
- Per cervice uterina: De Vuyst Eur J Cancer 2009.
- Per cancro del pene: Miralles-Guri J Clin Pathol 2009.
- I Paesi considerati sono quelli i cui dati sono pubblicati sul sito web dello IARC (Austria, Belgio, Bulgaria, Danimarca, Estonia, Finlandia, Francia metropolitana, Germania, Gran Bretagna, Irlanda, Islanda, Italia, Lettonia, Lituania, Malta, Norvegia, Paesi Bassi, Portogallo, Polonia, Repubblica Ceca, Repubblica Slovacca, Slovenia, Spagna con Isole Canarie, Svezia, Svizzera).
- Per condilomi genitali: The UK Collaborative Group for HIV and STI Surveillance. Health Protection Agency, London, 2007; Majewski JEADV 2009.
- Il numero dei casi nei maschi è stato estrapolato da quello delle femmine applicando il rapporto M/F osservato in UK: 0,53/0,47.

## 4.2.4 Follow-up clinico e laboratoristico del soggetto HPV-positivo

Il tipo di follow-up clinico e laboratoristico è fortemente correlato alla presenza o meno di patologia HPV-correlata e al tipo di patologia [47-49].

La diagnosi di *tumore HPV-correlato* ha già un follow-up ben definito.

- Le *lesioni benigne* andrebbero controllate clinicamente con eventuale genitoscopia e/o anoscopia a seconda della sede ogni 4 mesi per il primo anno. La stessa tempistica di follow-up dovrebbe essere seguita per la ricerca molecolare dell'HPV.
- Nei *soggetti a rischio* (soggetti con lesioni neoplastiche e con precedenti neoplasie HPV-associate) è utile il test HPV ogni 4-6 mesi.
- Nei *soggetti a rischio* (soggetti immunodepressi, HIV-positivi, omosessuali) è utile il test HPV ogni 8-12 mesi.
- Nei *soggetti asintomatici HPV-positivi* si suggerisce un follow-up laboratoristico a distanza di 8-12 mesi per valutare la persistenza o la *clearance* dell'infezione e l'eventuale comparsa di lesioni.

### Quale consiglio per chi cerca figli

Circa il 25% delle donne in gravidanza ha il test HPV-positivo [50]. Il rischio di trasmissione del virus al feto per via transplacentare è piuttosto basso, tuttavia è stata dimostrata la capacità di trasmissione dell'HPV al feto anche per via ascendente e durante il passaggio nel canale del parto [51, 53]. Le evidenze cliniche sembrano quindi suggerire che una positività all'HPV nella donna non altera la fecondità e l'esito della gravidanza. Tuttavia alcuni studi riportano positività per DNA virale in prodotti abortivi [54].

La papillomatosi laringea ricorrente è una patologia rara, che si verifica in 1/1.000 bambini nati da madri con condilomi genitali [51]. La maggior parte dei casi di papillomatosi laringea ricorrente è causata dalla trasmissione perinatale di HPV 6 e HPV 11 [51]. È possibile il trattamento distruttivo dei condilomi acuminati anche durante la gravidanza, al fine di ridurre il rischio di trasmissione dell'infezione durante il parto; tuttavia nella maggior parte dei casi è consigliabile un atteggiamento di attesa, procrastinando il trattamento dopo l'espletamento del parto, aspettando la regressione spontanea. Il trattamento può essere opportuno (esclusivamente con terapia fisica distruttiva o escissionale) solo per eliminare lesioni sintomatiche

o voluminose per consentire un "normale" espletamento del parto [55].

D'altra parte, il virus dell'HPV è presente negli spermatozoi degli uomini infertili. Non solo, può rivelarsi una delle cause dell'infertilità stessa. L'HPV dunque potrebbe rappresentare un fattore causale dell'infertilità e del mancato successo della fecondazione assistita: il *Papillomavirus* si rivela elemento negativo per la fertilità perché altera le caratteristiche degli spermatozoi e risulta pericoloso per la microiniezione degli spermatozoi all'interno dell'ovocita [56-60].

La materia è ancora oggetto di studio ed è difficile proporre linee di comportamento, anche se, soprattutto in coppie giovani, potrebbe essere suggerito di rimandare la ricerca di figli di 6-12 mesi in attesa della negativizzazione per *clearance* naturale o terapia.

## Bibliografia

- [1] Giuliano AR, Nielson CM, Flores R, Dunne EF, Abrahamsen M, Papenfuss MR *et al.* *The optimal anatomic sites for sampling heterosexual men for human papillomavirus (HPV) detection: the HPV detection in men study.* J Infect Dis 2007; 196(8): 1146-52.
- [2] Koutsky L. *Epidemiology of genital human Papillomavirus infection.* Am J Med 1997; 102(5A): 3-8.
- [3] Marra F, Ogilvie G, Colley L, Kliewer E, Marra CA, Insinga RP, Dasbach EJ, Myers ER. *Epidemiology and costs associated with genital warts in Canada.* Sex Transm Infect 2009; 85: 111-5.
- [4] Insinga RP, Dasbach EJ, Myers ER. *The health and economic burden of genital warts in a set of private health plans in the United States.* Clin Infect Dis 2003; 36: 1397-403.
- [5] HPA (Health Protection Agency). *Trends in anogenital warts and anogenital herpes simplex virus infection in the United Kingdom: 1996 to 2005.* CDR Weekly 2006; 16 (48).
- [6] Suligoi B, Salfa MC, Mariani L. *Epidemiologia e management dei pazienti con condilomi genitali in Italia.* Igiene e Sanità Pubblica 2010 in press.
- [7] Kjaer SK, Tran TN, Sørensen P, Tryggvadottir L, Munk C, Dasbach E, Liaw KL, Nygård J, Nygård M. *The burden of genital warts: a study of nearly 70.000 women from the general female population in the 4 Nordic countries.* J Infect Dis. 2007; 196(10): 1447-54.
- [8] Fenton KA, Korovessis C, Johnson AM, McCadden A, McManus S, Wellings K, Mercer CH, Carder C, Copas AJ, Nanchahal K, Macdowall W, Ridgway G, Field J, Erens B. *Sexual behaviour in Britain: reported sexually transmitted infections and prevalent genital Chlamydia trachomatis infection.* Lancet 2001; 358: 1851-4.

- [9] Klavs I, Grgic-Vitek M. *The burden of genital warts in Slovenia: results from a national probability sample survey*. Euro Surveill 2008; 13(45): 1-4.
- [10] Monsonégo J, Breugelmans JG, Bouée S, Lafuma A, Bénard S, Rémy V. *Anogenital warts incidence, medical management and costs in women consulting gynaecologists in France*. Gynecol Obstet Fertil 2007; 35(2): 107-13.
- [11] Castellsagué X, Cohet C, Puig-Tintoré LM, Acebes LO, Salinas J, San Martín M, Breitscheid L, Remy V. *Epidemiology and cost of treatment of genital warts in Spain*. Eur J Public Health 2008; 19 (1): 106-10.
- [12] Hillemanns P, Breugelmans JG, Gieseck F, Bénard S, Lamure E, Littlewood KJ, Petry KU. *Estimation of the incidence of genital warts and the cost of illness in Germany: a cross-sectional study*. BMC Infectious Diseases 2008; 8: 76.
- [13] Lin C, Lau JTF, Ho KM, Lau MC, Tsui HY, Lo KK. *Incidence of genital warts among the Hong Kong general adult population*. BMC Infection Diseases 2010; 10: 272-7.
- [14] Vittori G, Matteolli A, Boselli F, Naldi L, Emberti Gialloreti L. *A new approach to estimate Genital Warts incidence and prevalence in the Italian general female population*. It J Gynaecol Obstet 2008; 20(1): 33-42.
- [15] Yasar S, Mansur AT, Serdar ZA, Goktay F, Aslan C. *Treatment of focal epithelial hyperplasia with topical imiquimod: report of three cases*. Pediatr Dermatol 2009; 26: 465-8.
- [16] Ferizi M, Gercari A, Pajaziti L, Blyta Y, Kocinaj A, Dobruna S. *Condyloma acuminata in child end laser therapy: a case report*. Cases J 2009; 2: 123.
- [17] Taliaferro SJ, Cohen GF. *Bowen's disease of the penis treated with topical imiquimod 5% cream*. J Drugs Dermatol 2008; 7: 483-5.
- [18] Zarccone R, Bellini P, Carfora E, Monarca M, Vicinanza G, Cardone A. *Therapeutic protocol of vulvar and cervical HPV-infection*. Clin Exp Obstet Gynecol 1997; 24: 93-4.
- [19] Chumworathayi B, Thinkhamrop J, Blumenthal PD, Thinkhamrop B, Pientong C, Ekalaksananan T. *Cryotherapy for HPV clearance in women with biopsy-confirmed cervical low-grade squamous intraepithelial lesions*. Int J Gynaecol Obstet 2010 Feb; 108(2): 119-22.
- [20] *Human papillomavirus: often harmless but in some cases carcinogenic*. Prescrire Int 2007; 16: 115-9.
- [21] Parkin DM. *The global health burden of infection-associated cancers in the year 2000*. Int J Cancer 2006; 118(12): 3030-44.
- [22] Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. *Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006*. Annals of Oncology 2007; 18: 581-92.
- [23] IARC. *Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans*. Vol. 90. *Human Papillomaviruses*. IARC Lyon 2007.
- [24] Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica in Piemonte. *Relazione sanitaria sull'oncologia in Piemonte: aspetti epidemiologici - Relazione 2005-2006* <http://www.cpo.it/dationcologici/index.html>.
- [25] Smith PG, Kinlen LJ, White GC, Adelstein AM, Fox AJ. *Mortality of wives of men dying with cancer of the penis*. Br J Cancer 1980; 41(3): 422-8.

- [26] Micali G, Nasca MR, Innocenzi D, Schwartz RA. *Penile cancer*. J Am Acad Dermatol 2006; 54(3): 369-91.
- [27] IARC. *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Vol. 90. *Human Papillomaviruses*. IARC Lyon 2005.
- [28] Bezerra AL, Lopes A, Landman G, Alencar GN, Torloni H, Villa LL. *Clinicopathologic features and human papillomavirus dna prevalence of warty and squamous cell carcinoma of the penis*. Am J Surg Pathol 2001; 25(5): 673-8.
- [29] Rubin MA, Kleter B, Zhou M, Ayala G, Cubilla AL, Quint WG et al. *Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis*. Am J Pathol 2001; 159(4): 1211-8.
- [30] Pompeo C et al. *International consultation on penile cancer*. SIU and ICUD 2009.
- [31] Varnai AD, Bollmann M, Griefingholt H, Speich N, Schmitt C, Bollmann R et al. *HPV in anal squamous cell carcinoma and anal intraepithelial neoplasia (AIN). Impact of HPV analysis of anal lesions on diagnosis and prognosis*. Int J Colorectal Dis 2006; 21(2): 135-42.
- [32] Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA et al. *Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer*. Cancer 2004; 101(2): 270-80.
- [33] Partridge JM, Koutsky LA. *Genital human papillomavirus infection in men*. Lancet Infect Dis 2006; 6(1): 21-31.
- [34] Goedert JJ, Coté TR, Virgo P, Scoppa SM, Kingma DW, Gail MH, Jaffe EH, Biggar RJ, for the AIDS-Cancer Match Study Group. *Spectrum of AIDS-associated malignant disorders*. Lancet 1998; 351: 1833-9.
- [35] Piketty C, Selinger-Leneman H, Grabar S, Duvivier C, Bonmarchand M, Abramowitz L, Costagliola D, Krause MM on behalf of the FHDH-ANRS CO 4. *Marked increase in the incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients despite treatment with combination antiretroviral therapy*. AIDS 2008; 22: 1203-11.
- [36] Cianflone NF, Huppler Hullsiek K, Marconi VC, Ganesan A, Weintrob A, Barthel RV, Agan BK, the Infectious Disease Clinical Research Program HIV Working Group. *Anal cancers among HIV-infected persons: HAART is not slowing rising incidence*. AIDS 2010; 24: 535-43.
- [37] Linee guida CNR 2009.
- [38] Hocht S et al. *Low acute toxicity of radiotherapy and radiochemotherapy in patients with cancer of the anal canal and HIV-infection*. Acta Oncologica 1997; Vol. 36, N. 8: 799-802.
- [39] Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. *Cancer incidence in five continents*. Vol. VIII. IARC Scientific Publications N. 155, Lyon 2002.
- [40] Banca dati AIRTUM. AIRTUM Working Group I tumori in Italia. *Rapporto 2009. Il trend dei tumori negli anni 2000*. Epidemiologia e Prevenzione 2009; 33(4-5 Suppl. 1): 1-168.
- [41] IARC. *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Vol. 37. *Tobacco habits other than smoking; betel-quid and areca-nut chewing; and some related nitrosamines*. IARC, Lyon 1985.

- [42] IARC. *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Vol. 44. *Alcohol Drinking*. IARC, Lyon 1988.
- [43] Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. *Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(2): 467-75.
- [44] D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM et al. *Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer*. *N Engl J Med* 2007; 356(19): 1944-56.
- [45] Parkin DM, Pisani P, Lopez AD, Masuyer E. *At least one in seven cases of cancer is caused by smoking. Global estimates for 1985*. *Int J Cancer* 1994; 59(4): 494-504.
- [46] Linee Guida AIOM, *Tumori della Testa e del Collo*, 2009.
- [47] Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener HG, Herbert A, Daniel J, von Karsa L. *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening*. 2<sup>nd</sup> ed. IARC 2008.
- [48] Barzon L, Giorgi C, Buonaguro FM, Palù G; the Italian Society for Virology. *Guidelines of the Italian Society for Virology on HPV testing and vaccination for cervical cancer prevention*. *Infect Agent Cancer* 2008; 3: 14.
- [49] Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, Burchell AN, de Sanjosé S, Kjaer SK, Munoz N, Schiffmann M, Bosch FX. *Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancer other than cervical and benign condition*. *Vaccine* 2008; 26(Suppl 10): K17-28.
- [50] Giraldo PC, Eleutério J Jr; Cavalcante DI, Gonçalves AK, Romão JA, Eleutério RM. *The role of high-risk HPV-DNA testing in the male sexual partners of women with HPV-induced lesions*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 137: 88-91.
- [51] Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, Zimmermann E, Losquiavo KP. *Transplacental transmission of human Papillomavirus*. *Virol J* 2008; 5: 106.
- [52] Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, Zimmermann E, Losquiavo KP. *Perinatal transmission of human papilomavirus DNA*. *Virol J* 2009 Jun 21; 6: 83.
- [53] Castellsagué X, Drudis T, Cañadas MP, Goncé A, Ros R, Pérez JM, Quintana MJ, Muñoz J, Albero G, de Sanjosé S, Bosch FX. *Human Papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain*. *BMC Infect Dis* 2009 May 27; 9: 74.
- [54] Gomez LM, Ma Y, Ho C, McGrath CM, Nelson DB, Parry S. *Placental infection with human papillomavirus is associated with spontaneous preterm delivery*. *Hum Reprod* 2008; 23: 709-15.
- [55] Cason J, Kaye JN, Jewers RJ et al. *Perinatal infection and persistence of human Papillomavirus types 16 and 18 in infants*. *J Med Virol* 1995; 47: 209-18.
- [56] Rintala MA, Grénman SE, Pöllänen PP, Suominen JJ, Syrjänen SM. *Detection of high-risk HPV DNA in semen and its association with the quality of semen*. *Int J STD AIDS* 2004; 15: 740-3.
- [57] Lai YM, Lee JF, Huang HY, Soong YK, Yang FP, Pao CC. *The effect of human papillomavirus infection on sperm cell motility*. *Fertil Steril* 1997; 67: 1152-5.
- [58] Foresta C, Garolla A, Zuccarello D, Pizzol D, Moretti A, Barzon L, Palù G. *Human papillo-*

- mavirus found in sperm head of young adult males affects the progressive motility. Fertil Steril* 2010; 93: 802-6.
- [59] Olatunbosun O, Deneer H, Pierson R. *Human papillomavirus DNA detection in sperm using polymerase chain reaction. Obstet Gynecol* 2001; 97: 357-60.
- [60] Spandorfer SD, Bongiovanni AM, Fasioulotis S, Rosenwaks Z, Ledger WJ, Witkin SS. *Prevalence of cervical human papillomavirus in women undergoing in vitro fertilization and association with outcome. Fertil Steril* 2006 Sep; 86(3): 765-7.



