

Vaccino verso HPV nella profilassi del cervico-carcinoma

Raccomandazioni per un corretto impiego

a cura della Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale (SICPCV)

La Colposcopia in Italia Anno XXI – N. 3 pagg. 5-11

Introduzione

Riportiamo in questa sede il testo per le raccomandazioni inerenti l'impiego del vaccino verso l'HPV a cura della Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale (SICPCV). Questo, come per le altre attività, è il risultato del lavoro dei membri del Consiglio Direttivo, in stretta collaborazione con i membri del Comitato Scientifico. Scopo di questo lavoro è fornire al lettore un documento semplice, facilmente consultabile, ma completo ed aggiornato, per gestire la vaccinazione verso l'HPV.

Premessa

Il carcinoma della cervice uterina è il primo cancro ad essere riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come totalmente riconducibile ad un'infezione: l'infezione persistente da HPV ad alto rischio è infatti condizione necessaria, anche se non sufficiente, per lo sviluppo della quasi totalità dei casi di cervico-carcinoma e di una quota rilevante di altre neoplasie del tratto ano-genitale (vagina, vulva, pene) (1).

I genotipi virali ad alto rischio più frequentemente implicati nel processo di trasformazione neoplastica sono l'HPV16, responsabile del 60% dei casi, e l'HPV 18, cui viene attribuito circa, il 10%: pertanto, complessivamente, questi due sierotipi virali rendono conto del 70% della patologia neoplastica che colpisce il tratto genitale inferiore (2).

L'infezione da HPV presenta un'elevata trasmissibilità ed è l'infezione virale a trasmissione sessuale più diffusa nella popolazione generale, sia maschile che femminile: si stima che nel corso della vita il 75% delle donne sessualmente attive contragga l'infezione e che circa il 50% di queste venga a contatto con un sierotipo ad alto rischio. Il picco di incidenza si osserva generalmente tra i 16 ed i 25 anni, cioè poco dopo l'inizio dell'attività sessuale (3).

Sebbene la maggior parte delle infezioni sia transitoria e vada incontro a risoluzione spontanea nel giro di 1-2 anni, una quota di infezioni da HPV ad alto rischio può persistere: le infezioni persistenti possono associarsi allo sviluppo di lesioni pre-cancerose che, qualora non vengano riconosciute e trattate, possono poi evolvere verso il cervico-carcinoma. In media, il tempo che intercorre tra infezione e insorgenza di lesioni pre-cancerose è di circa 5 anni, mentre la latenza per l'insorgenza di lesioni neoplastiche può essere di 20-30 anni (3,4).

La lenta progressione da lesione pre-cancerosa a cancro, ha reso possibile l'applicazione di misure di prevenzione secondaria, basate sull'utilizzo della citologia esfoliativa, volte ad identificare e trattare le lesioni pre-cancerose prima che esse evolvano verso la malignità. In effetti, nei Paesi Occidentali l'introduzione di programmi di screening citologico, organizzati od opportunistici, caratterizzati da un'elevata copertura della popolazione e da qualità e continuità delle procedure diagnostico-terapeutiche, ha determinato sostanziali riduzioni dei tassi di incidenza e mortalità per cervico-carcinoma: in alcuni paesi del Nord Europa, ad esempio la Finlandia, si è osservata una riduzione dell'incidenza addirittura del 70%.

Anche in Italia, a partire dal 1996, molte Regioni hanno adottato programmi di screening organizzato: dati raccolti dall'Osservatorio Nazionale dei Tumori Femminili hanno mostrato come la percentuale di donne inserite nel programma di screening fosse passata dal 13% nel 1997 al 64% nel 2004, sebbene con notevoli difformità da Regione a Regione.

Nonostante il sostanziale successo, le campagne di prevenzione secondaria presentano alcune limitazioni legate, da un lato, alla sensibilità dell'esame citologico che porta ad un numero relativamente elevato di falsi negativi, dall'altro, ad aspetti di ordine socio-economico e geografico.

