

Infezione da HPV

Il Papilloma virus umano (HPV) è l'agente virale responsabile del carcinoma della cervice uterina (CCU). Il CCU è il primo tumore riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come totalmente riconducibile ad una infezione virale. Sono noti oltre 200 genotipi del virus HPV ed almeno 80 sono in grado di infettare l'uomo. Circa il 30% di questi è stato associato a patologie del tratto anogenitale (benigne e maligne). Tra i diversi genotipi ad alto rischio, il tipo 16 è responsabile di circa il 50% dei casi di CCU, il tipo 18 del 20% mentre i restanti genotipi di circa il 30%.

E' stato calcolato che il 75% delle donne sessualmente attive viene infettato nel corso della vita con uno dei diversi genotipi del virus HPV e che in almeno il 50% delle donne il genotipo sarà oncogeno. Nella maggior parte dei casi si ha una guarigione spontanea e completa. Il picco di prevalenza è stato osservato nelle giovani donne fino a 25 anni di età. La presenza del virus decresce poi con l'età, ma la sua persistenza determina un fattore di rischio elevatissimo. Le donne con infezione persistente da HPV ad alto rischio presentano un rischio oltre 300 volte superiore di sviluppare un CIN (neoplasia intraepiteliale cervicale) rispetto a donne che risultano negative. Da queste osservazioni è nata la proposta di associare il test dell'HPV-DNA (ricerca di DNA virale nelle cellule che esfoliano dalla cervice e dalla vagina) al pap test nello screening delle donne oltre i 30 anni.

E' stato osservato che il tempo che intercorre tra l'infezione e l'insorgenza delle lesioni precancerose è di circa cinque anni, mentre la latenza per l'insorgenza del carcinoma della cervice uterina può essere di decenni. Esistono inoltre una serie di cofattori che influenzano la storia naturale dell'infezione virale portando ad un aumento del rischio di sviluppare lesioni neoplastiche nelle donne HPV positive.

Il Carcinoma della Cervice Uterina

Il Carcinoma della cervice uterina con 500.000 nuovi casi l'anno e 250.000 decessi nel mondo, è il secondo più frequente tipo di tumore maligno della donna.

In Italia, i dati dei registri nazionali tumori relativi agli anni 1998-2002 mostrano che ogni anno sono stati diagnosticati circa 3.500 nuovi casi di CCU (pari a una stima di incidenza annuale di 10 casi ogni 100.000 donne di tutte le età). Circa 1500 donne muoiono ogni anno per questa patologia.

Nel corso della vita, il rischio di avere una diagnosi di tumore della cervice è del 6,2 per mille (1 caso ogni 163 donne), mentre il rischio di morire è di 0,8 per mille.

Pap test

Il Pap test, se eseguito regolarmente, permette di diagnosticare precocemente il CCU ma anche, in particolare, le lesioni precancerose riducendo così sia l'incidenza che la mortalità da CCU.

Infatti, negli ultimi vent'anni, grazie ai programmi di screening con il Pap test, la mortalità per CCU è diminuita di oltre il 50%, passando da 8,6 casi ogni 100 mila donne nel 1980 a 3,7 casi ogni 100 mila donne nel 2002. La riduzione della mortalità è stata osservata soprattutto nelle donne più giovani, suggerendo indirettamente che buona parte di essa sia da attribuire alla diminuita mortalità per tumore della cervice uterina che insorge in età più precoce rispetto a quello del corpo dell'utero.

Dati dell'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro relativi al 2005 stimano che lo screening mediante Pap test ogni 3-5 anni fornisca una protezione dell'80% rispetto all'insorgenza del tumore della cervice uterina.

In Italia per le donne tra i 25 ed i 64 anni è previsto uno screening gratuito triennale che rientra tra i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA).

Le donne che non rientrano in questa fascia di età, possono effettuare l'esame presso qualsiasi ambulatorio della Asl con la prescrizione del medico di famiglia o dello specialista. La aderenza delle donne allo screening è dimostrato dai dati dell'Osservatorio Nazionale Screening Italiano da cui si evince che dai 5 milioni di donne tra i 25-64 anni sottoposte a programmi di screening attivi nell'anno 1999, si è passati, nell'anno 2005, a 11 milioni (circa i due terzi dell'intera popolazione destinataria dello screening).

Purtroppo però esistono ancora notevoli differenze tra le regioni italiane. Nelle regioni del centro oltre il 90% delle donne può fare affidamento sui programmi di screening mentre solo il 50% nel sud e isole.

