

Il vaccino anti-HPV: le perplessità degli operatori dello screening tradizionale del cervicocarcinoma

HPV vaccination: the bewilderment of the staff engaged in traditional cervical cancer screening

Gioia Rita Montanari,¹ Massimo Confortini,² Bruno Ghiringhello³

¹ *Controllo di qualità dello screening citologico «Prevenzione Serena», Regione Piemonte*

² *UO Citologia analitica e biomolecolare, CSPO Firenze*

³ *Servizio di anatomia patologica dell'ASO Sant'Anna e Regina Margherita, Torino*

Corrispondenza: Gioia Montanari, Via Peyron 23, 10143 Torino; e-mail: gioiamontanari@tin.it

La prevenzione del cancro cervicale uterino nell'era prevaccinale

Il cervico-carcinoma nel mondo è il secondo tumore maligno per incidenza nella popolazione femminile, dopo il carcinoma mammario. Le stime^{1,2} sono di 493.000–510.000 casi l'anno e 257.000 morti. Nel 2002¹ 83.437 e 409.404 casi incidenti sono stati registrati, rispettivamente, nei paesi più sviluppati e in quelli meno sviluppati. La mortalità tende quasi ovunque a essere circa la metà dell'incidenza e questo, a nostro avviso, dovrebbe spingere a focalizzare i problemi della terapia.

Non aver mai fatto un pap test nel corso della vita rappresenta il principale fattore di rischio per cancro della cervice uterina. Infatti, il pap test è il test di screening oncologico che avuto più successo nel mondo; è datato da oltre 50 anni e ha fatto diminuire, nei paesi sviluppati, l'incidenza e la mortalità per cervico-carcinoma uterino dell'80%,³ mentre non ha avuto successo nei paesi in via di sviluppo^{4,5} verosimilmente perché troppo costoso e perché è efficace solo in presenza di una organizzazione con sistema di call-recall, controllo di qualità del test di screening, sorveglianza dei dati della diagnostica di primo e secondo livello, della terapia e del follow up.

Tuttavia, la sensibilità del test, in particolare, ma anche la sua pur alta specificità, sono state oggetto di critiche negli ultimi dieci anni. Una metanalisi⁶ valuta la sensibilità del pap test pari a 53% e la specificità a 96,3%. Negli ultimi anni sono state apportate alcune modifiche al pap test tradizionale, senza tenere conto della non diffusione del controllo di qualità del test, peraltro raccomandato da tutte le linee guida e in Italia dal Gruppo italiano per lo screening citologico, GISCI.⁷ Il controllo di qualità, se attuato, permette un aumento della sensibilità e specificità e dell'adeguatezza del test e ovvia a larga parte dei problemi creati dal richiamo delle donne. Quest'ultimo è costoso e comporta, in una esperienza italiana,⁸ una non partecipazione del 50% delle donne richiamate nei casi di pap-test a diagnosi incerta (ASCUS nel gergo degli addetti ai lavori), con verosimile dirottamento al privato, li-

mitato comunque dall'assenza di controllo di qualità. Da qualche anno e in alcuni paesi (per esempio Gran Bretagna, Australia e Stati Uniti) viene usata di routine la citologia in fase liquida che permette ulteriori indagini (tra cui il test HPV previa riconversione: HPV reflex). Tale metodo richiede meno tempo di lettura, riduce molto gli inadeguati; è però costoso e la sua maggiore sensibilità – rispetto alla citologia convenzionale – è in discussione.^{9,10} Fa risparmiare tempo di lettura ma richiede un particolare addestramento del personale addetto, che è difficile comunque da cooptare in Italia, al di là del blocco delle assunzioni, per la pluridecennale assenza di legislazione sui titoli formativi.

