

# Il Pap-test? Certamente! La vaccinazione anti-HPV? Sì, eventualmente

MAURIZIO BONATI

Dipartimento di Salute Pubblica, Istituto di Ricerche "Mario Negri", Milano

*Sono numerose le richieste di informazione che in questo periodo i genitori, le giovani donne e gli stessi operatori pongono (e si pongono) circa l'opportunità di vaccinare o vaccinarsi contro il virus del papilloma umano (HPV). Le risposte che ottengono sono spesso contraddittorie. Forse un percorso di lettura, semplice, di quanto a tutt'oggi si conosce può essere utile per comprendere e meglio rispondere.*

Ogni anno, in Italia, secondo i dati del Ministero della Salute, vengono diagnosticati circa 3500 nuovi casi di tumori invasivi del collo dell'utero (9,8 casi ogni 100.000 donne) e circa 1000 decessi (3 decessi ogni 100.000 donne). Il tumore della cervice uterina rappresenta l'1,6% di tutti i tumori diagnosticati tra le donne italiane, un tasso inferiore a quello della mammella (24,9%), della cute non melanomi (14,8%), del colon (8,2%), del polmone (4,6%) e dello stomaco (4,5%).

Diversamente da altre nazioni, in particolare quelle con scarse risorse, l'Italia è un Paese con una bassa incidenza del cancro della cervice uterina. Questa condizione epidemiologica è anche il risultato del programma di diagnosi precoce basato sullo screening mediante il Pap-test, offerto gratuitamente ogni tre anni alle donne dai 25 ai 64 anni di età. Un intervento efficace che ha contribuito a ridurre di oltre l'80% le forme invasive del carcinoma, sebbene la stima ottimistica della copertura dello screening indichi che solo il 63% delle donne abbia

**IS PAPANICOLAU TEST EFFECTIVE? OF COURSE! AND HPV VACCINE? VERY LIKELY**  
(*Medico e Bambino* 2008;27:251-253)

### Key words

Uterine cervix cancer, Human papillomavirus, Vaccine, Adolescent

### Summary

*Human papillomavirus (HPV) is associated with an increased risk of cervical cancer. However, only a few infected women develop cervical carcinoma. Combined cytology and HPV DNA screening are effective preventive interventions. Today, two vaccines are available for primary prevention, even if their long term efficacy and safety need further evidence. The Italian Ministry of Health's decision to offer the vaccine free of charge to all 12-year-old girls raised a few doubts among physicians and lay people.*

aderito al programma di screening, con un'ampia variabilità tra le regioni. Quindi, un'implementazione del programma nazionale (ad esempio con un'offerta attiva sistematica, oggi attuata solo in alcune ASL, e l'antipazione a 21 anni di età o entro 3 anni dall'inizio dell'attività sessuale) potrebbe ridurre ulteriormente l'incidenza delle forme invasive e la mortalità di questo tumore. Il Pap-test risulta uno strumento altamente efficace di prevenzione secondaria del tumore della

cervice uterina e l'obiettivo ideale della Salute Pubblica dovrebbe essere quello di raggiungere la copertura di tutte le donne target.

La causa eziologica del tumore della cervice uterina è attribuita, nella quasi totalità dei casi, ad alcuni tipi oncogeni dell'HPV. Esistono circa 150 "genotipi" del virus HPV che infettano l'uomo, un terzo dei quali associato a patologie del tratto anogenitale, sia benigne che maligne. Dei 150 genotipi, il tipo 16 è associato a circa il 50%

dei casi di tumore della cervice uterina, il tipo 18 al 20% e i restanti genotipi a circa il 30%. I genotipi 6 e 11 sono responsabili del 90% dei condilomi genitali che interessano sia l'uomo che la donna. L'infezione da HPV è più frequente nella popolazione femminile. Si calcola che il 75% delle donne sessualmente attive si infetta nel corso della vita con un virus HPV, e fino al 50% con un tipo oncogeno. Ci vogliono però molti anni perché le lesioni provocate dall'HPV si trasformino in tumore, e solo pochissime delle donne con infezione da HPV sviluppano un tumore del collo dell'utero. La maggior parte (70-90%) delle infezioni da HPV è, infatti, transitoria e guarisce spontaneamente senza lasciare esiti. L'intervallo di tempo che trascorre tra l'infezione e l'insorgenza delle lesioni precancerose è in genere di circa cinque anni, mentre la latenza per l'insorgenza del carcinoma cervicale può essere di decenni (20-40).