## 5. HPV E FERTILITÀ

Nel maschio la presenza dell'HPV è stata da tempo documentata a carico dell'apparato riproduttivo e anche nel liquido seminale. L'astenozoospermia, la ridotta o assente motilità degli spermatozoi, è una frequente causa di infertilità maschile.

I motivi che la determinano sono in parte conosciuti (infezioni batteriche, anticorpi, alterazioni genetiche ecc.), ma non è del tutto noto perché gli spermatozoi siano privi di motilità e pertanto non competenti alla fertilizzazione. È stato inoltre dimostrato che l'HPV, qualora presente nel liquido seminale, è in grado di legarsi agli spermatozoi e rimanere adeso alla loro superficie determinando una significativa riduzione della motilità [1], rivelandosi così una possibile causa di infertilità. In un recente studio è stato dimostrato che, su 80 soggetti infertili per astenozoospermia idiopatica, nel 25% dei questi soggetti si riscontra l'HPV nel liquido seminale e in particolare il 30% degli spermatozoi di questi soggetti mostra il virus adeso sulla loro superficie [2]. Dopo 6 mesi dal riscontro dell'infezione da HPV nel liquido seminale, il 54% dei pazienti si negativizza senza alcun intervento medico. Dopo 12 mesi la percentuale dei pazienti che risultano negativi è pari all'84% e la negativizzazione si associa a una normalizzazione della motilità degli spermatozoi.

Per quanto riguarda le donne, è noto che circa il 25% delle gravide presenta un test positivo per HPV [3]. Il rischio di trasmissione del virus al feto per via transplacentare è piuttosto basso, tuttavia è stata dimostrata la capacità di trasmissione dell'HPV al feto anche per via ascendente e durante il passaggio nel canale del parto [4-6]. Le evidenze cliniche sembrano quindi suggerire che una positività all'HPV nella donna non alteri la fecondità e l'esito della gravidanza. Tuttavia alcuni studi riportano positività per DNA virale in prodotti abortivi [7].

Recenti sperimentazioni, eseguite su topi di laboratorio, hanno dimostrato che gli spermatozoi infettati con il virus dell'HPV sono in grado di fertilizzare gli ovociti trasportando il DNA virale all'interno dell'ovocita e che quest'ultimo è funzionante e capace di riprodurre proteine virali. Queste evidenze mettono in

luce come la presenza del *Papillomavirus* nel liquido seminale possa da un lato diminuire la fertilità riducendo la motilità spermatica, e dall'altro infettare l'ovocita in modo tale da interferire con lo sviluppo dell'embrione [8]. Alla luce di queste evidenze appare chiaro che, se spermatozoi infetti venissero utilizzati per tecniche di fecondazione *in vitro*, questi potrebbero comportare il passaggio del DNA virale nell'ovocita, con mancanza di sviluppo dell'embrione o aborto precoce. L'HPV, dunque, potrebbe rappresentare un fattore causale oltre che di infertilità, anche di mancato successo della fecondazione assistita, come suggerito anche da altre evidenze presenti in letteratura [9-12].

Un recente studio, condotto su 199 coppie che si sono sottoposte a un trattamento di fecondazione assistita, ha dimostrato che nelle coppie in cui l'uomo era portatore del virus HPV la percentuale di aborto ha raggiunto il 66,7% dei casi rispetto al 15% nelle coppie sane.

Questa pubblicazione mette in evidenza come il DNA virale del *Papillomavirus* presente negli spermatozoi sia in grado di penetrare all'interno degli ovociti e di "contagiare" così l'embrione riducendone la capacità di sopravvivenza [13].

La materia è ancora oggetto di studio ed è difficile proporre linee di comportamento, anche se, soprattutto in coppie giovani, dovrebbe essere suggerita la ricerca dell'HPV nelle astenozoospermie da causa non nota, e in caso di positività potrebbe essere utile consigliare di rimandare la ricerca di figli di 6-12 mesi in attesa della negativizzazione per *clearance* naturale o terapia.

## Bibliografia

- [1] Foresta C, Garolla A, Zuccarello D, Pizzol D, Moretti A, Barzon L, Palù G. *Human papillomavirus found in sperm head of young adult males affects the progressive motility*. Fertil Steril 2010; 93: 802-6.
- [2] Foresta C, Pizzol D, Moretti A, Barzon L, Palù G, Garolla A. *Clinical and prognostic significance of human papillomavirus DNA in the sperm or exfoliated cells of infertile patients and subjects with risk factors*. Fertil Steril 2010; 94: 1723-7.
- [3] Giraldo PC, Eleutério J Jr, Cavalcante DI, Gonçalves AK, Romão JA, Eleutério RM. *The role of high-risk HPV-DNA testing in the male sexual partners of women with HPV-induced lesions*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008; 137: 88-91.

- [4] Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, Zimmermann E, Losquiavo KP. *Transplacental transmission of human Papillomavirus*. Virol J 2008; 5: 106.
- [5] Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, Zimmermann E, Losquiavo KP. *Perinatal transmission of human papillomavirus DNA*. Virol J 2009 Jun 21; 6: 83.
- [6] Castellsagué X, Drudis T, Cañadas MP, Goncé A, Ros R, Pérez JM, Quintana MJ, Muñoz J, Albero G, de Sanjosé S, Bosch FX. *Human Papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain*. BMC Infect Dis 2009 May 27; 9: 74.
- [7] Gomez LM, Ma Y, Ho C, McGrath CM, Nelson DB, Parry S. *Placental infection with human papillomavirus is associated with spontaneous preterm delivery*. Hum Reprod 2008; 23: 709-15.
- [8] Foresta C, Patassini C, Bertoldo A, Menegazzo M, Francavilla F, Barzon L, Ferlin A. *Mechanism of human Papillomavirus binding to human spermatozoa and fertilizing ability of infected spermatozoa*. PLoS One 2010 in press.
- [9] Rintala MA, Grénman SE, Pöllänen PP, Suominen JJ, Syrjänen SM. *Detection of high-risk HPV DNA in semen and its association with the quality of semen*. Int J STD AIDS 2004; 15: 740-3.
- [10] Lai YM, Lee JF, Huang HY, Soong YK, Yang FP, Pao CC. *The effect of human papillomavirus infection on sperm cell motility*. Fertil Steril 1997; 67: 1152-5.
- [11] Olatunbosun O, Deneer H, Pierson R. *Human papillomavirus DNA detection in sperm using polymerase chain reaction*. Obstet Gynecol 2001; 97: 357-60.
- [12] Spandorfer SD, Bongiovanni AM, Fasioulotis S, Rosenwaks Z, Ledger WJ, Witkin SS. *Prevalence of cervical human papillomavirus in women undergoing in vitro fertilization and association with outcome*. Fertil Steril 2006 Sep; 86(3): 765-7.
- [13] Perino A, Giovannelli L, Schillaci R, Ruvolo G, Fiorentino FP, Alimondi P, Cefalù E, Ammatuna P. *Human Papillomavirus infection in couples undergoing in vitro fertilization procedures: impact on reproductive outcomes*. Fertil Steril 2011 in press.



## 6. PREVENZIONE DELLE PATOLOGIE HPV-CORRELATE

Quando si parla di prevenzione vanno distinte due differenti forme: la prevenzione primaria, così chiamata perché viene ritenuta la più importante e che ha l'obiettivo di prevenire l'insorgere di infezioni e patologie; la prevenzione secondaria, invece, è quella che viene affidata a controlli, esami di routine, test che servono a effettuare una diagnosi precoce della malattia.

### 6.1. PREVENZIONE PRIMARIA DELLE PATOLOGIE HPV-CORRELATE

La ricerca scientifica dopo decenni di lavoro ha portato alla realizzazione di due vaccini contro il *Papillomavirus* altamente efficaci e con un ottimo profilo di tollerabilità.

Un vaccino bivalente efficace verso i tipi di *Papillomavirus* 16 e 18, indicato nella prevenzione di lesioni precancerose della cervice uterina e del cancro del collo dell'utero nelle donne dai 10 ai 25 anni [1].

Un vaccino quadrivalente, efficace verso i tipi di *Papillomavirus* 6, 11, 16 e 18, indicato per la prevenzione del cancro della cervice uterina, delle lesioni precancerose del collo dell'utero, della vulva e della vagina e anche dei condilomi (verruche genitali) in donne dai 9 ai 45 anni e nei maschi dai 9 ai 15 anni [2].

La Food & Drug Administration (FDA) nel 2009 ha approvato l'estensione delle indicazioni del vaccino quadrivalente per la prevenzione dei condilomi genitali nei maschi fino a 26 anni [3].

Oltre agli USA, altre 7 nazioni hanno approvato l'estensione delle indicazioni del vaccino quadrivalente nei maschi fino a 26 anni per la prevenzione dei condilomi genitali.

Il 22 dicembre 2010 l'FDA ha approvato l'estensione delle indicazioni del vaccino quadrivalente per la prevenzione del cancro anale e della neoplasia intraepiteliale anale (AIN) in maschi e femmine dai 9 ai 26 anni di età [4].

La decisione della European Medicines Agency (EMA) in merito all'estensione

delle indicazioni del vaccino quadrivalente per la prevenzione dei condilomi genitali in maschi dai 16 ai 26 anni e per la prevenzione del cancro anale e dell'AIN in maschi e femmine dai 9 ai 26 anni è attesa a breve.

I primi studi clinici sulla prevenzione delle patologie HPV-correlate, che hanno rappresentato la base delle attuali indicazioni dei vaccini HPV, sono stati condotti nella popolazione femminile.

Qui di seguito vengono riportati brevemente i risultati più rilevanti.

### **6.1.1 Prevenzione primaria delle patologie HPV nella donna**

#### **Prevenzione delle lesioni precancerose e cancro del collo dell'utero**

Entrambi i vaccini HPV sono risultati altamente efficaci nella prevenzione dei precursori del cancro del collo dell'utero, ovvero CIN2/3-AIS.

L'efficacia del vaccino quadrivalente verso CIN2/3-AIS è stata dimostrata nello studio FUTURE II e nell'analisi combinata dei dati provenienti da 4 studi clinici (fase II e III) dopo un follow-up medio di 3 anni. In queste due analisi, l'efficacia di prevenzione nella popolazione per protocollo è stata del 98% e del 99%, rispettivamente, nei confronti delle CIN2/3 da HPV 16 e 18 [5, 6]. I dati osservati a 3 anni sono stati confermati a 4 anni di follow-up nell'analisi combinata di tre studi clinici (fase II e III), con un'efficacia del 98,2% nei confronti di lesioni francamente precancerose (CIN2/3-AIS) correlate ai tipi di HPV 6, 11, 16 e 18 nella popolazione per protocollo [7]. L'efficacia del vaccino bivalente è stata dimostrata nello studio clinico PATRICIA di fase III con un follow-up a 3 anni. Nella popolazione per protocollo (ATP-E, According to Protocol for Efficacy) il vaccino bivalente ha mostrato un'efficacia del 92,9% (IC95% 79,9-98,3) [8].

#### **Prevenzione delle lesioni precancerose vulvari e vaginali**

Numerosi studi internazionali riportano negli ultimi 20 anni un aumento di incidenza di cancro vulvari in donne di età inferiore ai 50 anni [9], spesso correlati all'infezione da HPV. Per questa patologia non esiste, di fatto, alcun sistema di screening e di solito si assiste a una diagnosi differita. Di conseguenza, la paziente giunge frequentemente all'osservazione dello specialista a uno stato avanzato della malattia e si rendono necessari interventi mutilanti.

Dati di efficacia profilattica nei confronti di lesioni francamente precancerose vulvari e vaginali sono presenti in letteratura solo per il vaccino quadrivalente [2]. Nello studio FUTURE I, l'efficacia del vaccino quadrivalente sulle lesioni intraepiteliali vulvari o vaginali di grado elevato (VIN2-3, ValN2-3) correlate a HPV 6, 11, 16, 18 è stata del 100% nella popolazione per protocollo (cioè naive) dopo un follow-up di 3 anni [9]. Questo dato è stato confermato dalle analisi degli studi di fase II e III, con un follow-up fino a 4 anni [7, 11].

### Prevenzione dei condilomi genitali

Il vaccino quadrivalente negli studi clinici di fase III e nei protocolli combinati ha mostrato un'elevata efficacia nella prevenzione dei condilomi genitali, confermata al 99% di protezione nel follow-up fino a 4 anni [6, 10, 12].

### Prevenzione delle patologie HPV-correlate nelle donne fino a 45 anni

Il recente studio FUTURE III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo, ha coinvolto 3.817 donne con età compresa tra i 24 e i 45 anni, dimostrando un'efficacia del vaccino quadrivalente del 91% (IC95% 74-98) nei confronti delle infezioni persistenti e malattie genitali correlate (neoplasie intraepiteliali cervicali, vulvari o vaginali; adeno-carcinoma *in situ*; condilomi genitali) a HPV 6, 11, 16 e 18 nella popolazione per protocollo [13].

## 6.1.2 Prevenzione primaria delle patologie HPV nel maschio

La recente revisione dello IARC sul ruolo cancerogeno degli HPV nella specie umana riporta le associazioni anche per altri tumori anogenitali quali cancro del pene e dell'ano, e in altri siti anatomici quali orofaringe, cavità orale, laringe ed esofago [9].

Attualmente sono disponibili dati di efficacia del vaccino quadrivalente nella popolazione maschile per la prevenzione di lesioni genitali esterne e anali (**tabella 7**). Si tratta di uno studio condotto su giovani maschi di età compresa tra 16-26 anni (vaccino quadrivalente n=1.397, placebo n=1.408). Nell'analisi per-protocollo, l'efficacia profilattica nei confronti delle lesioni genitali esterne (condilomi genitali, neoplasie intraepiteliali e cancro perianale, perineale e del pene) da HPV 6, 11, 16, 18 è stata del 90,4% (IC95% 69-98) [14].

