



# ToscanaMedica

MENSILE DI INFORMAZIONE E DIBATTITO PER I MEDICI TOSCANI  
A CURA DELL'ORDINE DEI MEDICI E DEGLI ODONTOIATRI DI FIRENZE



## Novità per il non Small Cell Lung Cancer

G. Amunni, A. Chella, G. Fontanini,  
F. Lanini, F. Lena, E. Mini, M. Mugnai

## Hospitalist: l'anello mancante nell'ospedale per intensità di cura?

V. Verdiani, M. Affinati

## Adozione di algoritmo prescrittivo per RM ginocchio nei casi di gonalgia dell'adulto

Consiglio Sanitario Regionale

## Appropriatezza di richiesta di certificazione medico-sportiva per la partecipazione ai corsi di AFA

Consiglio Sanitario Regionale

# N° 5 MAGGIO 2015

ISABELLE FINI STORCHI

# L'HPV: un'epidemia tumorale anche nel distretto ORL?

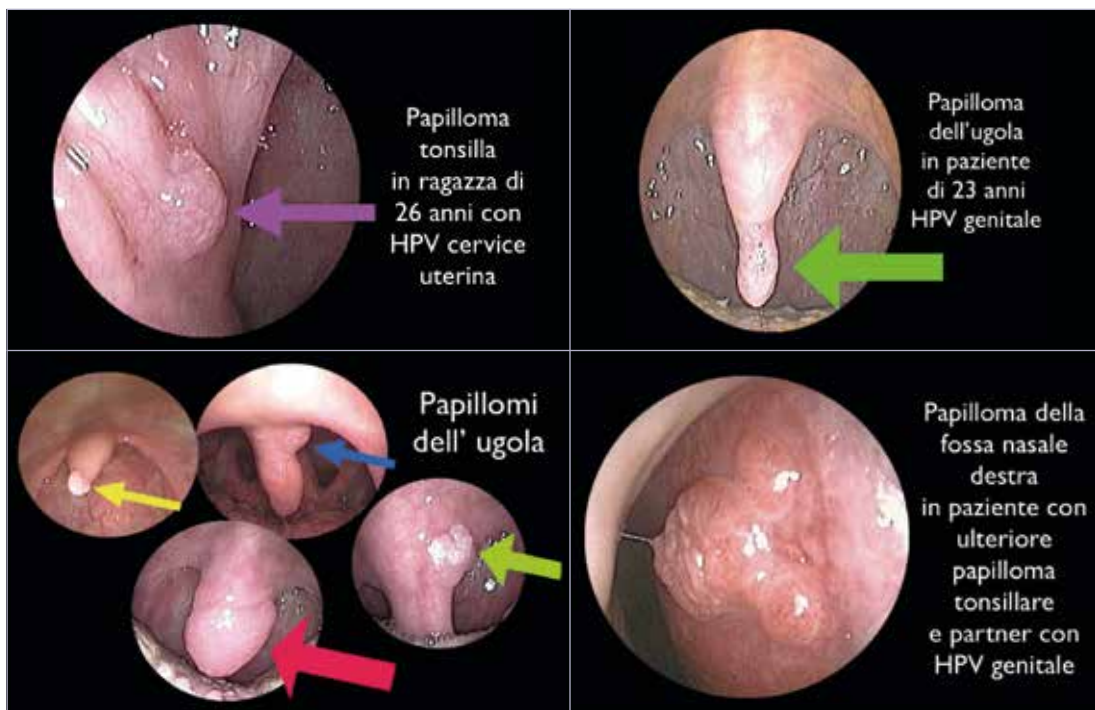
L'HPV è un virus a DNA senza *envelope* che dimostra uno spiccato tropismo per la cute e le mucose, replicandosi nell'epitelio squamoso. Il 75-85% circa della popolazione entra in contatto con HPV almeno una volta nella vita ma, grazie all'immunosorveglianza, solo in una percentuale ben minore di persone, l'HPV porta a lesioni conclamate. Le modalità di trasmissione possono essere il contatto diretto, i rapporti sessuali genitali, oro-genitali o oro-orali. A questo proposito, è utile specificare che nel 90% circa dei pazienti con HPV genitale, si può riscontrare l'HPV nella saliva. Inoltre, oltre al passaggio attraverso il canale del parto infetto da HPV è stata documentata la trasmissione transplacentare durante la vita intrauterina. Esistono tuttavia casi in cui è difficile stabilire con esattezza le modalità di trasmissione; sono dunque ipotizzabili anche altre vie di contagio alternative.

