



## La persistenza dell'infezione virale da HPV: la chiave della progressione verso la malignità

Dr. R. Senatori

### La vaccinazione va consigliata indipendentemente dall'età?

I dati ci dicono che la vaccinazione ha il suo target principale nelle naive, quindi funziona molto meglio nelle donne che non hanno mai avuto nessun contatto con il virus. È inoltre un virus che si trasmette per contatto sessuale, che non vuol dire rapporto sessuale completo in quanto uno studio prova che il 15% delle adolescenti aveva il virus HPV sotto le unghie. Per cui sì, la vaccinazione è consigliata a qualsiasi età.

### Qual è la posologia di Papion?

La posologia è 3 g al giorno, quindi 6 capsule di **PAPION** al giorno, per 6 mesi. Questa è la posologia che viene stabilita dai lavori. Questo significa quindi assunzione di 2 capsule a stomaco vuoto al giorno, prima di colazione, pranzo e cena. Il tempo di trattamento consigliato è 6 mesi perché in questo lasso di tempo anche le donne che rispondono con lentezza rientrano in un'ottima clearance dell'HPV.

### Vi sono effetti collaterali riscontrati con Papion?

Uno studio sulla sicurezza fatto ad Harvard su 36 maschi di età tra 18 e 61 anni vede la somministrazione di 9 g al giorno di AHCC, quindi la dose tripla rispetto a quella consigliata. La maggior parte ha avuto come effetti collaterali un po' di gonfiore addominale, un pò di crampi e mal di testa, ma sono stati transitori. Quindi è un trattamento assolutamente sicuro e nessuno ha avuto problemi rilevanti anche al triplo del dosaggio consigliato. Anche all'interno degli studi di J. Smith è stata mostrata un'analisi sugli effetti collaterali riscontrati alla dose di 3 g al giorno. Anche in questo caso è stato riscontrato un 4% di lieve nausea, gonfiore e bruciore di stomaco. Quindi in realtà complessivamente Papion è ben tollerato. Al di là dell'AHCC, nel composto sono presenti niacina, ergosterolo, vitamina B1 e B2.

### PAPION è da consigliare anche in post menopausa, ad esempio in una paziente sessantenne, con HPV persistente ma con citologia negativa?

Quando si fa una terapia si valuta sempre il rapporto costo-beneficio. In post-menopausa l'epitelio è molto più sottile, più fragile, e bisogna vedere anche qual è la storia della donna. Secondo me, la donna che si trova in menopausa, e che è positiva ad HPV, è molto facile che abbia un consorzio vaginale alterato, un microbiota che, non essendoci più la spinta estrogenica, non può essere dominato dal *crispatus*. Io prima in queste donne do **CRISPACT** per un periodo di 4-6 mesi e poi rivaluto il test. Se c'è ancora positività, allora posso pensare a **PAPION**. Questo perché so che la donna in menopausa ha un microbiota alterato e so che riconvertendo il microbiota questo mi aiuta ad eliminare l'HPV.

### Ha senso utilizzare Papion nell'HPV maschile, viste le recenti acquisizioni sull'infertilità legata alla persistenza dell'HPV? In questo caso basterebbero i 3 g di Papion al giorno?

Assolutamente sì, sono d'accordo sia sull'idea che sulla posologia. Non esistono studi del prodotto sui maschi, se non per quanto riguarda la tollerabilità. Per quanto riguarda l'HPV

maschile, oggi sappiamo che la sua presenza riduce il tasso di fertilità. C'è un lavoro che attesta questo, effettuato sulla banca del seme e svolto nel nord Europa. La presenza dell'HPV all'interno del liquido spermatico è circa del 10% rispetto a quella rinvenibile all'interno dei genitali, sempre ricordando che non esiste un metodo di detezione standardizzato. Quindi la mia risposta sarebbe di somministrare **PAPION** anche all'uomo, ma non possiamo dire che dando la dose di 3 g al giorno otterremo una negativizzazione, in quanto per adesso non abbiamo studi a supporto nei maschi.