Sulla base di questi dati, a ottobre 2009 l'FDA ha approvato l'utilizzo del vaccino

quadrivalente nei maschi dai 9 ai 26 anni per la prevenzione dei condilomi genitali [3].

Inoltre, dati recentemente presentati all'ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) e alla 26<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference (Montréal 3-8 luglio 2010) hanno dimostrato un'elevata efficacia del vaccino quadrivalente, fino al 91,7%, nella prevenzione delle neoplasie intraepiteliali anali in una sottopopolazione di uomini omosessuali (soggetti ad alto rischio di cancro anale) [3, 15, 16].

**Tabella 7. Efficacia del vaccino quadrivalente su lesioni genitali esterne e AIN (per-protocol population)**

	Giuliano, 2011 [14]	Palefsky, 2010 [15]	Goldstone, 2010 [16]
Popolazione	Per-protocol (16-26 anni)	Per-protocol (16-26 anni)	Per-protocol (16-26 anni) <i>Post-hoc analysis</i>
Lesioni genitali esterne	90,4% (IC95% 69,2-98,1)		
AIN		77,5% (IC95% 39,6-93,3)	91,7% (IC95% 44,6-99,8)
Condilomi genitali	89,4% (IC95% 65,5-97,9)		

Modelli matematici mostrano che il beneficio di una campagna di immunizzazione nei maschi si rifletterebbe positivamente anche sulla riduzione del bacino totale di infetti e sulla conseguente riduzione del numero potenziale di contatti infettanti [17]. Tuttavia questi modelli suggeriscono anche quanto le stime siano dipendenti dalle caratteristiche dell'infezione nel maschio che, come abbiamo detto, sono ancora poco note.

Il valore della vaccinazione nel maschio sarebbe ancora più elevato se considerassimo anche la riduzione attesa del rischio del cancro anale (Ca) HPV-associato nelle popolazioni a più elevato rischio come gli omosessuali e i maschi con infezione da HIV. In queste due popolazioni l'incidenza del cancro anale è più elevata di quella del cancro cervicale nelle donne, e nei soli omosessuali HIV-positivi è doppia di quella misurata nei loro pari HIV-negativi [18].

Vaccinare i maschi omosessuali con il vaccino quadrivalente avrebbe una ricaduta positiva anche sull'incidenza dei condilomi acuminati, che rappresentano in questa popolazione un'importante causa di ricorso ad assistenza specialistica [19, 20].

### 6.1.3 Programmi vaccinali in Italia

Il Ministero della Salute ha avviato una campagna di vaccinazione gratuita per le ragazze nel dodicesimo anno di età per le quali il vaccino, bivalente o quadrivalente a seconda della scelta regionale, viene somministrato presso i centri vaccinali delle ASL. Alcune Regioni hanno esteso l'offerta gratuita della vaccinazione anche ad altre fasce di età.

Nella maggior parte delle Regioni italiane è inoltre attivo il "prezzo sociale", ovvero la possibilità, per le ragazze e le donne che non rientrano nell'offerta gratuita (dai 13 ai 26 anni e in alcune Regioni fino a 45 anni), di ottenere la vaccinazione a un prezzo notevolmente inferiore (60% in meno) rispetto al prezzo di vendita in farmacia. Anche la vaccinazione a prezzo sociale viene effettuata presso i centri vaccinali delle ASL (in Lombardia presso i centri vaccinali delle strutture ospedaliere).

È comunque sempre possibile acquistare il vaccino in farmacia dietro presentazione di ricetta medica.

## 6.2. PREVENZIONE SECONDARIA DELLE PATOLOGIE HPV-CORRELATE

In Italia la prevenzione secondaria nelle donne è strutturata in programmi di screening organizzati solo per cancro del collo dell'utero attraverso il Pap-test. Il Pap-test è l'esame che individua le lesioni in uno stadio iniziale prima che possano trasformarsi in tumore.

In Italia, per tutte le donne dai 25 ai 65 anni è previsto l'esame gratuito del Pap-test con cadenza triennale.

È unanimamente riconosciuto che lo screening per il tumore del collo dell'utero è in grado di ridurre la mortalità per questa neoplasia [21, 22].

Nella realtà italiana è evidente come nell'ultimo ventennio, anche in virtù della diffusione dello screening (organizzato e opportunistico), si sia assistito a una riduzione dell'incidenza e della mortalità per cervicocarcinoma [23].

Benché il livello di adesione nazionale al programma di screening non sia ancora molto elevato (intorno al 40%), l'andamento del trend storico contribuisce a evidenziare il significativo ruolo preventivo dello screening citologico.

Va peraltro aggiunto, come precedentemente accennato, come sia rilevante anche l'azione positiva dello screening individuale, cioè slegato dall'intervento organizzato. Al di là di tanti problemi sostanziali (incremento della spesa, selezione naturale delle donne a basso rischio, mancanza di controlli di qualità), è fuori di dubbio l'impatto di questa tipologia di prevenzione sul tasso cumulativo d'incidenza.

Nell'uomo non esistono programmi di screening organizzati.

## 6.3. ALTRE FORME DI PREVENZIONE

### 6.3.1 Uso del preservativo

L'efficacia dell'uso del preservativo è stata valutata in diversi studi di prevalenza; controllando i fattori confondenti, è stata osservata una significativa riduzione del rischio di infezione negli uomini che ne facevano un uso costante. Nello studio di Baldwin del 2004, l'uso costante nei tre mesi precedenti tale ricerca è risultato associato a un minor rischio di infezioni da tutti i tipi di HPV; in particolare l'uso del preservativo ha ridotto il rischio di infezioni da HPV a basso rischio oncogeno nel rapporto anale [24].

Uno studio prospettico condotto da Kjaer ha evidenziato che l'uso costante o occasionale del preservativo è associato significativamente a una riduzione del rischio di infezione da HPV [25]. Recentemente, in uno studio condotto su 463 uomini (con ricerca di 37 genotipi di HPV in 5 differenti siti anogenitali), è stata rilevata una prevalenza di HPV del 37,9% in soggetti che riferivano un uso continuo del preservativo e del 53,9% in quelli che non ne facevano uso ( $p=0,008$ ), dimostrando un'importante associazione tra l'uso continuo del preservativo e una più bassa prevalenza di HPV [26].

È stato anche analizzato l'effetto dell'uso del preservativo sulla positività per anticorpi sierici, seppur con risultati contrastanti. In uno studio del 1999 Strickler [27] ha evidenziato come il non utilizzo o l'utilizzo saltuario (nella metà delle volte) del preservativo sia associato a una maggiore positività per HPV 16. Di contro, uno studio condotto da Slavinsky nel 2001 non ha rilevato alcun effetto dell'uso del preservativo sulla sieropositività per HPV 6, 11 e 16 [28].

Vari studi evidenziano l'elevata contagiosità di HPV e suggeriscono come la sua trasmissibilità sia legata anche a modalità indirette quali probabilmente il contatto cute-cute, l'auto e l'etero inoculo anche mediante le mani, la biancheria intima od oggetti inanimati. Per queste ragioni, il preservativo non elimina totalmente, a differenza di quanto avviene per le altre MST, il rischio di acquisizione/trasmisione [29, 30]. Tuttavia l'uso adeguato e regolare del preservativo diminuisce grandemente il rischio di trasmissione di circa il 50% negli utilizzatori che lo usano almeno la metà delle volte [31]. L'uso del condom sembra influire positivamente anche sulla *clearance* dell'infezione e sulle displasie. Hogewoning ha mostrato che in donne con CIN l'uso del preservativo conduceva a una regressione delle lesioni nel 53% mentre queste si osservavano solo nel 35% di quelle che non lo usavano e in una *clearance* totale del virus nel 23% e nel 4% rispettivamente [32].

Tuttavia, come afferma Gavillon, la raccomandazione di un uso continuato del preservativo nelle coppie con diagnosi di displasia cervicale potrebbe influire sulla qualità dei rapporti sessuali, ribadire inutilmente la nozione di IST per l'HPV, senza soprattutto poter stabilire fino a quando tale uso va continuato [33]. Più adeguato è limitare il fumo nella donna con pregressa infezione cervicale, visto il ruolo riconosciuto che riveste nella persistenza dell'infezione [34]. Come abbiamo detto, l'uso del profilattico riduce in modo significativo, anche se non completamente, il rischio di infezione da HPV nel maschio. Sono inoltre considerati fattori di rischio per l'infezione da HPV il fumo di sigaretta e un elevato numero di partner [35].

### 6.3.2 La circoncisione

La circoncisione è stata dimostrata protettiva nei confronti di infezioni sessualmente trasmissibili poiché previene l'accumulo di secrezioni vaginali o semplicemente riduce la superficie di epitelio non cheratinizzato.

L'effetto della circoncisione sull'infezione da HPV è stato valutato in studi di prevalenza che, dopo aggiustamento dei confondenti, hanno evidenziato una riduzione significativa del rischio con un range variabile dal 20 al 48% [36, 37, 24]; anche uno studio prospettico ha evidenziato una riduzione significativa della persistenza dell'infezione da HPV [25].

Non tutti gli studi, nell'analizzare questo fattore, hanno preso in considerazione aspetti quali le abitudini sessuali e i fattori culturali.

L'importanza della circoncisione nella riduzione di circa tre volte del cancro del pene è suggerita da due studi caso-controllo [38, 39] e trova conferma di tipo ecologico nella bassa frequenza di cancro del pene nella popolazione israeliana [40].

## Bibliografia

- [1] RCP Cervarix EMA.
- [2] RCP Gardasil EMA.
- [3] MMWR 2010, *FDA Licensure of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV 4, Gardasil) for Use in Males and Guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*; 59(20): 630-2 accessed 9/13/2010 [http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5920a5.htm?s\\_cid=mm5920a5\\_e](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5920a5.htm?s_cid=mm5920a5_e)
- [4] FDA pressrelease 22/12/2010 <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm237941.htm>
- [5] Future II Study Group. *Quadrivalent vaccine against human Papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions*. N Engl J Med 2007; 356(19): 1915-27.
- [6] Ault KA et al. *Effect of prophylactic human Papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials*. Lancet 2007; 369(9576): 1861-8.
- [7] Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE et al. *A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human Papillomavirus (types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions*. Cancer Prev Res 2009; 2(10): 868-78.
- [8] Paavonen J et al. *Efficacy of human Papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women*. Lancet 2009; 374(15): 301-23.
- [9] IARC. *Monographs on the evaluation of carcinogenic Risks to humans HPV*. Monograph 90, 2007.

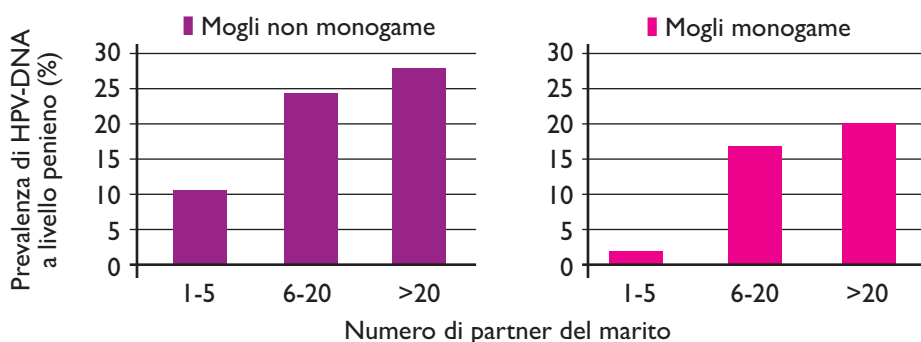
- [10] Garland SM et al. *Quadrivalent vaccine against human Papillomavirus to prevent anogenital diseases*. N Engl J Med 2007; 356(19): 1928-43.
- [11] Joura EA et al. *Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials*. Lancet 2007; 369(9574): 1693-702.
- [12] The Future III Study Group. *Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial*. BMJ 2010; 340: c3493.
- [13] Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P et al. *Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial*. Lancet 2009; 373(9679): 1949-57.
- [14] Giuliano A, *Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males*. N Engl J Med 2011; 364: 401-11.
- [15] Palefsky J. Abstract presentato al 26<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference. Montréal, Canada, July 3-8 2010.
- [16] Goldstone S. Abstract presentato al 26<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference. Montréal, Canada, July 3-8 2010.
- [17] Evans TG, Bonnez W, Rose RC et al. *A phase I study of a recombinant viruslike particle vaccine against human papilloma virus type 11 in healthy adult volunteers*. J Infect Dis 2001; 183: 1485-93.
- [18] Hughes JP, Garnett GP, Koutsky L. *The theoretical population-level impact of a prophylactic human papilloma virus vaccine*. Epidemiology 2002; 13: 631-9.
- [19] Kreuter A, Wieland U. *Human Papillomavirus-associated diseases in HIV infected men who have sex with men*. Curr Opin Infect Dis 2009; 22: 109-14.
- [20] Franceschi S, De Vuyst H. *Human papillomavirus vaccines and anal carcinoma*. Curr Opin HIV AIDS 2009; 4: 37-63.
- [21] Ronco G, Pilutti S, Patriarca S, Montanari G, Ghiringhello B, Volante R, Giordano L, Zanetti R, Mancini E, Segnan N; Turin Cervical Screening Working Group. *Impact of the introduction of organised screening for cervical cancer in Turin, Italy: cancer incidence by screening history 1992-98*. Br J Cancer 2005 Aug 8; 93(3): 376-8.
- [22] IARC. *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Vol. 90. *Human Papillomaviruses*. IARC, Lyon 2005.
- [23] *I trend dei tumori in Italia negli anni duemila*. Epidemiologia e Prevenzione 2009; Vol. 33(Suppl 2): 66-7.
- [24] Baldwin SB, Wallace DR, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Vaught LC, Giuliano AR. *Condom use and other factors affecting penile human papillomavirus detection in men attending a sexually transmitted disease clinic*. Sex Transm Dis 2004; 31: 601-7.
- [25] Kjaer SK, Munk C, Winther JF, Jorgensen HO, Meijer CJ, van den Brule AJ. *Acquisition and persistence of human papillomavirus infection in younger men: a prospective follow-up study among Danish soldiers*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14: 1528-33.