La Vaccinazione anti HPV

Oggi sappiamo che la maggior parte (70-90%) delle infezioni da HPV è transitoria, in quanto il virus viene eliminato dal sistema immunitario prima di sviluppare un effetto patogeno. E' però altrettanto noto che la persistenza dell'infezione virale rappresenta la condizione necessaria per l'evoluzione verso il carcinoma.

Il vaccino è formato da particelle proteiche del capsido virale assemblate in laboratorio a formare una struttura priva di DNA virale, ma che conserva l'immunogenicità e quindi la capacità di provocare una valida risposta del sistema immunitario. Naturalmente le virus like particles non sono infettive o oncogene in quanto non contengono il DNA virale.

Il vaccino è uno strumento di prevenzione primaria contro il CCU ed è efficace soprattutto se somministrato in giovane età, perché l'infezione provocata dall'HPV si manifesta subito dopo l'inizio dei rapporti sessuali.

Dai dati finora pubblicati emerge che il vaccino induce una risposta immune in oltre il 90% delle vaccinate. Nei 4-5 anni successivi alla vaccinazione, il vaccino ha prevenuto praticamente oltre il 90% dei casi di displasia cervicale causati dai HPV 16 e 18.

I vaccini contro il virus HPV attualmente disponibili sono due: Gardasil, vaccino tetravalente, che protegge contro i genotipi 16-18 dell'HPV, responsabili di circa il 70% dei casi di carcinoma uterino, e i genotipi 6 e 11, responsabili del 90% dei condilomi, autorizzato all'immissione in commercio dall'AIFA con delibera del 28 febbraio 2007 (costo al pubblico 171,64 euro), e il Cervarix, vaccino bivalente, attivo contro i genotipi 16 e 18, responsabili di circa il 70% dei casi di carcinoma uterino, autorizzato dall'AIFA con delibera del 29/10/2007 (costo al pubblico 156,79 euro).

In Italia l'offerta pubblica gratuita della vaccinazione (somministrazione per via intramuscolare di una dose iniziale e due richiami, entro i sei mesi dalla prima) è rivolta alle bambine nate nel 1997, perché in questa fascia dovrebbe essere massimo il profilo beneficio-rischio. La somministrazione del vaccino prima dell'inizio dei rapporti sessuali dovrebbe, infatti, essere particolarmente vantaggiosa perché induce un'efficace protezione prima di un eventuale contagio con il virus HPV, che si acquisisce di norma subito dopo l'inizio dell'attività sessuale, e perché la risposta immunitaria in questa fascia di età è maggiore di quella osservata nelle donne in altre fasce di età. La campagna di vaccinazione gratuita è già partita nel marzo u.s. ed interesserà tutto il territorio nazionale. Saranno vaccinate 280.000 bambine nate nel 1997; nel prossimo anno riceveranno la lettera di invito le nate del 1998 e così via per gli anni successivi.

E' in corso di valutazione l'ipotesi di allargare, in futuro, l'offerta attiva anche ad altre coorti di donne (tra i 25 e i 26 anni), preferibilmente in concomitanza con il primo invito all'esecuzione dello screening attraverso il Pap test.

La campagna vaccinale per il 2008 potrà contare su un finanziamento complessivo di 70 milioni di euro: 30 aggiunti dalla Finanziaria 2008 alle risorse già previste per l'erogazione dei Livelli essenziali di assistenza e 40 dal bilancio del Ministero della Salute. L'Italia è il primo paese in Europa ad offrire gratuitamente il vaccino tramite il servizio sanitario.

Osservazioni

- **Limiti delle conoscenze**

Non è ancora definita la durata dell'efficacia del vaccino e necessità di eventuali ulteriori richiami. Gli studi pubblicati non hanno definito i livelli anticorpali necessari per la risposta immune e la durata dell'immunità. Il periodo di osservazione è ancor oggi limitato essendo di non più di 5 anni ed appare insufficiente visto il lungo intervallo fra infezione e comparsa di lesioni precancerose/tumore.

- **Efficacia limitata ad alcuni genotipi virali**

La vaccinazione, efficace sulle lesioni precancerose da sierotipi vaccinali HPV 6/11/16/18, se anche si confermasse efficace nel prevenire le lesioni cancerose, comunque non eliminerà quel 30% di CCU causati da altri sierotipi.

- **Risultati della vaccinazione valutabili a lungo termine**

La vaccinazione anti HPV permetterà di prevenire, nella coorte di dodicenni vaccinate a partire dal 2008, la maggior parte dei CCU conseguenti ad infezione da HPV. Tali risultati però non potranno che essere osservati solo a partire dall'anno 2030 e ciò a causa del lungo intervallo tra infezione e comparsa delle lesioni cancerose.