### **I pazienti trattati in entrambi gli studi della Smith, essendo un gruppo abbastanza piccolo, sono sufficienti per validare Papion?**

Il primo era uno studio pilota con un gruppo molto piccolo, mentre il secondo presenta un gruppo maggiore, che è stato validato da un punto di vista statistico. Quindi statisticamente è validato, mentre clinicamente si vedrà sul campo. Negli studi comunque i pazienti sono stati selezionati, in quanto l'AHCC non è stato dato ad esempio alla ragazza di 23 anni con un CIN 1 dove c'è un tasso di regressione spontanea ben noto che può inficiare sull'effettiva capacità del prodotto. Nel primo studio infatti sono state prese in considerazione donne che avevano da più di 2 anni persistenza da HPV, mentre nel secondo studio il target erano donne che avevano da almeno 6 mesi l'infezione da HPV, ma tutte erano sopra i 30 anni di età. Cosa ho io, clinico, a disposizione? A parte **PAPION**, ho diversi prodotti topici, locali, che non sono in grado di modificare l'immunità di una donna che, per motivi genetici o momentanei, non è in grado di fare clearance del virus.

### **Cosa pensa del rapporto Gardnerella/HPV?**

Il rapporto Gardnerella/HPV è strettissimo, in quanto Gardnerella è in grado di modificare la capacità della cellula di rispondere all'HPV, crea un danno permanente. Quando c'è un aumento di biodiversità a livello vaginale, questo si associa sempre all'HPV. La Gardnerella, insieme ad Atopobium ad esempio, è stato dimostrato associarsi non solo all'HPV, in cui ricordiamo che la scarsità di *Lactobacillus crispatus* è assolutamente evidente, ma è anche in grado di cambiare la storia naturale della malattia di quella donna. C'è infatti uno studio su ragazze venticinquenni che avevano CIN 2. Quelle che avevano un vaginotipo di tipo IV non si negativizzavano o si negativizzavano in un tempo molto più lento. Quando noi abbiamo un'infezione, oggi sappiamo che non è il virus che determina l'infezione, ma è un'alterazione del consorzio vaginale che determina la persistenza dell'HPV. Così noi sappiamo che quando curiamo una vaginosi, la cui terapia classica porta a recidiva a 6 mesi del 40%, con **CRISPACT** non sto curando i sintomi acuti di quella donna con o senza rapporti, ma sto cambiando la storia naturale dell'HPV, cioè sto facendo qualcosa di molto più importante.

### **È importante seguire anche il partner sotto l'aspetto dell'HPV? Come poterlo controllare?**

Per quanto concerne il partner, la questione è molto discussa. Ad oggi, non c'è un test validato per il rinvenimento dell'HPV nel pene. Non si sa bene come fare il prelievo. Quindi molto concretamente, se una donna ha una lesione da HPV, si controlla con una genitoscopia o penoscopia il partner per valutare se ha lesioni.

### **Come si spiega il picco d'infezione di HPV tra i 55 e i 65 anni?**

L'HPV ha classicamente ed epidemiologicamente un picco bimodale, e questo lo sappiamo da tanto tempo. Lo troviamo nella giovanissima, perché l'epitelio è in evoluzione, e poi accade nella

donna in menopausa. Questo succede probabilmente perché la prima funzione di barriera è l'integrità del tessuto, che si fa più delicato in menopausa perché manca la spinta estrogenica, o almeno questo è quello che dicevamo fino a qualche tempo fa. Oggi io sono convinto che in menopausa ci sia il secondo picco di HPV perché è cambiato il consorzio del microbiota vaginale, è diminuito il *crispatus* che è quello che domina nel consorzio di tipo I che ha bassa biodiversità e s'identifica con uno stato di salute.

### **Dopo laser o altre terapie su ASCUS o CIN 1, è utile nel follow up l'utilizzo di Papion?**

È una domanda che ha molte variabili. Prima di tutto, il Pap-test dopo un trattamento non si può fare se non c'è una riepitelizzazione completa, proprio perché ancora ci sono delle cellule transizionali e metaplasiche e questo è confondente. Secondo, bisogna vedere di fronte ad un ASCUS se ho o meno l'HPV. Se io ho un HPV ad alto rischio in una donna che è già stata trattata, è evidente che quella è una donna che ha una persistenza. Quindi, nel momento in cui c'è positività all'HPV, sia che la citologia originaria evidenzi la presenza di ASCUS o LSIL, certamente do **PAPION**.