- [26] Nielson CM, Harris RB, Nyitray AG et al. *Consistent condom use is associated with lower prevalence of human Papillomavirus infection in men.* J Infect Dis 2010; 202(3): 445-51.
- [27] Strickler HD, Kirk GD, Figueroa JP et al. *HPV 16 antibody prevalence in Jamaica and the United States reflects differences in cervical cancer rates.* Int J Cancer 1999; 80: 339-44.
- [28] Slavinsky J III, Kissinger P, Burger L, Boley A, DiCarlo RP, Hagensee ME. *Seroepidemiology of low and high oncogenic risk types of human papillomavirus in a predominantly male cohort of STD clinic patients.* Int J STD AIDS 2001; 12: 516-23.
- [29] Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R et al. *Sexual behavior, condom use, and human papillomavirus: pooled analysis of the IARC human papillomavirus surveys.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15: 326-33.
- [30] Winer RL, Hughes JP, Feng Q et al. *Condom use and the risk of human Papillomavirus infection in young women.* N Engl J Med 2006; 354: 2645-54.
- [31] Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ et al. *Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human Papillomavirus: a randomized clinical trial.* Int J Cancer 2003; 107: 811-6.
- [32] Burchell AN, Tellier PP, Hanley J, Coutlée F, Franco EL. *Human Papillomavirus infections among couples in new sexual relationships.* Epidemiology 2010 January; 21(1): 31-7.
- [33] Gavillon N, Vervaet H, Derniaux E, Terrosi P, Graesslin O, Quereux C. *Papillomavirus (HPV): comment.* Gynecol Obstet Fertil 2010 Mar; 38(3): 199-204.
- [34] Palma S, Novelli F, Padua L et al. *Interaction between glutathione-S-transferase polymorphisms, smoking habit and HPV infection in cervical cancer risk.* J Cancer Res Clin Oncol 2010; 136: 1101-9.
- [35] Nielson CM, Harris RB, Dunne EF, Abrahamsen M, Papenfuss MR, Flores R, Markowitz LE, Giuliano AR. *Risk factors for anogenital human papillomavirus infection in men.* J Infect Dis 2007; 196: 1137-45.
- [36] Svare EI, Kjaer SK, Worm AM, Osterlind A, Meijer CJ, van den Brule AJ. *Risk factors for genital HPV-DNA in men resemble those found in women: a study of male attendees at a Danish STD clinic.* Sex Transm Infect 2002; 78: 215-8.
- [37] Lajous M, Mueller N, Cruz-Valdez A, Aguilar LV, Franceschi S, Hernandez- Avila M. *Determinants of prevalence, acquisition, and persistence of human papillomavirus in healthy Mexican military men.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14: 1710-6.
- [38] Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM, Hislop TG, Teh CZ, Ashley RL et al. *History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer.* J Natl Cancer Inst 1993; 85(1): 19-24.
- [39] Tseng HF, Morgenstern H, Mack T, Peters RK. *Risk factors for penile cancer: results of a population-based case-control study in Los Angeles County (United States).* Cancer Causes Control 2001; 12(3): 267-77.
- [40] Parkin DM. *The global health burden of infection-associated cancers in the year 2000.* Int J Cancer 2006; 118(12): 3030-44.

## 7. PREVENZIONE PRIMARIA: EFFETTI INDIRETTI DELLA VACCINAZIONE NEL PARTNER

Il carattere di MST dell'infezione da HPV implica che intervenire con un presidio di prevenzione su uno dei soggetti della coppia ha un impatto positivo nella riduzione di patologia nel partner: uomo o donna che sia. L'ovvietà di questa affermazione trae spunto da quanto già ampiamente discusso circa la trasmissibilità dell'infezione (vedi capitolo 3) e il suo stretto rapporto con il *behaviour* sessuale. Di fatto, la prevalenza dell'infezione peniena da HPV (come evidenziato nella [figura 11](#)) varia al variare del numero di partner del maschio e, a parità di quelli, in relazione al comportamento sessuale della donna [1].

Figura 11. Prevalenza dell'infezione peniena da HPV in base al numero di partner

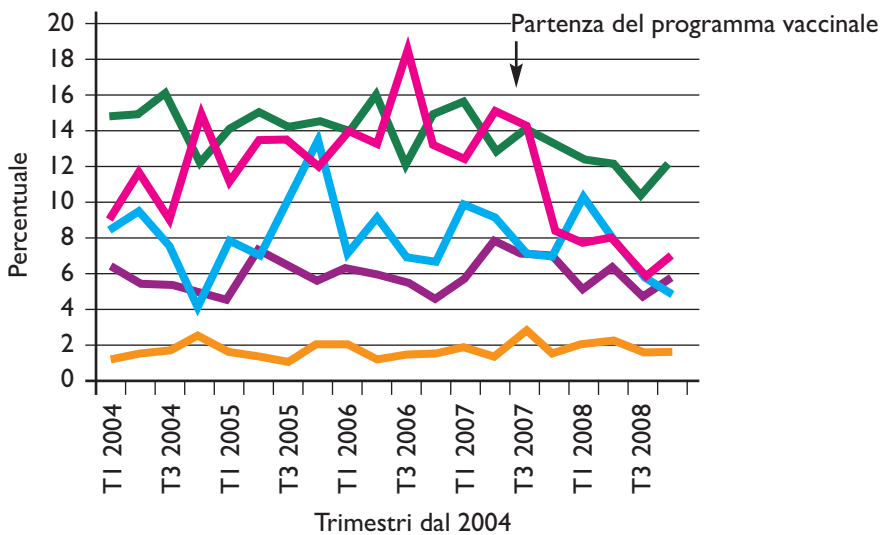


Tuttavia, la complessità dello scenario di prevenzione primaria del maschio nasce da alcune riflessioni generali: 1) scarsa conoscenza della storia naturale dell'infezione da HPV (non sovrapponibile a quella femminile); 2) conflittualità dei dati epidemiologici e di concordanza di coppia (a sua volta modulata dai singoli e differenti comportamenti sessuali e dalla metodologia di diagnosi adottata); 3) mancanza di un sistema di monitoraggio attendibile e validato (a breve e lungo termine). A fronte di queste criticità, tuttavia, vanno contrapposte altre rilevanti motivazioni che sostengono l'estensione della vaccinazione alla popolazione maschile come l'equità tra i sessi di fronte a una patologia di coppia e il controllo della patologia HPV-correlata nel maschio.

I dati che emergono dai trial internazionali su questa tematica, già affrontati nel capitolo 6, ci indicano: nell'analisi per-protocol una protezione nei confronti della condilomatosi maschile pari all'89,4% [2] e delle lesioni preneoplastiche anali del 77,5% [3]. D'altra parte, all'interno della dinamica di trasmissione di coppia, l'effetto positivo "indiretto" (*herd-immunity*) del vaccino è stato già verificato nello studio australiano di Fairley [4], in cui i maschi di donne immunizzate contraevano meno condilomatosi rispetto al dato storico.

In Australia, dal 2007, il vaccino quadrivalente viene somministrato alle ragazze in età scolare compresa tra i 12 e i 18 anni e alle donne con meno di 26 anni. Il tasso di copertura nella regione dove si è svolto lo studio è stato tra il 65% e il 75%. A distanza di un anno dalla partenza della vaccinazione di massa, confrontando la percentuale di diagnosi di condilomi genitali riscontrati prima e dopo l'introduzione della vaccinazione, si evidenzia una riduzione annua del 48% nelle diagnosi di condilomatosi nelle donne con un'età inferiore ai 28 anni, target della vaccinazione, ma non in quelle di età maggiore ai 28 anni (figura 12).

**Figura 12. Andamento delle diagnosi di condilomi genitali in Australia prima e dopo la partenza del programma vaccinale HPV**



■ Donne <28 ■ Donne ≥28 ■ MSM (Men having Sex with Men), uomini che, nell'ultimo anno, hanno avuto rapporti sessuali con uomini e non con donne ■ MSW (Men having Sex with Women), uomini che, nell'ultimo anno, hanno avuto rapporti con donne e non con uomini ■ HSV (Herpes Simplex Virus) herpes genitale primario.

La freccia si riferisce alla partenza del programma di vaccinazione gratuita contro il *Papillomavirus* umano.

Nello stesso periodo, si è osservata una diminuzione della condilomatosi nei maschi eterosessuali pari al 17%, ma non in quelli omosessuali, il che suggerisce un effetto di *herd-immunity*.

Infine, alcuni modelli matematici sottolineano che la vaccinazione maschile di massa [5, 6] acquisisce un favorevole rapporto costo-beneficio solo in presenza di uno scenario di scarsa/mediocre *compliance* di quella femminile, potendo contribuire al contenimento dell'infezione nella collettività. In questo senso rimarrà da verificare se, nel nostro Paese, si raggiungerà l'obiettivo del programma organizzato, cioè una copertura con tre dosi di vaccino pari al 95% entro 5 anni dall'avvio del programma di vaccinazione. Al momento, i dati disponibili sul territorio (aggiornati al 31 dicembre 2009), per le tre dosi, per la coorte del 1997, è pari al 53,1% [7].

L'estensione della prevenzione primaria alla popolazione maschile emerge da ragioni epidemiologiche e cliniche nonché da motivazioni di equità sociale.

## Bibliografia

- [1] Bosch FX, You-Lin Qiao, Castellsagué X. *The epidemiology of human papillomavirus infection and its association with cervical cancer*. International Journal of Gynecology and Obstetrics 2006; 94(Suppl 1): S8-S21.
- [2] Giuliano A, Palefsky J. Abstract presentato a IPC 2009 May 8-14 2009 e Eurogin February 17-20, 2010; J NEMJ 2010 in press.
- [3] Palefsky J, Giuliano A. Eurogin 2010, Monte Carlo, Monaco, February 2010.
- [4] Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS. *Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women*. Sex Transm Infect. 2009; 0: 1-4.
- [5] Chesson H. *Overview of cost-effectiveness of male HPV vaccination*. Centers for Disease Control and Prevention Advisory Committee on Immunization Practices, October 21, 2009.
- [6] Markowitz L, Centers for Disease Control and Prevention Advisory Committee on Immunization Practices, February 24, 2010.
- [7] Giambi C. *Ricognizione delle decisioni regionali in merito alla vaccinazione anti-HPV e primi dati di copertura vaccinale a fine anno 2009*. Istituto Superiore di Sanità 2010.



# QUESITI

## QUESITO 1

### QUAL È L'IMPATTO DELLE PATOLOGIE HPV-CORRELATE NEL MASCHIO?

(Coordinatore: Carla Zotti)

#### KEYPOINTS

1. La prevalenza di infezione da HPV nel maschio è molto variabile (7-45%) con una maggiore frequenza nei partner di donne affette (50-70%); HPV tipo 16 è presente nel 20-30% dei soggetti maschi positivi [ref. 33 capitolo 2 (2++)].
2. L'infezione non è acquisita in modo direttamente associato all'età come nelle donne. Infatti, la curva di prevalenza maschile si mostra percentualmente più elevata (tra il 50 e il 70%) e senza alcuna sostanziale tendenza al declino con l'età [ref. 52 capitolo 2 (2+)].
3. L'incidenza di nuove infezioni è stimata pari a circa 30/1.000 mesi-persona, con una clearance dell'infezione di 12 mesi nel 75% dei casi [ref. 58 capitolo 2 (2+)].
4. Sono patologie associate alla presenza di HPV la condilomatosi, il cancro del pene, dell'ano, della bocca e dell'orofaringe.
  - I condilomi sono causati nel 90% dei casi da HPV 6 e 11 [ref. 1 capitolo 4 (2-)]. In Italia, da una rilevazione effettuata presso 12 centri specializzati in IST a cui afferisce una popolazione ad alto rischio, i condilomi sono stati diagnosticati nel 33% dei casi e il 73% di questi è stato osservato in soggetti di sesso maschile. Una stima italiana del 2008 riporta nella popolazione femminile tra i 14 e i 64 anni, circa 120.000 casi di condilomi genitali l'anno (prevalenza 0,6%) [ref. 6 (3), 14 (2+) capitolo 4].
  - Il cancro del pene rappresenta una forma tumorale rara nei Paesi occiden-

- tali. In Europa si stimano ogni anno circa 1.000 casi di cancro del pene correlati a HPV. HPV-DNA è rinvenuto in circa il 40-50% di tutti i cancri del pene e gli studi sieroepidemiologici hanno confermato il ruolo prevalente di HPV 16 e 18 [ref. 22 (2-), 24 (2-), 25 (2-) capitolo 2].
- HPV è stato evidenziato nell'80% delle lesioni cancerose dell'ano e HPV 16 è risultato il tipo più frequente (87%). Negli USA, dal 1970 al 2000 l'incidenza di cancro dell'ano ha evidenziato un netto incremento. L'incidenza è particolarmente elevata nei maschi omosessuali e il rischio è ulteriormente aumentato in presenza di infezione da HIV. In Europa si stimano ogni anno circa 2.000 casi di cancro anale nella popolazione maschile [ref. 31 (2-), 32 (2-) capitolo 2].
  - La prevalenza complessiva di HPV-DNA nei cancri testa-collo è di circa il 26% e raggiunge un picco massimo del 36% nei cancri dell'orofaringe. HPV 16 resta il tipo prevalente (60-80%). Si è evidenziata inoltre un'associazione significativa tra HPV nella cavità orale e abitudini sessuali [ref. 43 capitolo 2 (2-)].
5. Studi preliminari, che necessitano di maggiori accertamenti, indicano come la presenza del *Papillomavirus* possa influire sulla funzionalità spermatica; inoltre, la presenza del virus potrebbe interferire con lo sviluppo dell'embrione nel modello animale [ref. 9 (3), 10 (3), 11 (2-), 12 (3) capitolo 5].
  6. Non esiste al momento nessun test di screening riconosciuto e validato a uso clinico per l'HPV nel maschio. C'è comunque un'omogeneità di orientamento che potrebbe essere sintetizzata nei seguenti punti. Se il soggetto è partner di soggetti HPV-positivi o con patologia HPV-correlata:
    - quando sono presenti manifestazioni cliniche HPV-correlate;
    - in soggetti MSM
 [ref. 11 (2+), 16 (2++), 17 (2-) capitolo 2].
  7. I campioni cellulari per il test HPV possono essere raccolti da sedi multiple (asta del pene, solco balano-prepuziale, glande, fossetta navicolare dell'uretra, scroto, regione pubica, regione perianale, anale, cavo orale, orofaringe e laringe), possibilmente in corrispondenza di lesioni sospette [ref. 24 (2-), 26 (2++) capitolo 2].

8. Nel maschio può essere utile l'esecuzione di un test che identifichi non solo gli HPV ad alto rischio, ma anche gli HPV a basso rischio, a rischio intermedio o non classificati, perché il test può dirimere la diagnosi differenziale tra lesione benigna o maligna HPV-associata o non HPV-associata [ref. 13 (2-), 14 (2+), 15 (2-) capitolo 2] (es. mollusco contagioso).
9. La terapia indicata nei confronti delle lesioni condilomatose è la seguente:
  - laserterapia;
  - diatermocoagulazione;
  - crioterapia (azoto liquido);
  - terapia medica [ref. 15 (3), 16 (3), 17 (3), 18 (2-) capitolo 4].
10. In relazione alla diagnosi di tumore HPV-correlato si suggeriscono i seguenti follow-up.
  - Le *lesioni benigne* andrebbero controllate clinicamente con eventuale ginecoscopia e/o anoscopia a seconda della sede ogni 4 mesi per il primo anno. La stessa tempistica di follow-up dovrebbe essere seguita per la ricerca molecolare dell'HPV.
  - Nei *soggetti a rischio* (soggetti con lesioni neoplastiche e con precedenti neoplasie HPV-associate) è utile il test HPV ogni 4-6 mesi.
  - Nei *soggetti a rischio* (soggetti immunodepressi, HIV-positivi, omosessuali) è utile il test HPV ogni 8-12 mesi.
  - Nei *soggetti asintomatici HPV-positivi* si suggerisce un follow-up laboratoristico a distanza di 8-12 mesi per valutare la persistenza o la *clearance* dell'infezione e l'eventuale comparsa di lesioni [ref. 47 (4), 48 (I secondo sistema di classificazione SIV) capitolo 4].