Un quadro esaustivo (accurato) dei genotipi di HPV circolanti in Italia non è a tutt'oggi disponibile, né la stima delle infezioni multiple (infezione contemporanea di più genotipi) né la distribuzione della prevalenza di infezioni da HPV per età e genere.

Esistono oggi due vaccini per la prevenzione primaria delle infezioni da HPV e delle forme tumorali correlate. Tali vaccini anti-HPV sono costituiti da particelle virali non infettanti, in quanto prive di DNA, ma capaci di mantenere le proprie proprietà immunogene. Entrambi i vaccini contengono particelle virali dei genotipi HPV-16 e HPV-18: quelle ritenute attualmente responsabili di circa il 70% dei carcinomi della cervice uterina. Uno dei due vaccini è tetravalente e contiene anche particelle virali dei genotipi HPV-6 e HPV-11, responsabili della maggioranza dei condilomi genitali, nonché del 20-30% di tutti i casi di lesioni di basso grado.

Entrambi i vaccini necessitano della somministrazione di 3 dosi mediante iniezione intramuscolare nell'arco di 6 mesi e si sono dimostrati sicuri ed efficaci nell'indurre sieropositivizzazione per tutti i genotipi contenuti al completamento del ciclo vaccinale,

### Box 1 - CHE COSA SI CONOSCE DEL VACCINO ANTI-HPV

- Se somministrato in donne che non hanno già contratto l'infezione da HPV, il vaccino ha un'efficacia clinica >98% nel prevenire le lesioni CIN 2 (neoplasia intraepiteliale della cervice) da HPV 16 e/o 18.
- Il vaccino non è efficace in donne che hanno già contratto l'infezione da HPV 16 e/o 18.
- La risposta immune indotta dal vaccino è almeno 10 volte più elevata di quanto osservato dopo l'infezione naturale ed è migliore nelle ragazze più giovani (9-14 anni).
- Immunogenicità ed efficacia persistono a 5-6 anni dalla vaccinazione.
- Dopo la vaccinazione sono comuni febbre e reazioni locali che insorgono nel 10% delle vaccinate.
- Il costo dei due vaccini è molto elevato.

e nel prevenire le infezioni persistenti e le lesioni cervicali precancerose.

Tuttavia, le evidenze disponibili sono limitate nel tempo (il follow-up massimo è di 6 anni); sono esigue per le adolescenti e pre-adolescenti, e variano per quantità tra i due vaccini (Box 1). Le informazioni disponibili circa la protezione allargata o crociata indotta dal vaccino anche contro altri genotipi HPV oncogeni sono scarse (e principalmente per il vaccino tetravalente). Inoltre, non sappiamo se, vaccinando contro due genotipi, si innescherà il fenomeno del rimpiazzo che potrebbe ridurre l'efficacia del vaccino.

Saranno quindi i risultati di studi futuri a documentare: l'eventuale necessità di ulteriori richiami vaccinali; l'efficacia clinica della vaccinazione nel ridurre i casi di tumore e dei rispettivi tassi di mortalità; la sicurezza a lungo termine; la popolazione target più appropriata; l'immunogenicità crociata; il rimpiazzo, ecc.

Nel frattempo il Ministero della Salute italiano ha deciso di intraprendere, a partire dal 2008, l'offerta attiva e gratuita del vaccino anti-HPV alle ragazze di 11 anni sino al compimento dei 12 anni di età. Inizieranno quindi le 255.950 ragazze nate nel 1997. Il razionale della scelta (unica a livello internazionale per modalità e criteri) di offrire il vaccino alle dodicenni si basa sull'evidenza che il virus si trasmette per via sessuale e con la vaccinazione si vorrebbe indurre lo sviluppo dell'immunità prima che la (quasi) totalità delle ragazze sia sessualmente attiva.

L'obiettivo è raggiungere la progressiva immunizzazione della popolazione giovane adulta femminile esposta al rischio dell'infezione. Una scelta già attuata nel 1991 per la vaccinazione contro il virus dell'epatite B, obbligatoria per tutti i dodicenni e i nuovi nati.

La strategia attualmente scelta per l'anti-HPV non è quindi quella dell'eradicazione del virus (che dovrebbe prevedere anche la vaccinazione dei maschi), ma il controllo della diffusione di due genotipi oncogeni nella popolazione femminile italiana. Una strategia basata sull'ipotesi che ogni anno almeno il 90% delle dodicenni aderisca all'offerta vaccinale, così da ridurre in breve tempo il rischio di lesioni precancerose e tra qualche decennio il 61% dell'incidenza del carcinoma della cervice uterina (obiettivo primario della campagna ministeriale).