Quest'ultimo aspetto è particolarmente rilevante nei Paesi del Terzo Mondo (Africa sub-sahariana, America

Latina, Sud-Est Asiatico), dove le risorse socio-economiche non hanno permesso di introdurre campagne di prevenzione secondaria efficaci, e dove, di conseguenza, l'incidenza e la mortalità per cervico-carcinoma sono ancora molto elevate. In queste realtà, il cancro del collo dell'utero rimane il secondo tumore maligno femminile tanto che l'80% dei 500.000 nuovi casi/anno si verifica proprio nei Paesi più poveri.

Tuttavia, anche nei Paesi Occidentali molte donne non hanno la possibilità di accedere ai programmi di screening per problemi di ordine socio-culturale o geografico: nel nostro Paese, ad esempio, a fronte di Regioni come l'Emilia Romagna e la Toscana, dove lo screening organizzato è attivo pressoché al 100%, ve ne sono altre come la Liguria o la Puglia in cui di fatto tale programma non è ancora partito.

Sulla base di queste premesse, a partire dagli anni 90, vari gruppi di ricercatori si sono concentrati sullo sviluppo di un vaccino in grado di prevenire l'infezione da HPV e le patologie ad essa correlate. La sfida era quella di poter affiancare un valido strumento di prevenzione primaria alle strategie di prevenzione secondaria già esistenti, in modo da poter ulteriormente ridurre il peso socio-sanitario derivante dalle patologie HPV-correlate.

Il concreto sviluppo dei vaccini anti-HPV e la conferma sperimentale della loro efficacia hanno aperto una nuova era nella prevenzione del cervico-carcinoma, offrendo opportunità e speranze fino ad ora inedite sia per gli operatori sanitari che per le donne (6).

Vedremo ora più in dettaglio le caratteristiche ed i profili di efficacia dei vaccini profilattici verso HPV.

Caratteristiche dei vaccini anti-HPV

Sono stati messi a punto, ed attualmente sono presenti in commercio in Italia, due vaccini profilattici verso l'HPV:

- un vaccino bivalente prodotto da GSK (Cervarix®) contenente L1-VLPs verso HPV 16 e 18, adiuvato con AS04 (idrossido di alluminio e monofosforil-lipide A)

- un vaccino tetravalente prodotto da Merck (Gardasil®) contenente L1-VLPs verso gli HPV16,18, 6 e 11, adiuvato con alluminio idrossifosfato solfato.

Entrambi i vaccini, quindi, sono costituiti da Virus-Like Particles (VLPs), ovvero particelle simil-virali costruite in laboratorio in cui le proteine capsidiche L1 si auto-assemblano a formare un "guscio" vuoto che mima perfettamente il virione dal punto di vista strutturale e morfologico.

Da un lato, le VLPs sono sicure in quanto non oncogene né infettanti, essendo prive del genoma virale, dall'altro, l'iperespressione della proteina L1 conferisce loro un'elevata immunogenicità.

I trials clinici condotti sia sul vaccino bivalente che su quello tetravalente hanno evidenziato, a distanza di 1 mese dal completamento del ciclo vaccinale, sieroconversione nel 99-100% nei soggetti vaccinati con risposte anticorpali notevolmente più elevate rispetto a quelle osservate dopo infezione naturale (7). La risposta anticorpale osservabile dopo infezione naturale è infatti molto blanda, tanto che è rilevabile solo in circa la metà dei soggetti affetti; questo perché da un lato questo tipo di infezione virale non presenta fasi di viremia ma resta confinato ad un livello essenzialmente mucosale, dall'altro perché l'HPV non determina fenomeni di citolisi e quindi di flogosi locale (3).

È importante segnalare che i livelli anticorpali sono inversamente proporzionali all'età dei soggetti vaccinati: nelle bambine e nelle pre-adolescenti la risposta immunitaria è più vivace di quella osservata ad esempio nelle donne tra i 26 ed i 55 anni (3).

Va inoltre sottolineato che, al momento, non è noto il livello anticorpale protettivo minimo: per determinarlo sarà indispensabile il follow-up a lungo termine dei soggetti vaccinati (3).

Entrambi i vaccini devono essere somministrati per via intra-muscolare in 3 dosi distinte nell'arco di 6 mesi: per il vaccino bivalente la schedula vaccinale prevede una prima dose al tempo 0, la seconda dose a 1 mese e la terza a 6 mesi; mentre per il vaccino tetravalente le 3 somministrazioni sono previste a 0, 2 e 6 mesi. Al momento non sono previste schedule vaccinali con 2 sole somministrazioni.