La lettura automatica, soprattutto con un microscopio che identifichi i campi di maggiore interesse per il citotettore, comporta un aumento della sensibilità del test, che è verificato in rapporto all'istologia.¹¹

Come test di primo livello, l'alternativa al pap-test convenzionale rappresentata dal test virale HPV è promettente: la sensibilità è sicuramente maggiore, anche se la specificità è inferiore, con un invio al II° livello (colposcopia) del 7-8% delle donne rispetto al 3-4% del test tradizionale.¹⁰ Inoltre, tra i vantaggi figurano indubbiamente la minor dipendenza dal prelevatore e la standardizzazione e automazione del processo analitico, con un conseguente aumento della riproducibilità del test e diminuzione dell'errore umano.

In conclusione, tutte le nuove tecnologie – che migliorano o sostituiscono il pap-test convenzionale – hanno a tutt'oggi un costo elevato e necessitano di apparecchiature costose e/o di personale da formare. E' su questo sfondo che va considerata la proposta di introdurre il vaccino preventivo.

I pro e i contro del vaccino

Il vaccino preventivo per l'infezione da alcuni ceppi di HPV è una delle più clamorose novità degli ultimi anni in fatto di prevenzione dei tumori. Esiste solo un precedente vaccino efficace contro un tumore, quello contro l'epatite B e, di

conseguenza, contro l'epatocarcinoma. Il virus HPV non è attualmente coltivabile: quindi non è possibile somministrarlo attenuato.

Quattro sono le principali caratteristiche di questo vaccino che possono causare preoccupazioni:

- l'attuale costo (la casa farmaceutica che attualmente lo distribuisce deve rientrare dalle spese e non ha, per ora, concorrenti); la casa fa perciò un *pressing* di stampa sulla popolazione molto forte e ripetuto, nonché agisce sul personale sanitario: infatti, a nostro parere, visti i costi, le prospettive di un mercato privato sono modeste;

- dato il suo costo, il vaccino si rivolge prioritariamente a popolazioni che già si sottopongono allo screening (organizzato o spontaneo), emarginando il problema dell'incidenza e mortalità nei paesi in via di sviluppo. Non esiste quindi equità d'accesso al vaccino. Sono perciò necessari finanziamenti da parte dei paesi più ricchi a quelli più poveri: è il criterio usato dalla GAVI (Global Alliance for Vaccines and Immunisation);

- nel contesto italiano, c'è da chiedersi se un progetto di vaccinazione raggiungerebbe le donne che maggiormente ne hanno bisogno, e cioè le non partecipanti ai progetti di screening organizzato o non organizzato (valutabili, a nostro avviso, con opportune indagini campione oppure con registri locali dei pap-test);

- la sperimentazione eseguita in Asia, Europa, America latina e settentrionale è troppo breve nel tempo: si hanno solo alcuni dati dell'efficacia del vaccino al massimo a 5 anni. Altre zone di discussione e d'ombra, a nostro parere, sono:

- il fatto che il vaccino sia attivo solo contro l'HPV 16-18 (e 6-11). Esiste una variabilità geografica del tipo di HPV dominante.¹² Se ai 16-18 si aggiungono al vaccino altri 8 tipi di HPV ad alto rischio, la protezione salirebbe dal 71% all'83%.¹² Harper¹³ evidenzia una cross-protezione dell'attuale vaccino anche per l'HPV 31 e 45, non sempre confermata in altre ricerche;

- il fatto che il vaccino non sia terapeutico e debba essere somministrato tre volte per via intramuscolare (non orale), a distanza di 0, 3 e 6 mesi, con relativo pericolo dell'abbandono della vaccinazione;

- l'inoculazione del vaccino non semplice per i non adetti. Siamo al corrente di casi aneddotici d'insuccessi di autosomministrazione, con spreco di materiale costoso. Se è dimostrato che il vaccino è efficace nelle donne HPV negative sieronegative, è in discussione se sia completamente non attivo in donne con infezione HPV da ceppi ad alto rischio 16-18 in atto. Non è chiaro – ed è in discussione – se sia necessario o meno un eventuale pre-test (HPV test e/o ricerca degli anticorpi anti HPV). Un test per HPV può essere negativo anche in presenza di infezione virale a basso titolo e, naturalmente, quando il virus ad alto rischio presente non è compreso tra quelli testati. D'altronde, non tutte le persone infette hanno anticorpi. Se-

condo uno studio,¹⁴ circa un terzo delle donne infette sono prive di anticorpi. Nelle donne appena infettate, il tempo medio di sieroconversione è di otto mesi.¹⁵