## QUESITO 2

### CHE RUOLO HA LA POSITIVITÀ DEL PARTNER NELLE PROBLEMATICHE RELATIVE ALLE PATOLOGIE HPV-CORRELATE?

(Coordinatore: Mauro Picardo)

#### KEYPOINTS

1. HPV è un virus ubiquitario e diffuso nell'ambiente, altamente contagioso e non necessita di un ospite per sopravvivere [ref. 1 capitolo 3 (2++)].
2. La trasmissibilità è legata fundamentalmente ai contatti sessuali; esistono peraltro anche modalità indirette di scarsa rilevanza (contatto cute-cute, etero inoculo anche mediante le mani, la biancheria intima od oggetti inanimati) [ref. 2 (2++), 3 (2+), 4 (2++) capitolo 3].
3. Un gran numero di partner maschili sono classificabili come “portatori sani” che, fungendo da “serbatoio” asintomatico, inconsapevolmente, sembra possono contribuire allo sviluppo di patologie HPV-correlate nella donna [ref. 6 capitolo 3 (2++)].
4. Il rischio di trasmissione da un partner all'altro varia anche in relazione alle diverse pratiche sessuali [ref. 7 (2-), 8 (2++), 9 (2+) capitolo 3].
5. Sono fattori di rischio la frequenza di partner sessuali, la situazione di immunocompromissione (anche determinata da HIV-positività) [ref. 4 (2++), 27 (2++), 28 (2-), 30 (2-), 32 (2++), 33 (2+), 35 (2+), 37 (2-) capitolo 3].
6. Ogni partner sessuale maschio di una donna affetta da condilomi dovrebbe essere esaminato allo scopo di evidenziare e all'occorrenza trattare eventuali lesioni esofitiche HPV-associate [ref. 20 capitolo 3 (4)].
7. È importante che i controlli vadano estesi oltre il periodo medio di incubazione (3 mesi) [ref. 20 capitolo 3 (4)].

8. L'utilizzo nella pratica clinica della ricerca HPV tramite PCR nel maschio asintomatico e con peniscopia negativa, anche se partner di donna con citologia positiva, non è attualmente raccomandato [ref. 20 capitolo 3 (4)].

## QUESITO 3

### QUALE PREVENZIONE DELLE PATOLOGIE HPV-CORRELATE PUÒ INFLUENZARE SIGNIFICATIVAMENTE LA DIMINUZIONE DELL'IMPATTO DI TALE PROBLEMATICHE NELLA POPOLAZIONE MASCHILE?

(Coordinatore: Carlo Foresta)

#### KEYPOINTS

1. La prevenzione primaria attraverso vaccinazione ha dimostrato elevata efficacia clinica nelle donne fino a 45 anni nella prevenzione delle lesioni precancerose del cancro del collo dell'utero, della vulva, della vagina e dei condilomi genitali [ref. 5 (I++), 6 (I++), 7 (I++), 8 (I++), 10 (I++), 11 (I++), 12 (I++), 13 (I+) capitolo 6].
2. Il vaccino quadrivalente, efficace verso i tipi di *Papillomavirus* 6, 11, 16 e 18, è indicato in Europa per la prevenzione del cancro della cervice uterina, delle lesioni precancerose del collo dell'utero, della vulva e della vagina e anche dei condilomi (verruche genitali) in donne dai 9 ai 45 anni e in uomini dai 9 ai 15 anni [RCP Gardasil®, ref. 2 capitolo 6 (\*)].
3. Risultati di studi clinici mostrano per il vaccino quadrivalente un'efficacia del 90,4% nella prevenzione delle lesioni genitali esterne (condilomi genitali, lesioni peniene, perianali e perineali) nei maschi dai 16 ai 26 anni [ref. 14 capitolo 6 (I++)].
4. Questi risultati sono alla base dell'approvazione da parte dell'FDA a ottobre 2009 dell'estensione delle indicazioni del vaccino quadrivalente anche nei maschi fino a 26 anni per la prevenzione dei condilomi genitali. Oltre agli USA, altre 7 nazioni hanno approvato l'estensione delle indicazioni del vaccino quadrivalente nei maschi fino a 26 anni per la prevenzione dei condilomi genitali [SmPC Gardasil® USA, ref. 3 capitolo 6 (\*)].

5. In una sottopopolazione di maschi omosessuali dai 16 ai 26 anni, il vaccino quadrivalente ha mostrato un'efficacia pari al 77,5% nel prevenire le lesioni precancerose anali e in una *post-hoc analysis* l'efficacia è stata pari al 91,7% [ref. 15 (\*), 16 (\*) capitolo 6].
6. Questi risultati sono alla base dell'approvazione da parte dell'FDA a dicembre 2010 dell'estensione delle indicazioni del vaccino quadrivalente per la prevenzione del cancro anale e delle lesioni intraepiteliali anali in maschi e femmine dai 9 ai 26 anni [ref. 4 capitolo 6 (\*)].
7. L'uso del preservativo riduce significativamente, anche se non completamente, il rischio d'infezione da HPV. Inoltre un uso corretto e costante del preservativo diminuisce il rischio di trasmissione di circa il 50%, e sembra influire positivamente sulla *clearance* dell'infezione [ref. 31 capitolo 6 (1+)].
8. L'uso del profilattico riduce in modo più significativo, anche se non completamente, il rischio di infezione da HPV nel maschio. Sono inoltre considerati fattori di rischio per l'infezione il fumo di sigaretta e un elevato numero di partner [ref. 35 capitolo 6 (2+)].
9. La circoncisione è stata dimostrata protettiva nei confronti di infezioni sessualmente trasmissibili poiché previene l'accumulo di secrezioni vaginali o semplicemente riduce la superficie di epitelio non cheratinizzato [ref. 36 (2-), 37 (2+), 38 (2+) capitolo 6].

(\*) Abstract o altra tipologia di pubblicazione, ma non paper pubblicati.

## QUESITO 4

### LA PREVENZIONE PRIMARIA DELLE PATOLOGIE HPV-CORRELATE NEL MASCHIO CHE IMPATTO PUÒ AVERE NELLA RIDUZIONE DELLE PATOLOGIE HPV-CORRELATE NEL PARTNER? (Coordinatore: Luciano Mariani)

#### KEYPOINTS

1. I dati al momento disponibili dai programmi di vaccinazione attuati nella popolazione femminile hanno dimostrato che la vaccinazione nelle donne ha comportato un effetto di protezione indotta negli uomini, cioè di parziale riduzione delle condilomatosi genitali anche nei maschi eterosessuali. Questo dato (emerso nell'esperienza australiana a seguito dei programmi di vaccinazione) suggerisce, quindi, la possibilità reale di un effetto di *herd-immunity* [ref. 4 capitolo 7 (2-)]. In altri termini, si assiste a un effetto protettivo indiretto nella popolazione non vaccinata per riduzione del bacino totale di infetti, con riduzione del numero potenziale di contatti infettanti.
2. Alla luce delle lacune di storia naturale dell'HPV nel maschio e della scarsità di elementi epidemiologici consolidati è impossibile dettagliare (al momento) l'impatto della prevenzione primaria sulla riduzione delle patologie HPV-correlate nel partner.
3. Trattandosi di una MST, intervenire in termini di prevenzione primaria su uno dei soggetti della coppia avrà, evidentemente, un impatto positivo nella riduzione di patologia nel partner.
4. Modelli matematici indicano che un favorevole rapporto costo-beneficio per la vaccinazione maschile si ha solo in presenza di bassa *compliance* della vaccinazione femminile [ref. 5 (\*), 6 (\*) capitolo 7].

5. Rilevanti motivazioni (come l'equità tra i sessi di fronte a una patologia di coppia e il controllo della patologia HPV-correlata) sostengono l'estensione dell'indicazione del vaccino HPV alla popolazione maschile.

(\*) Abstract o altra tipologia di pubblicazione, ma non paper pubblicati.



# RACCOMANDAZIONI

## Si raccomanda a maggioranza

- Per motivi di prevenzione ed equità sociale si raccomanda la vaccinazione del maschio 12enne (contrario dr. Ferro).
- Gli aspetti di politica sanitaria e sostenibilità economica non competono questo tavolo tecnico e saranno affrontati in altre sedi e da altri soggetti.

## Si raccomanda all'unanimità

- Si ritiene opportuno che le Regioni attivino un programma di vaccinazione HPV in regime di co-payment anche per i maschi, così come avviene già con il sesso femminile.
- Particolare attenzione alla vaccinazione nei soggetti immunodepressi, in particolare nei soggetti trapiantati.
- Maggior sensibilizzazione per adeguate coperture vaccinali alle coorti femminili al fine di ridurre la morbilità nel maschio.
- L'attuazione di una campagna di sensibilizzazione generale non solo sui condilomi ma su tutte le patologie HPV-correlate attraverso tutti i canali istituzionali.
- Un approfondimento della ricerca finalizzata al problema della fertilità.
- Promozione di studi di prevalenza in popolazione maschile non selezionata e finalizzata con standardizzazione del campione biologico da analizzare e dei test da utilizzare per la ricerca dell'HPV.
- Si raccomanda una diffusione del documento finale alle società scientifiche possibilmente sotto forma di pubblicazione su riviste specializzate.



# APPENDICE. REVISIONE E GRADING REFERENZE

## QUESITO 1

N. referenza/ capitolo	Referenza	Disegno	Obiettivi/risultati	Grading evidenza scientifica
1/2	Nyitray AG, Smith D, Villa L et al. <i>Prevalence of and risk factors for anal human Papillomavirus infection in men who have sex with women: a cross-national study.</i> J Infect Dis 2010; 201(10):1498-508.	Cross-sectional (n= 1.010) in MSW(men who have sex with women) HIV- negativi in Brasile.	Valutare la prevalenza di infezione HPV nel canale anale e i relativi fattori di rischio. Prevalenza= 12% (7% con genotipi oncogeni). Fattori di rischio associati alla presenza di HPV (qualsiasi genotipo): durata della relazione con il <i>primary partner</i> (OR=3,35; IC95% 1,37-8,21), aver avuto rapporti orali o anali con uomini (OR non significativo in tutte le classi analizzate) e l'aver avuto più di 10 partner donne (OR=3,35; IC95% 1,37-8,21). Fattori di rischio associati alla presenza di HPV (qualsiasi genotipo oncogeno): durata della relazione con il "primary" partner (OR=2,45; IC95% 1,14-5,27), aver avuto rapporti orali o anali con uomini (OR decreascenti al crescere della durata).	2+
1/3/2	Damay A, Fabre J, Costes V, Didelot JM, Didelot MN, Boulle N, Segondy M. <i>Human Papillomavirus (HPV) prevalence and type distribution, and HPV-associated cytological abnormalities in anal specimens from men infected with HIV who have sex with men.</i> J Med Virol 2010; 82: 592-6.	Cross-sectional in omosessuali con HIV (n=67).	Prevalenza dell'infezione HPV nel tratto anale, dei genotipi HPV e delle anomalie citologiche. Associazione dei vari tipi di HPV con presenza di lesioni, anomalie citologiche e parametri immunovirologici (CD4, HIV-RNA).	2-

N. referenza/ capitolo	Referenza	Disegno	Obiettivi/risultati	Grading evidenza scientifico
I4/2	Trottier H, Burchell AN. <i>Epidemiology of mucosal human papillomavirus infection and associated diseases</i> . Public Health Genomics 2009;12: 291-307.	Revisione sistematica.	Epidemiologia HPV. Associazione dei vari tipi di HPV con diversi tumori.	<b>2+</b>
I5/2	Tanzi E, Amendola A, Bianchi S, Fasolo MM, Beretta R, Pariani E, Zappa A, Frati E, Orlando G. <i>Human papillomavirus genotypes and phylogenetic analysis of HPV-16 variants in HIV-1 infected subjects in Italy</i> . Vaccine 2009; 27(Suppl 1):A17-23.	Cross-sectional in HIV (n=518).	Frequenza dei vari tipi di HPV e associazioni con le alterazioni. Elevata eterogeneità dei tipi HPV con elevata prevalenza di infezioni HPV sia tra uomini (HR: 69%; LR: 31%) che donne (HR: 65%; LR: 35%).	<b>2-</b>
I6/2	Palefsky JM. <i>Human papillomavirus-related disease in men: not just a women's issue</i> . J Adolesc Health 2010; 46(Suppl 4): S12-9.	Revisione sistematica (alcuni RCT, ma la maggior parte degli studi citati non sono RCT).	HPV associato con Ca anale, del pene e Ca orale; condilomi acuminati e papillomatosi respiratorie. Dati di efficacia del vaccino quadrivalente nei maschi.	<b>2++</b>
I7/2	Giraldo PC, Eleutério J Jr, Cavalcante DI, Gonçalves AK, Romão JA, Eleutério RM. <i>The role of high-risk HPV-DNA testing in the male sexual partners of women with HPV-induced lesions</i> . Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008; 137: 88-91.	Cross-sectional (n=54) in partner di donne con infezione da HPV di basso grado (lesione intraepiteliale squamosa).	Trovare un metodo non invasivo per identificare lesioni precoci in popolazione a rischio. Biopsia per ricerca HPV aumenta specificità se effettuata in soggetti con peniscopia alterata. Circoncisione fattore protettivo (OR=0,10).	<b>2-</b>
2/2/2	Foresta C, Ferlin A, Bertoldo A, Patassini C, Zuccarello D, Garolla A. <i>Human Papillomavirus in the sperm cryobank: an emerging problem?</i> Int J Androl 2010 May 31.	Cross-sectional sullo sperma di soggetti: -con tumore al testicolo prima della chemioterapia/radioterapia (n=110); -uomini sani di coppie infertili.	Valutare la presenza di HPV nello sperma crioconservato di uomini con tumore al testicolo e di uomini di coppie infertili. HPV presente nel 6,1% (4 soggetti con HPV HR, 1 HPV MR e 1 LR) e nel 3,3% dei soggetti con tumore vs controlli (p=0,71). I soggetti con tumore avevano una più alta % di sperma infetto che non i controlli (23,3% vs 9,8%, p<0,05).	<b>2-</b>