L'HPV può infettare la cute (HPV1, 2, 6, 11, 42, 43, 44, ...) e per effetto delle sue proteine precoci, stimola le cellule infettate dello strato

basale a replicarsi determinando le verruche volgari a livello delle mani (HPV 1), dei piedi (HPV 2). La maggioranza delle verruche sono benigne e guariscono spontaneamente e gli HPV che colpiscono la cute sono generalmente a basso rischio di cancerizzazione; solo in individui geneticamente predisposti, le lesioni da HPV possono evolvere a epidermodisplasia e carcinoma a cellule squamose. Viceversa, gli HPV che hanno tropismo per le mucose hanno un maggiore potenziale oncogenico. L'HPV si integra nel DNA cellulare e determina la produzione di proteine (E6 e E7) che, inattivando i geni oncosoppressori (*tumor suppressor genes* p53 e Rb), promuovono un'intensa replicazione cellulare con formazione di papillomi o condilomi acuminati e a questo punto, le cellule infette, senza più controllo antitumorale, possono andare incontro alla trasformazione maligna con possibile insorgenza di carcinomi. L'HPV colpisce il tratto genitale provocando sia lesioni benigne quali i condilomi acuminati o le lesioni piane maschili



Isabelle Fini Storchi, specializzata in Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-faciale e in Audiologia. Ha lavorato a Padova in Chirurgia Endoscopica delle Vie Aeree Superiori. Dirigente Medico Ospedaliero di I livello fino al 2011 nella Clinica Otorinolaringoiatrica dell'AOU Careggi. Attualmente è libero professionista Otorinolaringoiatra e Audiologo in Firenze



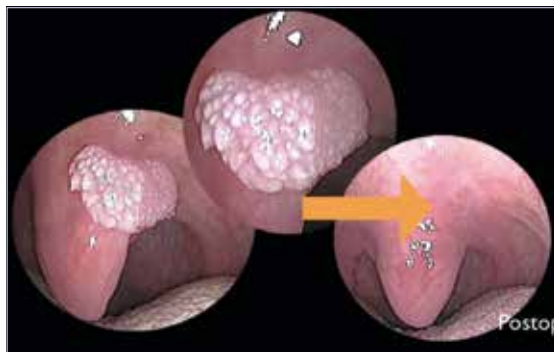
(non visibili ad occhio nudo e rilevabili solo con il test all'acido acetico) (HPV 6 e 11), che carcinomi (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 e svariati altri tipi). Gli HPV 16 e 18 sono responsabili di circa 70% dei carcinomi HPV-correlati. In Italia vi sono circa 3.500 donne/anno con k collo dell'utero HPV-indotto di cui circa 1000 moriranno.

L'HPV non colpisce solo il distretto genitale, ma anche le mucose del distretto ORL e in particolare l'orofaringe (nel 65% dei casi la tonsilla palatina), la laringe, il cavo orale, l'ipofaringe e le fosse nasali (in ordine decrescente di frequenza). Nel distretto ORL l'HPV può determinare lesioni benigne (papillomi) e carcinomi (in particolare l'HPV 16).

I papillomi (vedere foto) sono formazioni finemente irregolari (papillomatose per l'appunto), sessili o peduncolate, di colorito roseo spesso più chiaro rispetto alle mucose circostanti o francamente biancastro che possono variare dai pochi millimetri a alcuni centimetri di diametro,

di consistenza morbida, indolenti e non dolorabili. Possono contenere L'HPV ed è per questo che risulta necessaria la loro asportazione con ricerca e tipizzazione dell'HPV per stabilire o meno la necessità di ulteriori controlli dopo la loro asportazione, necessari in particolare quando si riscontri la presenza di un HPV a potenziale oncogenico.

Da molti anni gli specialisti ORL hanno infatti notato un'anomalia in campo epidemiologico oncologico: vi è un aumento di carcinomi in particolare orofaringei in pazienti più giovani, con status socio-economico più alto e *performance status* migliore rispetto ai carcinomi che erano abituati a vedere, privi degli abituali fattori di rischio (fumo, alcool), di cui fino a qualche anno fa non si comprendeva la possibile origine. È stato poi appurato che questa anomalia è attribuibile ai carcinomi HPV-correlati. Infatti è stato stimato che dal 22 al 41% dei 12000 tumori del distretto ORL annui in Italia sia HPV-positivo. Dunque, se da un lato diminuiscono i carcinomi



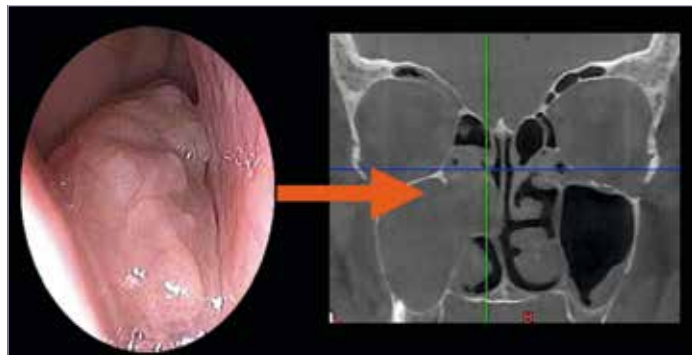
*Papilloma Malpighiano dell'ugola in signora di 54 anni. All'esame istologico lievi segni di effetti citopatici da virus ma HPV negativo (le difese immunitarie avevano indotto l'apoptosi delle cellule infettate da HPV?).*