Va ribadito che entrambi i vaccini in commercio sono di tipo profilattico e pertanto non trovano alcuna applicazione nel trattamento delle lesioni HPV-correlate.

Evidenze scientifiche

Per entrambi i vaccini i profili di efficacia e di sicurezza sono stati valutati nel corso di trials clinici di fase II e III randomizzati placebo-controllo, condotti in doppio cieco. Al momento, lo studio di fase III, per il vaccino tetravalente, si è concluso, mentre per il bivalente si concluderà tra breve.

I risultati preliminari, desunti dalle analisi dei dati raccolti negli studi di fase III di entrambi i vaccini, sono più che incoraggianti: entrambi i vaccini si sono dimostrati altamente efficaci nel prevenire le infezioni persistenti e le lesioni CIN2+ causate dagli HPV contenuti nel cocktail vaccinale e, al contempo, si sono dimostrati sicuri e ben tollerati.

La designazione dell'efficacia nei confronti di lesioni CIN2+ come end-point primario è stata fatta in primo luogo alla luce di considerazioni etiche e, secondariamente, prendendo in considerazione la storia naturale dell'infezione (10).

Vediamo più nel dettaglio i dati della letteratura riguardo ai profili di efficacia, immunogenicità e sicurezza dei due vaccini.

Vaccino vs HPV, bivalente (Cervarix®)

L'efficacia del vaccino bivalente Cervarix® è stata inizialmente verificata in 2 trials clinici di fase II e III controllati, randomizzati, condotti in doppio cieco, in cui sono state arruolate nel complesso 19778 donne tra i 15 ed i 25 anni. I dati della prima sperimentazione sono stati pubblicati su Lancet dal gruppo di Diane Harper (11). In questo studio sono state prese in esame 1113 ragazze di età compresa tra 15 e 25 anni: il gruppo "trattamento" ha ricevuto 3 dosi di vaccino L1-VLP verso HPV16/18 mentre il gruppo di controllo ha ricevuto 3 dosi di placebo.

Ad un follow-up di 27 mesi, all'analisi dei risultati attesi sulla base del trattamento assegnato tramite randomizzazione (*intention-to-treat*), l'efficacia del vaccino è stata del 95.1% nella prevenzione delle infezioni persistenti da HPV16/18, e, del 92.9% nella prevenzione delle anomalie citologiche HPV16/18 correlate.

I dati relativi all'analisi *according-to-protocol*, cioè valutando il trattamento effettivamente ricevuto dai soggetti e considerando soggetti naive per i tipi virali in esame, rivelano un'efficacia del 91.6% verso l'infezione incidente e del 100% nei confronti dell'infezione persistente da HPV16/18.

In relazione alle anomalie citologiche, nel gruppo placebo sono stati diagnosticati 15 ASCUS, 14 LSIL ed 1 caso di HSIL, mentre nel gruppo di donne che hanno ricevuto il vaccino si sono registrati 1 caso di ASCUS, 2 LSIL e nessun caso di HSIL. Per quanto riguarda le lesioni istologicamente confermate, invece, 7 donne hanno sviluppato lesioni intra-epiteliali: 6 nel gruppo placebo (3 casi di CIN1 e 3 casi di CIN2) ed 1 nel gruppo trattamento. L'analisi più approfondita di quest'ultimo caso ha evidenziato che si trattava di una lesione correlata all'HPV51 (11).

I dati emersi da questo studio hanno messo in luce che il vaccino, oltre che efficace, è anche sicuro e ben tollerato dalle riceventi (11).

Il gruppo della Harper ha quindi deciso di estendere il follow-up dello studio in esame per altri 42 mesi, per una durata totale di 47.7 mesi. I dati emersi sono stati pubblicati su Lancet nell'Aprile 2006 e hanno confermato il profilo di efficacia, sicurezza ed immunogenicità già tracciato nello studio iniziale: il vaccino ha mostrato un'efficacia del 100% nella prevenzione delle lesioni HPV16/18 correlate e delle infezioni persistenti (12).