N. referenza/ capitolo	Referenza	Disegno	Obiettivi/risultati	Grading evidenza scientifico
2/42	Giovannelli L, Migliore MC, Capra G, Caleca MP, Bellavia C, Perino A, Viviano E, Matranga D, Ammatuna P. <i>Penile, urethral, and seminal sampling for diagnosis of human papillomavirus infection in men.</i> J Clin Microbiol 2007; 45: 248-51.	Short communication, Cross-sectional in partner di un solo centro (n=50; età 23-58 anni).	Trovare sede migliore per diagnosi (pene, uretra, seme). Da sedi multiple aumenta probabilità di trovare positività: campione da pene+uretra individua tutti gli HPV-positivi.	2-
2/52	Shigehara K, Sasagawa T, Kawaguchi S, Kobori Y, Nakashima T, Shimamura M, Taya T, Furubayashi K, Namiki M. <i>Prevalence of human papillomavirus infection in the urinary tract of men with urethritis.</i> Int J Urol 2010; 17: 563-9.	Cross-sectional in uomini giapponesi con uretrite (n=142; età: 19-62 anni).	Prevalenza dell'infezione HPV nel tratto urinario e genitale (urine, uretra, pene). Il tratto urinario è una comune sede di infezione tanto quanto il pene.	2-
2/62	Smith JS, Backes DM, Hudgens MG, Bailey RC, Veronesi G, Bogaarts M, Agot K, Ndinya-Achola JO, Macean I, Akingu W, Meijer CJ, Moses S, Snijders PJ. <i>Prevalence and risk factors of human papillomavirus infection by penile site in uncircumcised Kenyan men.</i> Int J Cancer 2010; 126: 572-7.	Cross-sectional in soggetti randomizzati a RCT per circoncisione in HIV e che hanno partecipato a studio HPV (n=2.705).	Prevalenza HPV: 51,1% in glande/solco coronale vs 19,1% nell'asta. High Risk HPV: 31,2% in glande vs 12,3% nell'asta. HPV 16 il più comune. 29,2% degli uomini con più di un genotipo.	2++
3/12	Ogilvie GS, Taylor DL, Achen M, Cook D, Kraiden M. <i>Self-collection of genital human papillomavirus specimens in heterosexual men.</i> Sex Transm Infect 2009; 85: 221-5.	Cross-sectional su maschi university-affiliated nelle Hawaii con campioni multipli prelevati in doppio (medico e self-collected) nell'area genitale (glande/pene/scroto/prepuzio) (n=22).	Valutare la concordanza medico/self-collection sui campioni raccolti nelle diverse sedi. HPV presente in simili proporzioni nei campioni raccolti dal medico e in quelli self-collected (41% vs 43%). HPV più frequente nel pene, seguito dallo scroto, glande, prepuzio. La concordanza variava tra le sedi: range da 67% per il pene (k=0,34) a 95% (k=0,89) per prepuzio.	2-

N. referenza/ capitolo	Referenza	Disegno	Obiettivi/risultati	Grading evidenza scientifica
32/2	Barzon L, Militello V, Pagni S et al. <i>Distribution of human Papillomavirus types in the anogenital tract of females and males.</i> J Med Virol 2010; 82: 1424-30.	Cross-sectional su 3.410 donne e 1.033 maschi che si sono offerti spontaneamente per uno screening HPV.	Valutare la frequenza dei genotipi HPV nell'area genitale. Prevalenza di HPV intorno al 40% sia nei maschi che nelle femmine con simili distribuzioni dei genotipi. HPV 6 il più frequente (13%), seguito da HPV 16 (7%).	2-
33/2	Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. <i>Prevalence of HPV infection among men: a systematic review of the literature.</i> J Infect Dis 2006; 194(8): 1044-57.	Revisione sistematica di lavori pubblicati dal 1990 al 2006 su soggetti maschi adulti (40 pubblicazioni – quasi tutti studi cross-sectional) di cui 27 con risultati per campioni in sedi anatomiche multiple; 10 con singolo campione in singola sede anatomica; 3 con valutazione della sede anatomica ottimale.	Valutare la prevalenza di HPV in diversi sedi anatomiche. La prevalenza di HPV nei maschi variava da 1,3% a 72,9% negli studi su sedi anatomiche multiple (in 15 studi la prevalenza >20%). Il tasso di sieropositività dipende dal tipo di popolazione, dal genotipo HPV e dai metodi utilizzati per la ricerca. Pochi studi sulla storia naturale e nessuno studio sulla trasmissione nei maschi.	2++
43/2	Baldwin SB, Wallace DR, Papenfuss MR et al. <i>Human papillomavirus infection in men attending a sexually transmitted disease clinic.</i> J Infect Dis 2003; 187: 1064-70.	Cross-sectional condotto su uomini (90% eterosessuali) con etnie differenti nel Sud-Ovest USA (n=443).	Valutare la prevalenza di HPV e distribuzione dei genotipi in diversi sedi anatomiche. Prevalenza complessiva=28,2% Prevalenza genotipi oncogeni=12% (con HPV 16 più frequente=2,3%) Prevalenza genotipi non-oncogeni=14,8% (con HPV 6 più frequente=3,8%) La prevalenza variava significativamente in relazione a etnia e livello di istruzione e non era associata all'età.	2-

N. referenza/ capitolo	Referenza	Disegno	Obiettivi/risultati	Grading evidenza scientifico
52/2	Giuliano AR, Lazzano E, Villa LL, Flores R, Salmeron J, Lee JH, Papanfuss MR, Abrahamson M, Jolles E, Nielson CM, Baggio ML, Silva R, Quiteri M. <i>The human Papillomavirus Infection in Men (HIM) study: HPV prevalence and type-distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the US.</i> Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17(8): 2036-43.	Cross-sectional condotto su uomini > 18 anni di 3 Paesi (Brasile, Messico, Florida) differenti per i quali è stato utilizzato un unico metodo di ricerca di HPV (n=1.160).	Valutare la prevalenza di HPV e distribuzione dei genotipi in diversi sedi anatomiche e valutare se la presenza di HPV differisce in relazione all'età e al paese. Prevalenza complessiva=65,2% Prevalenza genotipi oncogeni= 12% (con HPV 16 più frequente=6,5%) Prevalenza genotipi non-oncogeni=38,5% (con HPV 6 più frequente=6,6%) La prevalenza era diversa tra i 3 Paesi esaminati (overall prevalence: p=0,03 più elevata in Brasile; prevalenza genotipi oncogeni: p=0,002, più elevata in Brasile) ma non era associata all'età (p=0,1).	2+
58/2	Partridge JM, Hughes JP, Feng Q et al. <i>Genital human papillomavirus infection in men: incidence and risk factors in a cohort of university students.</i> J Infect Dis 2007; 196: 1128-36.	Studio longitudinale di coorte su 240 maschi eterosessuali (età 18-20 anni) studenti americani.	Valutare i tassi di acquisizione di infezioni HPV (qualsiasi tipo), HPV ad alto rischio e i fattori predittivi di nuove infezioni HPV. Dopo 24 mesi di follow-up, l'incidenza cumulativa per qualsiasi tipo HPV era del 62,4% (IC95% 52,6-72,2%). Il tasso di acquisizione non era differente tra le diversi sedi genitali (glande, pene, scroto). I fattori predittivi sono risultati essere: un nuovo partner nei primi 0-4 mesi (HR=2,0, IC95% 1,3-3,0), 5-8 mesi (HR=1,8, IC95% 1,2-2,7) e il fumo (HR=1,6, IC95% 1,1-2,4).	2+
1/4	Giuliano AR, Nielson CM, Flores R, Dunne EF, Abrahamson M, Papanfuss MR et al. <i>The optimal anatomic sites for sampling heterosexual men for human papillomavirus (HPV) detection: the HPV detection in men study.</i> J Infect Dis 2007; 196(8): 1146-52.	Cross-sectional condotto su uomini eterosessuali 18-40 anni sui quali è stato quantificato l'HPV-DNA in campioni prelevati da uretra, pene, scroto, ano, sperma e urine (n=463).	Valutare la sede anatomica ottimale per la ricerca di HPV. Prevalenza complessiva=65,4% Prevalenza di HPV nel penile shaft=49,9%, glans penis/coronal sulcus=35,8%, scroto=34,2%, uretra=10,1% e sperma=5,3%.	2-

N. referenza/ capitolo	Referenza	Disegno	Obiettivi/risultati	Grading evidenza scientifico
6/4	Suligoi B, Salfa MC, Mariani L. <i>Epidemiologia e management dei pazienti con condilomi genitali in Italia</i> . Igiene e Sanità Pubblica 2010 in press.	Revisione sistematica.	Conoscere la diffusione e l'impatto dei condilomi acuminati anogenitali in Italia. HPV è altamente diffusa tra i giovani sotto i 25 anni e in incremento di segnalazioni dopo il 2004. La condilomatosi determina un forte impatto psicosociale e relazionale anche alla luce dell'elevata frequenza di recidiva dopo trattamento.	<b>3</b>
14/4	Vittori G, Matteoli A, Boselli F, Naldi L, Emberti Gialloreti L. <i>A new approach to estimate genital warts incidence and prevalence in the Italian general female population</i> . It J Gynaecol Obstet 2008; 20(1): 33-42.	Studio retrospettivo, nazionale, multicentrico, osservazionale su 98.605 donne con un'età tra i 14-64 anni visitate nel 2005 da 114 ginecologi.	Stimare l'incidenza e la prevalenza dei condilomi genitali nella popolazione femminile italiana (età 14-64 anni). Incidenza nuove diagnosi: 0,43 %. Ricorrenti a breve termine: 0,11 %. Ricorrenti a lungo termine: 0,06%. Prevalenza: 0,6%.	<b>2+</b>
15/4	Yasar S, Mansur AT, Serdar ZA, Goktay F, Aslan C. <i>Treatment of focal epithelial hyperplasia with topical imiquimod: report of three cases</i> . Pediatr Dermatol 2009; 26: 465-8.	Case report (n=3). Bambine 5, 7, 13 anni.	Descrivere trattamento di verruca delle mucose causata da HPV con imiquimod per 4 mesi.	<b>3</b>
16/4	Ferizi M, Gercari A, Pajaziti L, Blyta Y, Kocinaj A, Dobruna S. <i>Condyloma acuminata in child end laser therapy: a case report</i> . Cases J 2009; 2: 123.	Case report (n=1). Bambina 13 mesi.	Descrivere comparsa di condiloma acuminato in bambina di 13 mesi (a evidenza del fatto che non è trasmesso solo sessualmente). Suggestire il trattamento con laser.	<b>3</b>
17/4	Taliaferro SJ, Cohen GF. <i>Bowen's disease of the penis treated with topical imiquimod 5% cream</i> . J Drugs Dermatol 2008; 7: 483-5.	Case report (n=1). Uomo afro-americano HIV-positivo.	Descrivere trattamento di Bowen's disease in uomo HIV con sarcoma di Kaposi. Dopo trattamento con imiquimod risoluzione istologica.	<b>3</b>

N. referenza/ capitolo	Referenza	Disegno	Obiettivi/risultati	Grading evidenza scientifica
18/4	Zarcone R, Bellini P, Carfora E, Monarca M, Vicinanza G, Cardone A. <i>Therapeutic protocol of vulvar and cervical HPV-infection</i> . Clin Exp Obstet Gynecol 1997; 24: 93-4.	Studio longitudinale (n=70; età: 16-52 anni) in donne con condilomatosi della cervice.	Descrivere risposta al trattamento con interferone. Interferone più diatermocoagulazione utile nel trattamento dei condilomi acuminati.	2-
47/4	Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener HG, Herbert A, Daniel J, von Karsa L. <i>European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening</i> . 2 <sup>nd</sup> ed. IARC 2008.	Linee guida europee per lo screening del cancro della cervice.	Fornire linee guida agli operatori sanitari sulle strategie per la prevenzione del cancro della cervice. La linea guida non contiene una lista di raccomandazioni formalmente classificate sebbene le descrizioni siano molto dettagliate e complete.	4
48/4	Barzon L, Giorgi C, Buonaguro FM, Palù G: <i>the Italian Society for Virology. Guidelines of the Italian society for virology on HPV testing and vaccination for cervical cancer prevention</i> . Infect Agent Cancer 2008; 3: 14.	Linee guida della Società Italiana di Virologia per la ricerca sui test e la vaccinazione HPV per la prevenzione del cancro della cervice.	Fornire linee guida agli operatori sanitari sulle strategie per la prevenzione del cancro della cervice. La linea guida fornisce un numero elevato di raccomandazioni classificate secondo un criterio leggermente differente da quello adottato nel presente documento. Si recepiscono pertanto le raccomandazioni (con i corrispondenti grading dell'evidenza e della raccomandazione formulati in base al sistema di classificazione adottato dalla SIV (Società Italiana di Virologia) descritte nel suddetto documento.	<b>Grading evidenze scientifiche citate= generalmente I o II. Forza raccomandazione = A o B (2 massimi livelli).</b>
9/5	Rintala MA, Grénman SE, Pöläinen PP, Suominen JJ, Syrjänen SM. <i>Detection of high-risk HPV-DNA in semen and its association with the quality of semen</i> . Int J STD AIDS 2004; 15: 740-3.	Studio cross-sectional su 65 volontari uomini (età 20-43 anni) in Finlandia.	Valutare l'influenza dell'HPV-DNA ad alto rischio sulla qualità dello sperma (intesa come volume, concentrazione, numero e motilità degli spermatozoi). 10 (15%) soggetti con HPV-DNA HR e 55 con HPV-DNA non HR. Nessuna differenza statisticamente significativa sui parametri considerati per definire la qualità dello sperma. Il pH era significativamente più basso nei soggetti con HPV-DNA HR (p=0,041).	3

N. referenza/ capitolo	Referenza	Disegno	Obiettivi/risultati	Grading evidenza scientifica
I0/5	Lai YM, Lee JF, Huang HY, Soong YK, Yang FP, Pao CC. <i>The effect of human papillomavirus infection on sperm cell motility</i> . Fertil Steril 1997; 67: 1152-5.	Studio cross-sectional su 24 soggetti (scelti in modo random) afferenti un ambulatorio di fertilità in Cina.	Valutare la frequenza di HPV nello sperma e valutare gli infetti indotti dalla presenza di HPV sulla "qualità" dello sperma. HPV 16, 18 sono stati trovati in 6 (25%) e 11 (46%) campioni. L'astenozoospermia era significativamente più elevata nei soggetti con HPV rispetto a quelli senza (75% vs 8%). Nessun'altra differenza statisticamente significativa da segnalare sui parametri esaminati.	<b>3</b>
I1/5	Olatunbosun O, Deneer H, Pierson R. <i>Human papillomavirus DNA detection in sperm using polymerase chain reaction</i> . Obstet Gynecol 2001; 97: 357-60.	Studio cross-sectional su 85 uomini volontari (età 19-43 anni).	Valutare se il lavaggio dello sperma rimuove HPV-DNA. 27 (32%) soggetti avevano HPV nei campioni di sperma; HPV-DNA era presente in 24/45 (53%) dei soggetti con passate o presenti infezioni HPV vs 8% nei soggetti senza infezioni HPV ( $p < 0,001$ ). Il lavaggio dello sperma ha ridotto la quantità di HPV-DNA sotto il livello di <i>detectability</i> solo in 2 casi.	<b>2-</b>
I2/5	Spandorfer SD, Bongiovanni AM, Fasioulotis S, Rosenwaks Z, Ledger WJ, Witkin SS. <i>Prevalence of cervical human papillomavirus in women undergoing in vitro fertilization and association with outcome</i> . Fertil Steril 2006 Sep; 86(3): 765-7.	Brief report, cross-sectional su 106 donne che si sono sottoposte a IVF-ET (New York).	Valutare la prevalenza di HPV a livello della cervice. 17 (16%) donne positive per HPV di cui 9 (8,5%) HR, 2 (1,9%) LR e 6 sia HR che LR. Le donne con infertilità tubarica non erano più frequentemente HPV di quelle senza infertilità tubarica. Le donne con HPV avevano più difficoltà ad avere una gravidanza (23,5% vs 57%). Nessuna differenza in relazione ai tassi di aborto fra donne HPV-positive vs HPV-negative.	<b>3</b>