- **Eventi avversi a lungo termine**

Non sono ancora prevedibili visto il limitato follow-up degli studi pubblicati, per questo bisogna rimarcare l'importanza dell'informazione e del *counselling*, la corretta sorveglianza post marketing e la corretta registrazione dei dati.

- **Costi**

La spesa sanitaria prevista per la campagna vaccinale in Italia sulla popolazione selezionata è stato calcolato in 70 milioni di euro/anno. A questi andranno aggiunti i costi derivanti dal trattamento di eventuali eventi avversi a lungo termine (ancor oggi non prevedibili visto il limitato follow up degli studi pubblicati) e da eventuali successive somministrazioni di vaccino qualora la immunità si dimostrasse limitata nel tempo.

L'attuale ristrettezza economica inevitabilmente comporterà una nuova redistribuzione dei fondi economici attualmente impiegati nella spesa farmaceutica

- **Vaccinazione e screening**

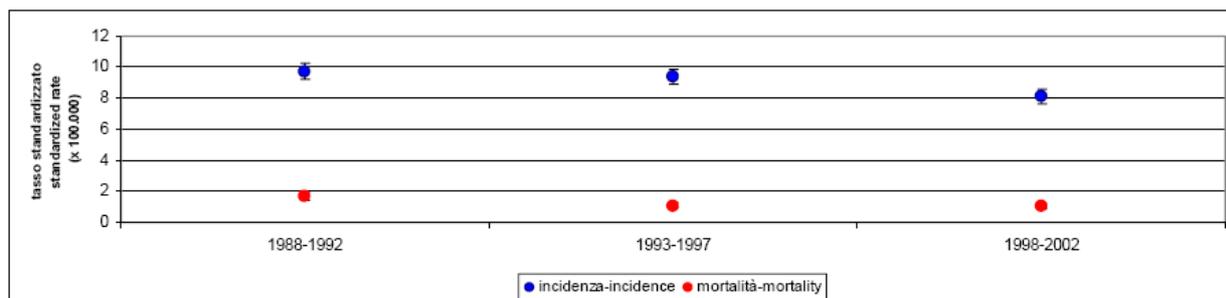
Indispensabile sottolineare che l'eventuale vaccino affianca ma non sostituisce lo screening periodico della cervice uterina

Attualmente il Pap test è raccomandato per le donne di età compresa tra i 25 e i 64 anni. Il vaccino protegge dalle lesioni causate solo da alcuni genotipi di HPV oncogeni (6, 11, 16, 18 il vaccino tetravalente e solo 16, 18 il vaccino bivalente); per tutti gli altri genotipi oncogeni l'unica prevenzione resta il pap test.

Con l'introduzione del vaccino, a causa della mancanza di informazioni a medio/lungo termine derivanti dagli studi attuali, che non permettono al momento di pensare ad esso come un intervento di provata efficacia, diviene essenziale inserire la campagna di vaccinazione in un contesto di monitoraggio per la valutazione degli esiti sulla popolazione, anche in termini di riduzione delle lesioni precancerose e delle altre patologie associate all'infezione. Riducendosi poi la prevalenza della malattia, dal momento che il mutato quadro di prevalenza di malattia ridurrà il valore

predittivo positivo dello screening stesso, sarà sempre più importante condurre lo screening e nel contempo aprire spazi di ricerca per individuare categorie di donne a maggior rischio. Conseguenza ancora della vaccinazione potrebbe essere un falso senso di sicurezza che potrebbe indurre le donne a partecipare meno di quanto non facciano oggi, ai programmi di screening

Andamento dei tassi di incidenza e mortalità anni 1988-2002



Fonte: AIRT Working Group. Italian Cancer Figures - Report 2006. Incidence, mortality and estimates. Epidemiologia & Prevenzione. January-February 2006 (2).

FATTORI DI RISCHIO PER IL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA

Precoce coitarca o rapporti sessuali entro un anno dal menarca
Partners multipli
Partner ad alto rischio
Nessun esame di screening
Basso livello socioeconomico
Scarsa igiene personale
Fumo di sigaretta
Infezioni genitali
Infezione da HPV (in rapporto al tipo)
Pap test con displasia moderata entro gli ultimi 5 anni
Immunodepressione, HIV
Contracezione orale dalla giovane età e suo uso continuativo (> 5 anni)
Razza nera (comparata con la razza bianca)
Fattori genetici