Il mantenimento di elevati titoli anticorpali si è osservato in oltre il 98% dei casi. Da questo studio è inoltre emerso un dato nuovo e cioè la presenza di cross-protezione nei confronti di altri 2 sierotipi virali, l'HPV 31 e l'HPV 45 (12).

Attualmente è in corso un ampio studio multicentrico di fase III, randomizzato, controllato, in doppio cieco, per valutare l'efficacia e la sicurezza del Cervarix® in una popolazione estesa di donne tra i 15 ed i 25 anni.

Nel trial, denominato "PATRICIA", sono state arruolate oltre 18000 ragazze provenienti da Europa, Nord America, America Latina, Sud Est Asiatico. I criteri per l'arruolamento erano: assenza di gravidanza in corso, stato di buona salute, aver avuto meno di 6 partner, portio intatta. Le ragazze sono state randomizzate mediante un sistema informatizzato in 2 gruppi: il gruppo di trattamento ha ricevuto il vaccino contenente L1-VLPs verso HPV16 e 18 mentre il gruppo di controllo ha ricevuto un vaccino anti-epatite A.

Nel Giugno 2007 sono stati pubblicati su Lancet i dati preliminari dello studio, desunti dall'interim analysis. L'end-point primario di valutazione era l'efficacia del vaccino nei confronti delle lesioni CIN2+, HPV16/18 correlate, in donne "naive" al tempo 0, cioè in quelle donne che, al momento dell'ingresso nello studio, erano sieronegative e HPV-DNA negative per i tipi virali contenuti nel vaccino (8).

End-points secondari erano la valutazione dell'efficacia verso CIN1, verso le infezioni persistenti e la valutazione del profilo di sicurezza e tollerabilità.

Il tempo di follow-up dalla somministrazione della prima dose di vaccino è stato di 14.8 mesi (8).

Dai dati dell'interim analysis è emerso che il Cervarix® ha un'efficacia del 90% nel prevenire lesioni CIN2+, HPV16/18 correlate, e del 89.2% nel prevenire le lesioni CIN1 correlate agli stessi tipi virali. Sono inoltre emerse ulteriori evidenze a favore dell'esistenza di cross-protezione verso gli HPV 31 e 45.

Per quanto riguarda i dati di immunogenicità, in oltre il 99.5% delle ragazze si è osservata sierconversione nei confronti di entrambi i tipi virali dopo somministrazione della 2^a e 3^a dose di vaccino.

Infine, non si sono osservate differenze statisticamente significative tra i due gruppi in studio in termini di eventi avversi, sebbene nel gruppo vaccino si sia osservata un'incidenza lievemente più alta di disturbi transitori nel sito di iniezione e di sintomi generali successivi alla vaccinazione (affaticamento, cefalea, mialgia) (8).

In conclusione, i risultati relativi all'interim analysis dello studio Patricia indicano che il Cervarix® è un vaccino efficace, sicuro e ben tollerato (8).

Vaccino vs HPV, tetravalente (Gardasil®)

Vari trials clinici di fase II e III hanno dimostrato l'efficacia del vaccino tetravalente nella prevenzione delle infezioni persistenti da HPV16/18 e delle lesioni correlate, garantendone al contempo la sicurezza e la tollerabilità.

I risultati più interessanti sono riportati in due studi principali di fase III, lo studio Future I ed il Future II, pubblicati sul New England Journal of Medicine.

Lo studio Future II è un trial multicentrico randomizzato, placebo-controllo, condotto in doppio cieco, nel quale sono state arruolate 12167 ragazze tra i 15 ed i 26 anni: ad un gruppo è stato somministrato il vaccino tetravalente, mentre all'altro è stato somministrato il placebo. I criteri di inclusione prevedevano l'arruolamento di ragazze in buona salute, non gravide, senza precedenti anomalie al Pap-test e che avessero avuto meno di 4 partner. Entrambi i gruppi sono stati poi seguiti in media per 3 anni dopo la somministrazione della prima dose.