## QUESITO 2

N. referenza/ capitolo	Referenza	Disegno	Obiettivi/risultati	Grading evidenza scientifica
1/3	Koutsky L, Galloway DA, Holmes KK. <i>Epidemiology of genital human papillomavirus infection</i> . <i>Epidemiol Rev</i> 1988; 10: 122-63.	Review.	Epidemiologia dell'HPV dalla biologia al test per evidenziare l'infezione, all'incidenza e prevalenza, alla trasmissione, ai fattori di rischio, all'associazione con neoplasie, alla storia naturale.	2++
2/3	Gavillon N, Vervaeet H, Dermiaux E, Terrosi P, Graesslin O, Quereux C. <i>How did I contract human Papillomavirus (HPV)?</i> <i>Gynecol Obstet Fertil</i> 2010 Mar; 38(3): 199-204.	Review.	Revisione sistematica di lavori relativi alle modalità di trasmissione del virus HPV. 75% delle donne in contatto con HPV almeno una volta nella vita. HPV è solitamente trasmesso attraverso un contatto diretto pelle-pelle, ma più spesso durante un contatto genitale "penetrativo"; più raramente durante altri tipi di contatti genitali. Altre vie di trasmissione sono suggerite dal fatto che le donne vergini (<2% di casi) e bambini possono presentare l'infezione. La presenza di HPV è stata accertata anche su oggetti o tessuti. Condom non sembra essere efficace, ma sembra aumentare la clearance dell'infezione.	2++
3/3	Winer RL, Lee SK, Hughes JP et al. <i>Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students</i> . <i>Am J Epidemiol</i> 2003; 157: 218-26.	Studio di coorte. 603 femmine studenti all'Università dello Stato di Washington seguite ogni 4 mesi tra il 1990 e il 2000 (età 18-20 anni).	Stimare l'incidenza cumulativa dell'infezione da HPV e studiare fattori di rischio associate. A 24 mesi incidenza cumulativa era 32,3% (IC95% 28,0-37,1). L'incidenza calcolata da nuovo partner era uguale per vergini e non vergini. Fattori associati erano: fumo, uso di contraccettivi orali, nuovo partner. Uso di condom non era protettivo. Infezione nelle vergini rara, ma ogni tipo di contatto sessuale era associato a rischio aumentato.	2+

N. referenza/ capitolo	Referenza	Disegno	Obiettivi/resultati	Grading evidenza scientifico
4/3	Partridge JM, Hughes JR, Feng Q et al. <i>Genital human papillomavirus infection in men: incidence and risk factors in a cohort of university students.</i> J Infect Dis 2007; 196: 1128-36.	Studio prospettico (follow-up di 3 anni ogni 4 mesi) in studenti maschi Università di Washington (n=240) 18-20 anni. Diario bisettimanale sulle abitudini sessuali. Campioni da 3 siti genitali.	Determinare tasso di acquisizione di infezione da HPV e fattori di rischio associati. A 2 anni incidenza di nuove infezioni di HPV era 62,4%. Fattori di rischio associati: nuovi partner nei 4 mesi precedenti (HR 2) e anamnesi positiva per fumo (HR 1,6). Infezione da HPV è più frequente negli uomini che nelle donne.	2++
6/3	Goedert JJ, Cote TR, Virgo P et al. <i>Spectrum of AIDS-associated malignant disorders.</i> Lancet 1998; 89: 201-11.	Coorte: registro AIDS USA e Puerto Rico (n=98.336) matched con registro dei tumori population based (n=1.125.098).	Prevalenza e incidenza di alcuni tipi di Ca confrontate tra persone con AIDS e popolazione. Incidenza in persone con AIDS aumentata di 310 volte per sarcoma di Kaposi, 13 volte per linfoma non Hodgkin e fino a 9 volte per altri tipi di Ca.	2++
7/3	Benevolo M, Mottolese M, Marandino F et al. <i>HPV prevalence among healthy Italian male sexual partners of women with cervical HPV-infection.</i> J Med Virol 2008; 80: 1275-81.	Cross-sectional in 77 donne con infezione da HPV accertata o presunta (solo 59 confermata istologia, le altre presunta per neoplasia) e nei partner (test con brushing zona peniena).	Stimare la prevalenza dell'infezione HPV pene in partner di donne con infezione nota da HPV e concordanza di coppia. Positività per HPV in 35% dei maschi e 64% delle femmine. Nelle 55 coppie analizzate simultaneamente 25 coppie concordano (k=0,25) e dei 14 concordanti per positività, 6 hanno lo stesso genotipo. Concludono per trasmissione tra partner.	2-

N. referenza/ capitolo	Referenza	Disegno	Obiettivi/risultati	Grading evidenza scientifico
8/3	Bosch FX, Castellsagué X, Munoz N et al. <i>Male sexual and human papillomavirus DNA: key risk factors for cervical cancers in Spain</i> . J Natl Cancer Inst 1996;88: 1060-7.	Due studi caso-controllo sulla neoplasia cervicale in Spagna (n=633). Di 354 partner campioni citologici da uretra distale e pene.	Stimare la relazione tra il comportamento sessuale nei partner maschili, l'HPV-DNA e il Ca cervicale. Presenza di HPV-DNA nei partner maschili: OR=4,9 (1,9-12,6); HPV Type 16: OR=9 (1,1-77,5); n. di partner extraconiugali del marito >2: OR=11 (3-40); n. prostitute marito >10: OR=8 (2,9-22,2); positività per anticorpi <i>C. trachomatis</i> : OR=2,6 (1,4-4,6); età primo rapporto marito <15 aa vs >21 OR=3,2 (1,7-5,9). Studio supporta ruolo del partner maschile come vettore di HPV-correlato a Ca cervicale.	2++
9/3	Kjaer SK, Chackerian B, van den Brule AJ et al. <i>High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow up study of virgins starting sexual activity (intercourse)</i> . Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001; 10: 101-6.	Campione di donne vergini (100) o con un solo partner (n=105) al basale di uno studio di coorte ongoing in Danimarca su 11.000 donne selezionate random dalla popolazione e che hanno la seconda determinazione dopo 2 anni.	Studiare il ruolo dell'attività sessuale nella trasmissione dell'HPV genitale; studiare i determinanti per la sierconversione per HPV 16 e la correlazione tra quest'ultima e HPV-DNA e la citologia cervicale. Tutte le vergini che rimangono tali: nei 2 anni non presentano infezione da HPV né sierconversione; vergini che nei 2 anni hanno iniziato attività sessuale 35% era positivo per HPV al secondo esame; le donne monogame avevano al basale o al follow-up 7,7% di positività; tra le donne che hanno cambiato partner nei 2 anni 34,6% era positivo al secondo esame. Sierconversione per HPV 16 solo dopo HPV acquisizione. Nessuna lesione cervicale nelle donne con sierconversione.	2+
2/13	CDC. <i>Sexually transmitted diseases treatment guidelines</i> . MMWR 2006; vol. 55; RR-11: 1-94.	Linee guida	-	4

N. referenza/ capitolo	Referenza	Disegno	Obiettivi/risultati	Grading evidenza scientifica
27/3	Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. <i>Prevalence of HPV infection among men: a systematic review of the literature.</i> J Infect Dis 2006; 194(8): 1044-57.	Review (40 lavori).	Riportare la prevalenza dell'HPV in uomini. Prevalenza da 1,3% a 72,9% variabile in funzione di campionamento, siti anatomici, metodi. Migliori siti anatomici per campionamento erano glande, corona, prepuzio e asta. Fattori di rischio per infezione: abitudini sessuali, abitudine al fumo e all'alcol.	2++
28/3	Penn I. <i>Cancer in the immunosuppressed organ recipient.</i> Transplant Proc 1991; 23: 1771-2.	Studio retrospettivo longitudinale del Cincinnati Transplant Tumor Registry (CTTR) con 4.812 tumori e un corrispettivo di 4.515 trapianti d'organo.	Valutare l'incidenza di diversi tipi di tumore fra i quali quello dell'ano. È stato osservato un'incidenza di tumori della vulva e dell'ano di 100 volte superiore nei pazienti che avevano effettuato il trapianto del rene vs controlli.	2-
30/3	Serraino D, Dal Maso L, La Vecchia C, Franceschi S. <i>Invasive cervical cancer as an AIDS-defining illness in Europe.</i> AIDS 2002; 16: 781-6.	Cross-sectional che utilizza i dati di un registro di AIDS in Europa dal 1993 al 1999 (età 20-49 anni).	Stimare la prevalenza e le variabili associate a Ca invasivo della cervice in donne con AIDS. Associazione di Ca della cervice con età, Paese e uso di droghe.	2-
32/3	Palefsky JM, Holly EA. <i>Chapter 6: Immunosuppression and Co-infection with HIV.</i> Journal of the National Cancer Institute Monographs. N. 31, Oxford University Press 2003.	Review.	Stato dell'arte su relazione HPV-HIV. Relazione tra bassi CD4 e aumentata prevalenza di infezione da HPV anale e cervicale. Soggetti con HIV hanno rischio aumentato di Ca anogenitale. La prevalenza di HPV 16 aumenta con un basso livello di CD4, ma correlazione meno forte degli altri genotipi.	2++

N. referenza/ capitolo	Referenza	Disegno	Obiettivi/risultati	Grading evidenza scientifico
33/3	<p>Auvert B, Lissouba P, Cutler E, Zarca K, Puren A, Tajiard D. <i>Association of oncogenic and nononcogenic human papillomavirus with HIV incidence.</i> J Acquir Immune Defic Syndr 2010 Jan 1; 53(1): 111-6.</p>	<p>Prospettico di coorte in 1.683 soggetti negativi per HIV sottoposti a tampone uretrale prima della circoncisione in Sud Africa.</p>	<p>Esplorare l'associazione tra HPV oncogeni e non oncogeni con HIV. A 21 mesi l'incidenza di HIV aumentata con positività per HPV ad alto rischio (Adjusted incidence rate ratio: 3,76) e con il numero di HPV genotipi ad alto rischio.</p>	2+
35/3	<p>Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ et al. <i>Virologic, immunologic, and clinical parameters in the incidence and progression of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual men.</i> J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology 1998; 17: 314-9.</p>	<p>Studio di coorte in 346 HIV-positivi e 362 HIV-negativi seguiti per 2 anni.</p>	<p>Descrivere l'incidenza e la progressione di cellule squamose atipiche e lesioni squamose intraepiteliali anali in uomini omosessuali HIV-positivi e HIV-negativi in 2 anni di follow-up e descrivere i fattori di rischio. L'incidenza di lesioni intraepiteliali squamose ad alto grado era del 20% negli HIV-positivi e dell'8% negli HIV-negativi. RR aumentava in soggetti con CD4&lt;200. Infezioni con più HPV aumentavano il rischio.</p>	2+
37/3	<p>van der Snoek EM, Niesters HG, van Doormum GJ, Mulder PG, Osterhaus AD, van der Meijden WI. <i>Acquisition and clearance of perianal human papillomavirus infection in relation to HIV-positivity in men who have sex with men in the Netherlands.</i> Acta Derm Venereol 2005; 85: 437-43.</p>	<p>Coorte (volontaria): Men who have sex with men in 258 test per HPV-DNA (zona perianale). Follow-up ogni 6 mesi per 3 anni.</p>	<p>Stimare la prevalenza dell'infezione da HPV in relazione a infezione da HIV. HPV più frequente in HIV-positivi (n=17) vs HIV-negativi (n=196). Persistenza dell'HPV 31 più frequente in HIV-positivi e incidenza dell'HPV 16 più alta in HIV-positivi. HPV ad alto rischio più frequenti in HIV-positivi.</p>	2-

## QUESITO 3

N. referenza/ capitolo	Referenza	Disegno	Obiettivi/risultati	Grading evidenza scientifica
2/6	RCP Gardasil EMA.	-	-	* Non pubblicazione scientifica.
3/6	MMWR2010. FDA Licensure of quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV 4, Gardasil) for use in males and guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); 59(20): 630-2, accessed 9/13/2010 <a href="http://www.cdc.gov/mmwr/previ ew/mmwrhtml/mm5920a5.htm?s_cid=mm5920a5_e">http://www.cdc.gov/mmwr/previ ew/mmwrhtml/mm5920a5.htm?s_cid=mm5920a5_e</a>	Linee guida da Advisory Committee on Immunization Practices.	Sono riportati i risultati degli studi di efficacia, immunogenicità e safety del vaccino quadrivalente nei maschi.	* Weekly report del CDC. Non pubblicazione scientifica.
4/6	FDA pressrelease 22/12/2010 <a href="http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncemnts/lucm237941.htm">http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncemnts/lucm237941.htm</a>	-	-	* Non pubblicazione scientifica.
5/6	Future II Study Group. <i>Quadrivalent vaccine against human Papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions.</i> N Engl J Med 2007; 356(19): 1915-27.	RCT doppio cieco controllato con placebo in 12.167 donne (anni 15-26) in 90 centri.	Valutare l'efficacia del vaccino quadrivalente somministrato in 3 dosi per HPV 6, 11, 16, 18 su end point composito: neoplasia intraepiteliale cervicale (grado 2, 3), adenocarcinoma <i>in situ</i> , Ca cervicale, con positività per HPV 16 e HPV 18. Efficacia del vaccino a 3 anni 98% (86%-100%) nella popolazione suscettibile PP e 44% (26%-58%) nella popolazione ITT (che includeva tutte le donne indipendentemente dallo stato basale relativo a HPV e neoplasia cervicale).	I++

\* La classificazione del livello di evidenza scientifica non è stato effettuata in quanto il sistema utilizzato può essere applicato solo a documenti scientifici pubblicati.