In considerazione delle numerose lacune conoscitive la scelta repentina del Ministero è stata oggetto di numerose critiche, non ultima quella di ordine economico, sebbene nella proposta del nuovo Piano Nazionale Vaccini 2008-2010 la vaccinazione alle dodicenni contro l'HPV sia entrata a far parte dei Livelli essenziali di assistenza. La campagna vaccinale del 2008 per le dodicenni comporterà una spesa aggiuntiva per il SSN di circa 60 milioni di euro per il solo acquisto del vaccino per garantire il 90% di copertura. La copertura finanziaria per l'anno in corso è stata inserita nella legge finanziaria. Ai costi diretti per l'acquisto del vaccino si dovrebbero però aggiungere anche quelli indiretti, neces-

## *Il Pap-test? Certamente! La vaccinazione anti-HPV? Sì, eventualmente*

sari per attuare e mantenere l'iniziativa. Inoltre, i due vaccini attualmente in commercio (altri che coprono oltre il 95% dei genotipi di HPV associati al tumore della cervice uterina sono già stati messi a punto) sono qualitativamente diversi (tetravalente vs bivalente) con una differenza di costo di 15 euro a dose. Quali i criteri di scelta? Solo il prezzo o il rapporto prezzo/qualità? A questi interrogativi non certo secondari non solo per le casse della Salute Pubblica, ma importanti per quei cittadini che volessero vacci-

narsi o vaccinare le proprie figlie non più dodicenni, le istituzioni competenti (Ministero della Salute, AIFA) non hanno ancora fornito alcuna indicazione.

Si potrebbe concludere che (anche) per la vaccinazione contro l'HPV la situazione italiana è un poco confusa e confondente. Esiste una forma efficace e sicura di prevenzione secondaria (il Pap-test) che necessiterebbe di essere implementata (anche abbassando la soglia dei 25 anni di età dello screening), ma che non riceve suffi-

ciente attenzione e adeguate risorse. Si presenta oggi un importante strumento di prevenzione primaria, il vaccino anti-HPV, la cui efficacia, sicurezza e modalità di impiego necessitano di ulteriori conoscenze (*Box 2*). Due strumenti complementari, non sostitutivi, di un'unica strategia nazionale che andrebbe meglio esplicitata a tutti i cittadini dicendo loro che:

- tutte le donne di 25-64 anni dovrebbero sottoporsi allo screening per il tumore della cervice uterina, secondo le modalità previste dal Programma nazionale, perché è una forma sicura e molto efficace per ridurre la mortalità dovuta a questo tumore;
- esiste la possibilità di vaccinarsi contro il Papillomavirus (in modo gratuito per le dodicenni) utilizzando due vaccini costosi, uno dei quali protegge anche contro i condilomi. La loro efficacia nel ridurre la mortalità dovuta al tumore della cervice uterina è ancora da dimostrare completamente.

### **Box 2 - CHE COSA SI VORREBBE CONOSCERE DEL VACCINO ANTI-HPV**

- L'efficacia nella popolazione preadolescente e adolescente.
- La durata della protezione anticorpale (necessità di richiami?).
- I benefici (sicurezza ed efficacia) della vaccinazione a distanza.
- Il grado di protezione crociata contro altri genotipi oncogeni di HPV non presenti negli attuali vaccini.
- Il rimpiazzo con altri sierotipi non contenuti nel vaccino.
- L'impatto sulla riduzione/eradicazione dei genotipi HPV 16 e 18 circolanti e il rapporto con gli altri genotipi oncogeni di HPV nei casi di infezione e di neoplasia.
- L'efficacia del vaccino nella popolazione immunocompromessa.

#### *In ambito di Salute Pubblica*

- Le forme e gli strumenti di informazione continua ai cittadini e agli operatori sanitari in tema di sessualità, HPV, tumore della cervice uterina più efficaci.
- L'opportunità di vaccinare anche la popolazione maschile.
- Le misure di controllo e determinazione dei prezzi del vaccino.
- L'implementazione organizzativa dei sistemi vaccinali e di sorveglianza delle malattie infettive locali e nazionali.
- Le interazioni sistematiche e continue tra monitoraggio dei tumori (registri) e della copertura vaccinale.

#### **Indirizzo per corrispondenza:**

Maurizio Bonati

e-mail: [mother\\_child@marionegri.it](mailto:mother_child@marionegri.it)

**Nota.** Nel corso del 2007 sono stati numerosi gli interventi su *Medico e Bambino* riguardanti la vaccinazione anti-HPV e a questi si rimanda: 26(1):61-4; 26(4):242-8; 26(5):279; 26(6):349-50; 26(8):487-9; 26(9):560; 26(9):562-71; 26(10):672-8