Non è altrettanto chiaro quanto la vaccinazione impedisca, oltre all'infezione, una eventuale nuova infezione nel tempo e una persistenza dell'infezione, dallo stesso tipo di HPV. E' quest'ultima la situazione a rischio per cancro cervicale nelle quarantenni,¹⁶ mentre nelle giovani l'infezione da HPV, molto diffusa, regredisce spontaneamente nel 60-80% dei casi.¹⁷ Viene – almeno per ora – raccomandato dalla casa produttrice stessa di non vaccinare, oltre alle sieropositive e positive al test virale, le donne di oltre 26 anni e quelle con più di 4 partner per anno.¹⁸ L'anagrafe ci dice quali sono le donne «fuori età»: come identificare le altre?

Per chi è stato vaccinato a 12 anni, viene affermata la necessità di un richiamo:¹⁹ a quale età? E' necessario un ulteriore richiamo a 25 anni (attuale età d'inizio dello screening, almeno nel nostro paese)?

Sarà necessario, nelle vaccinate, variare l'età d'inizio e il tipo di test di screening, per ragioni pratiche e di costi? Come reagiranno le donne che già ora fanno fatica ad abituarsi ad un pap test tradizionale triennale?

Nelle donne vaccinate (ma anche in quelle non vaccinate), bisognerà variare il test di screening di primo livello (HPV test)? Sono proponibili, come esame di II° livello, la citologia in fase liquida (già eseguita con il test virale “test reflex” e quindi facilmente testabile senza far ritornare le donne) e la colposcopia come esame di III° livello?.

E' importantissimo avere un'anagrafe vaccinale da coordinare – regione per regione – con il sistema call-recall degli screening organizzati. Le regioni saranno in grado di fare fronte a questa esigenza? Si tenga presente, per esempio, che in Piemonte 7 ASL su 19 sono prive di archivio automatizzato delle vaccinazioni.²⁰ Come integrare l'anagrafe con l'attività vaccinale svolta in strutture pubbliche e private promossa dalla casa produttrice? In quale modo identificare le giovani donne che decidono di vaccinarsi spontaneamente?

In quale modo coordinare le iniziative regionali come quella recentemente presa dalla Regione Basilicata (con offerta del vaccino in età difforni da quelle indicate dallo stesso Ministero della salute)?

L'uso del vaccino a 12 anni (comunque non obbligatorio) dà il tempo di modulare le strategie di screening per questa popolazione che arriverà allo screening dopo 13 anni? E' comunemente prevista un'adesione al vaccino del 70% delle dodicenni, ma cosa succederà se l'adesione sarà minore?

Sono da valutare gli effetti collaterali della vaccinazione anche se probabilmente esagerati da pubblicazioni non scientifiche.²¹

Il vaccino non è consigliato in gravidanza: in quale modo

verranno monitorate le donne che sono rimaste gravide dopo essere state vaccinate? Vi sono effetti del pregresso vaccino sull'allattamento naturale?²¹

Come fare fronte all'eventuale ostilità di alcune associazioni di genitori e di altro genere contro la liberalizzazione dei costumi che il vaccino potrebbe, a loro parere, comportare?