N. referenza/ capitolo	Referenza	Disegno	Obiettivi/risultati	Grading evidenza scientifico
6/6	Ault KA et al. <i>Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials.</i> Lancet 2007; 369(9576): 1861-8.	Analisi combinata di 4 RCT. 20.583 donne (anni 16-26).	Valutare l'efficacia del vaccino quadrivalente somministrato in 3 dosi per HPV 6, 11, 16, 18 (n=9,087) o HPV 16 (n= 1.204) su end point primario: CIN2 o CIN3 o adenocarcinoma <i>in situ</i> correlato a infezione da HPV 16, 18. Efficacia del vaccino a 3 anni 99% (93%-100%) nella popolazione suscettibile PP e 44% (31%-55%) nella popolazione ITT (che includeva tutte le donne indipendentemente dallo stato basale relativo a HPV e neoplasia cervicale).	I++
7/6	Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE et al. <i>A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human Papillomavirus (types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions.</i> Cancer Prev Res 2009; 2(10): 868-78.	Analisi combinata di 3 RCT controllati con placebo (uno di fase II e due di fase III): update a 42 mesi dopo la prima dose. 18.174 donne (età 16-26).	Valutare l'efficacia del vaccino quadrivalente somministrato in 3 dosi per HPV 6, 11, 16, 18 su end point composito: CIN2 o CIN3 o neoplasia vaginale o vulvare intraepiteliale o adenocarcinoma <i>in situ</i> correlato a infezione da HPV 16, 18. Valutare l'efficacia in funzione di età, n. partner sessuali, Pap-test, fumo, contraccettivi orali. Efficacia del vaccino a 3 anni su CIN2 o CIN3 98,2% (93,3%-99,8%) nella popolazione suscettibile PP e 51,5% (40,6%-60,6%) nella popolazione ITT (che includeva tutte le donne indipendentemente dallo stato basale relativo a HPV e neoplasia cervicale). Efficacia del vaccino su neoplasia vaginale o vulvare 100% (82,6%-100%) nella popolazione suscettibile PP e 79% (56,4%-91,0%) nella popolazione ITT. Efficacia più bassa in donne più vecchie, con più partner, con Pap-test alterato.	I++

N. referenza/ capitolo	Referenza	Disegno	Obiettivi/risultati	Grading evidenza scientific
8/6	Paavonen J et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. <i>Lancet</i> 2009; 374(15): 301-23.	RCT doppio cieco. In 18.644 donne (età 15-25 anni). 135 centri in 14 Paesi.	Valutare l'efficacia del vaccino HPV 16, 18 AS04 adiuvanted somministrato in 3 dosi per HPV 6, 11, 16, 18 su end point: CIN2+ correlata a infezione da HPV 16, 18. Efficacia del vaccino a 34,9 mesi dopo la terza dose 92,9% (79,9%-98,3%) nella popolazione suscettibile e 30,4% (16,4%-42,1%) nella popolazione indipendentemente da HPV-DNA e indipendentemente dallo stato basale relativo a HPV e neoplasia cervicale.	I++
10/6	Garland SM et al. Quadrivalent vaccine against human Papillomavirus to prevent anogenital diseases. <i>N Engl J Med</i> 2007; 356(19): 1928-43.	RCT doppio cieco controllato con placebo. In 5.455 donne (anni 16-24) in 62 centri in 16 Paesi.	Valutare l'efficacia del vaccino quadrivalente somministrato in 3 dosi per HPV 6, 11, 16, 18 su end point composti coprimari: incidenza di lesioni genitali, neoplasia intraepitelliale cervicale, vulvare o vaginale, adenocarcinoma <i>in situ</i> , Ca cervicale, con positività per HPV 6, 11, 16 o 18. Efficacia del vaccino a 3 anni 100% per qualsiasi end point coprimario. La vaccinazione riduce le lesioni vulvari, vaginali, perianali, indipendentemente dal tipo HPV del 34% (15%-49%) e le lesioni cervicali del 20% (8%-31%).	I++
11/6	Joura EA et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. <i>Lancet</i> 2007; 369 (9574): 1693-702.	Analisi combinata di 3 RCT controllati con placebo: 18.174 donne (età 16-26). 157 centri in 24 Paesi.	Valutare l'efficacia del vaccino quadrivalente somministrato in 3 dosi per HPV 6, 11, 16, 18 su end point composto: neoplasia intraepitelliale vulvare ad alto grado o neoplasia vaginale intraepitelliale correlata a infezione da HPV 16, 18. Efficacia del vaccino a 3 anni 100% (72%-100%) nella popolazione di donne naive per HPV 16 e HPV 18 e 71% (37%-88%) nella popolazione ITT (che includeva tutte le donne indipendentemente dallo stato basale relativo a HPV).	I++

N. referenza/ capitolo	Referenza	Disegno	Obiettivi/risultati	Grading evidenza scientifico
I2/6	The Future I/II Study Group. <i>Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial.</i> BMJ 2010; 340: c3493.	Analisi combinata di due RCT in doppio cieco controllati con placebo. In 17.622 donne (anni 16-26) in 24 Paesi.	Valutare l'efficacia del vaccino quadrivalente somministrato in 3 dosi per HPV 6, 11, 16, 18 su end point: neoplasia intraepiteliale vaginale (grado I), cervicale, vulvare e condiloma. Efficacia del vaccino a 4 anni: 96% (91%-98%) per neoplasia intraepiteliale cervicale e 100% per neoplasia vulvare e vaginale e 99% per il condiloma correlato a tipi HPV del vaccino nella popolazione suscettibile PP e 30%, 75% e 48% rispettivamente per neoplasia cervicale, vulvare e vaginale nella popolazione naive indipendentemente dal tipo HPV.	I++
I3/6	Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P et al. <i>Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial.</i> Lancet 2009; 373(9679): 1949-57.	RCT doppio cieco controllato con placebo. In 3.819 donne (anni 24-45) in 38 centri, senza storia di condilomi genitali o malattia cervicale.	Valutare l'efficacia del vaccino quadrivalente somministrato in 3 dosi per HPV 6, 11, 16, 18 su end point composti coprimari: incidenza di infezioni di almeno 6 mesi di durata, incidenza di lesioni genitali, neoplasia intraepiteliale cervicale, vulvare o vaginale, adenocarcinoma <i>in situ</i> , Ca cervicale e condilomi, con positività per HPV 6, 11, 16 o 18. Efficacia del vaccino 90,5% (73,7%-97,5%) per primo end point coprimario (malattia o infezione correlato a HPV 6, 11, 16, 18) in PP population e 83,1 (50,6%-95,8%) per secondo end point coprimario (malattia o infezione correlato a HPV 16, 18). Nella popolazione ITT (indipendentemente da infezione e malattia presenti al basale) 30,9% (11,1%-46,5%) per primo end point coprimario e 22,6 (-2,9%-41,9%) per secondo end point coprimario.	I+

N. referenza/ capitolo	Referenza	Disegno	Obiettivi/risultati	Grading evidenza scientifico
I4/6	Giuliano A. Palefsky J et al. <i>Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males.</i> N Engl J Med 2011; 364: 401-11.	RCT doppio cieco controllato con placebo. 4.065 uomini (16-26 anni).	Valutare l'efficacia del vaccino quadrivalente somministrato in 3 dosi per HPV 6, 11, 16, 18 su end point: lesioni genitali esterne, con positività per HPV 6, 11, 16 o 18. In PP population (sieronegativi al basale e alla fine delle dosi) efficacia 90,4% (69,2-98,1%). Efficacia per condiloma 89,4% (65,5-97,9%); efficacia per neoplasia peniena, perianale, perineale intraepiteliale 100% (<0-100%).	I++
I5/6	Palefsky J. Abstract presentato al 26th International Papillomavirus Conference. Montréal, Canada, July 3-8, 2010.	RCT controllato con placebo. 598 men who have sex with men (16-26 anni).	Valutare l'efficacia del vaccino quadrivalente somministrato in 3 dosi per HPV 6, 11, 16, 18 su end point: neoplasia intraepiteliale anale e Ca anale, correlato con HPV 6, 11, 16 o 18. In PP population (sieronegativi al basale e alla fine delle dosi) efficacia 77,5% (39,6-93,3%). In ITT population efficacia del 50,3% (25,7-67,2%).	*Abstract
I6/6	Goldstone. Abstract presentato al 26 <sup>th</sup> International Papillomavirus Conference. Montréal, Canada, July 3-8, 2010.	RCT controllato con placebo. 598 men who have sex with men (16-26 anni).	Valutare l'efficacia del vaccino quadrivalente somministrato in 3 dosi per HPV 6, 11, 16, 18 su end point: neoplasia intraepiteliale anale e Ca anale, correlato con HPV 6, 11, 16 o 18. Rispetto a ref. I4/6 attribuzione diversa dei casi di positività per HPV. Efficacia 91,1% (64,2-99,0%).	*Abstract
I7/6	Evans TG, Bonnez W, Rose RC et al. <i>A phase I study of a recombinant viruslike particle vaccine against human papilloma virus type 11 in healthy adult volunteers.</i> J Infect Dis 2001; 183: 1485-93.	Studio dose-finding di un vaccino per HPV (genotipo 11), di fase I su 65 volontari (età 19-45 anni) senza evidenze di precedenti infezioni HPV 11.	Valutare la safety e l'immunogenicità del vaccino HPV 11 I VLP. Il vaccino era ben tollerato e induceva elevati livelli di anticorpi leganti e neutralizzanti.	2+

\* La classificazione del livello di evidenza scientifica non è stato effettuata in quanto il sistema utilizzato può essere applicato solo a documenti scientifici pubblicati.

N. referenza/ capitolo	Referenza	Disegno	Obiettivi/risultati	Grading evidenza scientifico
31/6	Hogewoning CJ, Bleeker MC van den Brule AJ <i>et al.</i> <i>Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial.</i> Int J Cancer 2003; 107: 811-6.	RCT in donne con lesioni precancerose: n=148 random a condom/no condom. (Non stratificazione per: CIN grade o HPV basale). Analisi ITT su 125. No sample size pre.	Effetto del condom su regressione CIN verificata con colposcopia (non biopsia): a 2 anni 53% condom vs 35% no condom. Effetto del condom su clearance HPV: a 2 anni 23% condom vs 4% no condom.	1+
35/6	Nielsen CM, Harris RB, Dunne EF, Abrahamson M, Papenfuss MR, Flores R, Markowitz LE, Giuliano AR. <i>Risk factors for anogenital human papillomavirus infection in men.</i> J Infect Dis 2007; 196: 1137-45.	Cross sectional in uomini senza malattie sessuali asintomatici (n=463).	Descrivere prevalenza di HPV (esaminati regione anogenitale e seme). Descrivere associazione con fattori di rischio; per HPV oncogeni associazione con numero di partner femminili (per >21: OR=7,4) e condom use (negli ultimi 3 mesi almeno il 50% delle volte: OR=0,5).	2+
36/6	Svare EI, Kjaer SK, Worm AM, Osterlind A, Meijer CJ, van den Brule AJ. <i>Risk factors for genital HPV-DNA in men resemble those found in women: a study of male attendees at a Danish STD clinic.</i> Sex Transm Infect 2002; 78: 215-8.	Cross-sectional. 216 uomini reclutati in clinica per malattie sessualmente trasmesse.	Valutare i fattori di rischio per l'infezione da HPV in uomini, confrontando i fattori di rischio per genotipi oncogenici e non. HPV-DNA in 45% degli uomini; HPV16 genotipo più frequente (15%). Fattori di rischio più importanti: n. di partner sessuali nella vita (OR=4,3), età giovane e circoncisione. Per genotipi oncogeni: n. di partner sessuali nella vita e giovane età; per genotipi non oncogeni: n. di partner sessuali nell'ultimo anno, anamnesi positiva per condilomi genitali e giovane età.	2-

N. referenza/ capitolo	Referenza	Disegno	Obiettivi/risultati	Grading evidenza scientific
37/6	Lajous M, Mueller N, Cruz-Valdez A, Aguilar LV, Franceschi S, Hernandez-Avila M. <i>Determinants of prevalence, acquisition, and persistence of human papillomavirus in healthy Mexican military men.</i> Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14: 1710-6.	Cross-sectional su 1.030 militari sani in Messico (età 16-40 anni). Prospettico su un sotto campione di 336 soggetti.	Determinare i predittori di infezione da HPV al basale e a un anno di follow-up nei negativi al basale; determinare i predittori dell'infezione persistente dopo un anno nei soggetti positivi al basale. Prevalenza di HPV al basale 44,6%, dopo un anno <i>clearance</i> del 54%. Al basale associazione tra HPV e numero di partner prima dei 20 anni, storia di malattia sessualmente trasmessa, presenza di condilomi. Rapporti anali con uomini associati con rischio di sviluppare HPV-positività (OR=5,2), mentre OR per infezione persistente 0,10 per soggetti circoncisi.	2+
38/6	Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM, Hislop TG, Teh CZ, Ashley RL et al. <i>History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer.</i> J Natl Cancer Inst 1993; 85(1): 19-24.	Studio caso-controllo population based: 110 uomini con Ca del pene, appaiati per età e data diagnosi con 355 controlli dalla popolazione.	Esaminare il ruolo dei fattori di rischio sul Ca pene, mediante intervista, campione di sangue e analisi del tessuto tumorale per HPV. Fattori di rischio associati a Ca pene: mancata circoncisione OR=3,2; fumo OR=2,8; storia di condilomi genitali: 5,9 dei 67 tumori testati per HPV, 49% positivi, 70% dei quali tipo 16.	2+

## QUESITO 4

N. referenza/ capitolo	Referenza	Disegno	Obiettivi/risultati	Grading evidenza scientifica
4/7	Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS. <i>Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women.</i> Sex Transm Infect 2009; 0: 1-4.	Studio retrospettivo sui soggetti che si sono presentati al Sexual Health Centre di Melbourne tra il 2004 e il 2008 (n=36.055).	Valutare l'impatto del programma di vaccinazione australiano per HPV sulla riduzione delle lesioni genitali. Dopo il 2007 (anno in cui è stato raggiunto un tasso di copertura del 65-70% delle donne 18-26 anni e del 69-75% delle ragazze tra i 12-17 anni), la frequenza delle lesioni genitali è diminuita significativamente rispetto al periodo 2004-2007 (-25% nelle donne <28 anni (p<0,001); 5% negli uomini eterosessuali (p=0,03)).	2-
5/7	Chesson H. <i>Overview of cost-effectiveness of male HPV vaccination.</i> Centers for Disease Control and Prevention Advisory Committee on Immunization Practices. October 21, 2009.	Diapositive (no pubblicazione scientifica) di una panoramica dei costi-benefici del vaccino quadrivalente e bivalente per HPV.	La prevenzione delle lesioni cervicali è il più importante beneficio della vaccinazione HPV; poiché i rapporti costo-beneficio del vaccino quadrivalente e bivalente sono simili allora, meglio il vaccino quadrivalente che protegge anche per HPV 6 e 11.	*
6/7	Markowitz L. <i>Centers for Disease Control and Prevention Advisory Committee on Immunization Practices.</i> February 24, 2010.	Verbale di un meeting dell'Advisory Board Committee on Immunization Practices (ACIP) tenutosi ad Atlanta (Georgia, USA) il 24-25 febbraio 2010 (no pubblicazione scientifica).	Relazioni: 1) sull'efficacia e costi-benefici del vaccino quadrivalente in donne dai 24 ai 45 anni; 2) sull'efficacia del vaccino quadrivalente in uomini nella riduzione del cancro dell'ano; 3) prospettive future.	*

\* La classificazione del livello di evidenza scientifica non è stata effettuata in quanto il sistema utilizzato può essere applicato solo a documenti scientifici pubblicati.