*Papilloma pilastro anteriore destro in paziente di 49 anni, fumatore. All'esame istologico: Papilloma malpighiano con presenza di Displasia grave e HPV 16. Continua i controlli.*



*Papilloma cordale destro in giovane uomo non fumatore di 27 anni con disfonia ingravescente e anamnesi negativa per infezione da HPV. All'esame istologico: Papilloma malpighiano con displasia lieve-moderata e riscontro di HPV 6 e 11. Continua tuttora i controlli e a 42 mesi di follow-up non si evidenziano recidive.*



*Papilloma schneideriano della fossa nasale destra.*

*Esiste un'evidenza che, viceversa agli altri tumori HPV-indotti, i papillomi Schneideriani naso-sinusal HPV-positivi hanno una prognosi peggiore con un maggior numero di recidive e maggiore rischio di trasformazione maligna.*

da fumo e alcool più tipici dell'anziano, dall'altro, aumentano quelli HPV-correlati che si possono presentare in pazienti più giovani e senza i tipici fattori di rischio, vista la attuale grande promiscuità sessuale. Si sta parlando così di una sorta di "epidemia" tumorale da HPV. Infatti sono stati riportati casi di carcinomi orofaringei sviluppatasi in un breve periodo dopo una diagnosi di HPV genitale. Inoltre è stato documentato un rischio significativamente più alto di carcinomi orofaringei in mariti di donne affette da HPV genitale e lo sviluppo di carcinomi orofaringei in *partners* di pazienti HPV positivi (con riscontro dello stesso tipo di HPV) trasmessi in un breve periodo di tempo. Sorprendente inoltre l'evenienza di casi di coppie colpite simultaneamente da carcinomi tonsillari HPV16-indotti. È stato dimostrato inoltre che le pazienti con *carcinoma in situ* della cervice uterina hanno un più alto rischio di sviluppare un carcinoma orofaringeo. L'aumento di probabilità di reperire l'HPV nel cavo orale è direttamente proporzionale al numero di partners sessuali. Si assiste in particolare al raddoppio del rischio di un carcinoma orofaringeo da HPV se il numero di partners di sesso orale è da 1 a 5 che quintuplica se è tale numero è maggiore di 6. Ulteriori fattori di rischio per HPV oncogenico sono: giovane età, sesso maschile, fumo, condilomi genitali e immunodepressione.

I carcinomi HPV-indotti del distretto ORL si presentano generalmente in fase più avanzata e con ampie metastasi linfonodali ma hanno una migliore prognosi. Infatti hanno una migliore risposta alla Radioterapia per l'incapacità di riparare i danni al DNA e l'induzione di apoptosi

e una minore tendenza alle recidive locali. Ancora non sono presenti linee guida ben definite per, possibilmente, alleggerire il trattamento dei carcinomi HPV-indotti rispetto ai carcinomi HPV-negativi in quanto non vi sono ancora studi trial randomizzati in termini di outcome, stratificati per tumori HPV-relati e non.

In futuro i carcinomi HPV correlati potrebbero beneficiare di nuovi trattamenti immunoterapici rivolti alle oncoproteine E6 e E7 per indurre l'apoptosi delle cellule maligne infette da HPV in quanto tutte esprimono le proteine E6 ed E7.

È auspicabile che in futuro la vaccinazione con Cervarix o Gardasil delle bambine dagli 11-12 anni di età determini una riduzione anche dei carcinomi del distretto ORL, come già avvenuto per il carcinoma della cervice uterina ma, così, potrebbe porsi anche il quesito della vaccinazione maschile.

Inoltre, in futuro, la ricerca di HPV carcinogenici (in particolare l'HPV 16) nella saliva potrebbe individuare pazienti a rischio di carcinomi del distretto ORL, da sottoporre pertanto a controlli nel tempo.

In conclusione, sarebbe auspicabile una attenta visita ORL in tutti i pazienti con HPV genitale e i loro partners. Sarebbe opportuno anche dissuadere dal fumare chi ha avuto un HPV genitale.

Quando reperiti, i papillomi vanno asportati con ricerca e tipizzazione dell'HPV di modo da definire la necessità o meno di eventuali ulteriori controlli periodici in base al tipo di HPV riscontrato.

TM

Info: [isabellefinistorchi@tiscali.it](mailto:isabellefinistorchi@tiscali.it)

## LEGENDA

SI RICORDA CHE È POSSIBILE ATTIVARE I LINK TRAMITE CODICE QR.  
NELLA VERSIONE PDF, SCARICABILE DAL SITO DELL'ORDINE DI FIRENZE  
O DALL'APP: ATTIVARE I LINK DOVE SONO PRESENTI I SEGUENTI SIMBOLI



**Codice QR** - Rimando Link esterno con cellulare



**URL** - Rimando Link esterno



**Sommaio** - Rimando pagina interno



**E-mail** - Rimando programma e-mail