Ma il problema più importante e pressante è rappresentato dalle donne di 15-18 anni è più che decidono di vaccinarsi spontaneamente. La vaccinazione «spontanea» a prezzo pieno o in «co-payment» (che offre il vaccino a prezzo ridotto, ma in questo caso nei centri vaccinali) viene eseguita, se non autosomministrata, mobilitando gran parte del mondo sanitario italiano, perché coinvolge il perso-

nale paramedico, i medici di famiglia, i pediatri, i ginecologi, che si debbono integrare con l'organizzazione che gestisce lo screening, a cui questa popolazione di giovani donne arriverà. E' perciò necessario discutere le migliori strategie a riguardo. Bisognerà far opera di comunicazione (in proposito si sta adoperando il gruppo comunicazione del GISCI) per impedire che queste giovani evitino di sottoporsi allo screening organizzato, convinte di avere una protezione totale per lungo tempo; come tale popolazione vada ricondotta allo screening non è un problema di facile risoluzione. La popolazione vaccinata che elude lo screening rischia un aumento di lesioni precancerose della cervice uterina e di cervicocarcinomi, con un effetto paradossale della vaccinazione stessa.

Bibliografia

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. Global Cancer Statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
2. Magnússon G. Editorial. *Entre-nous* 2007; 64: 3.
3. IARC Cervix Cancer Screening IARC. *Handbooks of Cancer Prevention vol 10*. Lyon, 2005.
4. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. The health care costs of cervical human papillomavirus – related disease. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 114-20.
5. Goldie SJ, Kuhn L, Denny L et al. Policy analysis of cervical cancer screening strategies in low-resource settings: clinical benefits and cost/effectiveness. *JAMA* 2001; 285: 3107-15.
6. Cuzick J, Clavel C, Petry KU et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006; 119: 1095-101.
7. Confortini M, Montanari G, Prandi S et al. Raccomandazioni per il controllo di qualità in citologia cervico-vaginale. *Epidemiol Prev* 2004; 28: Suppl 1.
8. Ciatto S. Riflessioni sul triage di ASCUS con HPV. In www.gisci.it: area dibattiti, aprile 2004.
9. Davey E, Barratt A, Irwig L et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based cytology versus conventional cytology: a systematic review. *Lancet* 2006; 367: 122-132.
10. Ronco G, Cuzick J, Pierotti P et al. Accuracy of liquid based cytology versus conventional cytology: overall results of the new technologies for cervical screening (NTCC). Randomized controlled trial. *BMJ* 2007; 335: 28-31.
11. Davey E, d'Assuncao J, Irwig L et al. Accuracy of reading liquid based cytology slides using the ThinPrep imager compared with conventional cytology: prospective study. *BMJ* 2007; 335: 1-2.
12. Munoz N, Bosch X, Castellsagué X et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? An international perspective. *Int J Cancer* 2004; 111: 278-85.
13. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM et al. Sustained efficacy up to 4-5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomized control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247-55.
14. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18 and 6 capsid antibodies responses following incident infection. *J Infect Dis* 2000; 181: 1911-19.
15. Carter JJ, Koutsky LA, Wipf GC et al. The natural history of human papillomavirus type 16 capsid antibodies among a cohort of university women. *J Infect Dis* 1996; 174: 927-36.
16. Bosch X, Harper D. Prevention strategies of cervical cancer in the HPV vaccine era. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 21-24.
17. Richardson H, Kelsall G, Tellier P et al. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 485-90.
18. The future II study Group. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *New Engl J Med* 2007; 356: 1915-25.
19. Saslow D, Castle PE, Cox JT et al. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 7-28.
20. *Piano Piemontese di Promozione delle Vaccinazioni*. Approvato con DGR n. 63-2598, del 10 aprile 2006. A cura del Gruppo tecnico regionale delle vaccinazioni (GTV) e del Servizio di riferimento regionale di epidemiologia per la sorveglianza, la prevenzione ed il controllo delle Malattie infettive – SeREMI dell'ASL n°20.
21. Asif M, Siddiqui A, Perry CM. Vaccino ricombinante quadrivalente contro il papillomavirus umano (tipi 6, 11, 16 e 18). *Drugs* 2006; 66: 1263-71.