Prendendo in esame la popolazione *per-protocol* (cioè donne con nessuna evidenza virologica di infezione nel mese successivo alla somministrazione della 3^a dose di vaccino), l'efficacia del vaccino nel prevenire lesioni CIN2+HPV16/18 correlate era del 98%. Andando a valutare la popolazione *intention-to-treat* (cioè tutte le donne arruolate nel trial, indipendentemente dalla positività dell'HPV-test o dallo stato anticorpale), l'efficacia verso il medesimo end-point era del 44%, tale percentuale scendeva al 17% se venivano presi in esame tutti gli HPV e non solo quelli contenuti nel cocktail vaccinale. Anche in donne "naive", almeno al momento della prima dose, e che potevano aver violato il protocollo (popolazione suscettibile non ristretta), le percentuali di efficacia clinica sulle lesioni francamente precancerose si sono mantenute elevate (95%) (9).

Quindi il Gardasil® si è rivelato molto efficace (98%) nel prevenire lesioni CIN2+HPV16/18 nelle donne non precedentemente esposte ai due tipi virali contenuti nel vaccino, mentre l'efficacia si è dimostrata inferiore (44%) se valutata in tutte le donne arruolate, comprese quelle già esposte all'infezione.

Relativamente allo studio FUTURE I, i dati di efficacia clinica sulle lesioni cervicali, di qualunque grado, e sulle lesioni genitali esterne, da HPV vaccinali, sono state del 100% nella popolazione "per-protocol" (9).

I dati relativi al follow-up indicano il mantenimento dell'efficacia e di elevati titoli anticorpali, pertanto non vi è al momento evidenza della temuta waning immunity. Per valutare tali aspetti oltre i 5 anni, sono necessari studi di fase IV sul lungo termine (9).

Da questo trial non sono emerse problematiche relative alla sicurezza del vaccino tetravalente, che è risultato sicuro e ben tollerato (9).

Nel Maggio 2007 sono stati pubblicati su Lancet i dati emersi da un'analisi combinata di 3 trials relativi all'efficacia del vaccino quadrivalente nella prevenzione delle lesioni di alto grado di vulva e vagina: sono state prese in esame 18174 donne di età compresa tra 16 e 26 anni arruolate per 3 trials clinici in 24 Paesi in America, Europa ed Asia.

I risultati di questa analisi hanno mostrato che il vaccino tetravalente ha un'efficacia del 97% nel prevenire i casi di VIN2+ e di VaIN2+HPV16/18 correlate nelle donne "naive" nei confronti di tali virus al momento della 1^a dose; l'efficacia sale al 100% se consideriamo una popolazione di donne "naive" per il periodo di somministrazione delle 3 dosi. Nella popolazione *intention-to-treat*, che comprende donne già infettate o con pregresse lesioni al momento della somministrazione della 1^a dose di vaccino, l'efficacia era del 71% (13).

Dal momento che i casi di cancro della vulva e della vagina sono molto rari nelle donne giovani, questo end-point va comunque considerato come secondario (13). Sono in corso studi che potrebbero avvalorare l'ipotesi di una cross-protection (14).

Conclusioni

Alla luce degli ottimi e rassicuranti risultati ottenuti in fase sperimentale, negli Stati Uniti la FDA (Food and Drug Administration) ha approvato la commercializzazione del vaccino tetravalente nel Giugno 2006, seguita, a Settembre dello stesso anno, dall'EMA (European Medicine Agency). Per quanto riguarda il vaccino bivalente, l'approvazione alla commercializzazione è stata già accordata in Australia e, nel Luglio 2007, anche dall'EMA.

In Italia l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), con la determinazione del 28 Febbraio 2007 pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale, ha deliberato sul regime di rimborsabilità e sul prezzo di vendita del vaccino tetravalente classificandolo come farmaco in classe H-RR, cioè esitabile gratuitamente dalle strutture sanitarie pubbliche ad un target limitato di popolazione (attualmente ragazze nel 12° anno di vita) e disponibile a pagamento nelle farmacie dietro presentazione di ricetta medica (15).

Nella determinazione AIFA viene altresì specificato che il vaccino trova indicazione nella prevenzione della displasia di alto grado del collo uterino (CIN2/3), del cervico-carcinoma, delle lesioni di alto grado della vulva (VIN2/3) e delle lesioni condilomatose causate dagli HPV 16, 18, 6 e 11 (15).

Nel Dicembre 2007 l'AIFA ha infine approvato la commercializzazione del vaccino bivalente.

In sintesi, nel foglietto illustrativo del Cervarix® si legge che è indicato per la prevenzione della neoplasia intraepiteliale della cervice uterina di grado elevato (CIN di grado 2 e 3) e del cancro della cervice uterina legato causalmente al Papilloma Virus umano (HPV) tipo 16 e 18.

Per quanto riguarda il Gardasil®, il foglietto illustrativo riporta che è un vaccino per la prevenzione delle lesioni genitali precancerose (del collo dell'utero, della vulva e della vagina), del cancro del collo dell'utero e delle le-

sioni genitali esterne (condilomi acuminati) causati dal Papillomavirus Umano (HPV) tipi 6, 11, 16 e 18.

Con l'approvazione di entrambi i vaccini da parte degli organi competenti e con la successiva messa in commercio si apre un nuovo e stimolante scenario nella prevenzione del cervico-carcinoma, e di tutte le altre patologie HPV correlate; ai "tradizionali" strumenti di prevenzione secondaria per la prima volta sarà concretamente possibile affiancare un valido strumento di prevenzione primaria.

La sfida più importante e impegnativa è adesso quella di introdurre una campagna vaccinale efficace e in grado di garantire un reale beneficio in termini di salute pubblica. L'Italia, peraltro, a partire da quest'anno, sarà il primo Paese ad offrire gratuitamente ed attivamente il vaccino alla popolazione target (ragazze nel 12° anno di vita): infatti gli altri Paesi Europei che hanno deciso di includere il vaccino anti-HPV nei programmi di immunizzazione nazionale (Germania, Austria, Francia) al momento non hanno deliberato sulla modalità di rimborso del farmaco.

Nell'Agosto 2006 la WHO ha pubblicato una guida riguardante l'introduzione dei vaccini profilattici: le raccomandazioni contenute in questo documento sono basate sui dati della letteratura e sulla storia naturale e l'epidemiologia dell'infezione da HPV e hanno lo scopo di promuovere un uso corretto, efficace ed equo della vaccinazione.

Le raccomandazioni riguardo alla futura campagna vaccinale sono state discusse anche dal Consiglio Superiore di Sanità, nel corso della seduta che si è tenuta l'11 Gennaio 2007, e sostanzialmente si attengono a quanto già contenuto nel documento della WHO (16).

Le raccomandazioni riguardano in particolare le finalità e modalità della vaccinazione, la scelta della popolazione target, l'integrazione della futura campagna vaccinale con gli strumenti di prevenzione secondaria e cioè gli screening.

Le Agenzie per l'approvazione dei farmaci operanti in Europa e negli Stati Uniti (FDA, EMEA, AIFA) hanno riconosciuto l'impiego del vaccino profilattico verso l'HPV nella prevenzione delle infezioni persistenti e delle lesioni displastiche, correlate e causate dagli HPV contenuti nel cocktail vaccinale; per quanto riguarda il vaccino tetravalente è riconosciuto l'impiego nella prevenzione dei condilomi ano-genitali.

A queste raccomandazioni si allinea anche la SICPCV. Risulta, perciò, chiaro che i vaccini in esame sono di tipo profilattico e non trovano alcun tipo di impiego nella terapia di lesioni HPV-correlate.

L'efficacia dei vaccini, sia tetravalente che bivalente, è risultata massima (>90%) nelle donne "naive" al momento della vaccinazione, cioè in quelle donne che non erano mai state infettate dagli HPV contenuti nel cocktail

vaccinale. Nelle donne "non-naive" al momento della vaccinazione, l'efficacia è risultata comunque elevata, sebbene inferiore rispetto al gruppo "naive", poiché il vaccino era protettivo nei confronti degli HPV contenuti nel cocktail vaccinale e da cui la donna non era infettata: infatti è estremamente raro che un soggetto sia coinfettato sia dall'HPV 16 che dal 18 (3,6). Pertanto non vi sono indicazioni per eseguire l'HPV-DNA test prima di sottoporre la ragazza o la donna a vaccinazione (6).

Nella definizione della popolazione target a cui somministrare il vaccino profilattico, i fattori da prendere in esame sono: età di maggior efficacia del vaccino, durata della protezione conferita e possibilità di realizzare un buon piano di distribuzione. Non va poi dimenticato che l'infezione da HPV generalmente viene acquisita poco dopo l'inizio dell'attività sessuale e che, in linea teorica, il vaccino dovrebbe essere somministrato prima di tale momento, cioè prima dell'esposizione al virus (10).

Le attuali licenze commerciali in vigore nel nostro Paese, così come negli USA e in altri Paesi Europei, prevedono la somministrazione del vaccino in ragazze e giovani donne di età compresa tra i 9 ed i 26 anni, per il vaccino tetravalente, e, tra i 10 e 25 anni per il bivalente. Al momento non vi sono dati pubblicati a conferma dell'efficacia e della sicurezza del vaccino in bambine di età inferiore ai 9 anni o in donne di età superiore ai 26 anni. Peraltro è probabile che in futuro, alla luce degli studi attualmente in corso su altre classi di età, i range verranno ampliati (10).

In base alla storia naturale e all'epidemiologia dell'infezione e ai dati di efficacia e sicurezza del vaccino sia la WHO che il Consiglio Superiore di Sanità (CSS), hanno individuato come target primario di popolazione le ragazze di età compresa tra i 9 e i 13 anni di età, mentre le ragazze e le giovani donne tra i 14 ed i 26 anni rappresentano il target secondario. La scelta delle pre-adolescenti come target primario è stata presa alla luce del fatto che in questa fascia di età il rischio di esposizione al virus è estremamente basso e che la risposta immunitaria al vaccino risulta particolarmente vivace, come confermato dai dati degli studi di fase III (3).

Negli USA l'Advisory Committee for Immunization Practices (ACIP) del CDC raccomanda di vaccinare in modo routinario le ragazze di 11-12 anni, autorizzando comunque la somministrazione tra i 9 ed i 12 anni e tra i 13 ed i 26.

In Italia il Ministero della Salute, in linea con quanto deliberato dal CSS e in accordo con la conferenze Stato-Regioni, ha posto in essere che a partire dal 2008 la vaccinazione verso l'HPV venga offerta gratuitamente ed attivamente alle ragazze nel 12° anno di vita. L'estensione della vaccinazione ad altre fasce di età (14-18 anni, 25-26 anni) verrà valutata in base alla disponibilità delle

risorse finanziarie e all'impatto della vaccinazione nelle pre-adolescenti.

Nella guida pubblicata dalla WHO viene suggerito di studiare strategie di "catch-up", ovvero di recupero, delle ragazze tra i 14 ed i 26 anni non precedentemente vaccinate; viene altresì specificato che tali strategie devono essere adattate alla realtà economica e sanitaria di ogni singolo Paese e non devono comunque distrarre fondi dalla campagna vaccinale rivolta al target primario di popolazione (3).

Secondo le attuali raccomandazioni la vaccinazione è rivolta solo a soggetti di sesso femminile, non vi sono infatti dati a supporto di una reale efficacia in termini di costo-efficacia nell'estendere la vaccinazione alla popolazione maschile (3,10). Potenzialmente la vaccinazione di soggetti di sesso maschile potrebbe determinare sia effetti diretti (riduzione nell'incidenza di condilomi e neoplasie del pene e dell'ano) che indiretti (riduzione della trasmissione dell'HPV alla popolazione femminile).

Tuttavia dati preliminari, emersi da studi condotti in Finlandia coinvolgendo anche i maschi, mostrano che, laddove la copertura vaccinale della popolazione femminile è elevata, il beneficio che si ottiene vaccinando i maschi è marginale a fronte di un incremento della spesa sanitaria (10).

Per quanto riguarda le donne in gravidanza, al momento non è nota la sicurezza del vaccino e pertanto ne è sconsigliata la somministrazione (3). Il vaccino può essere somministrato durante l'allattamento e la contraccezione ormonale.

Non vi sono dati pubblicati sull'efficacia e sicurezza della vaccinazione in soggetti HIV-positivi, sebbene siano in corso studi clinici proprio in questo target di popolazione; in ogni caso, al momento la somministrazione nelle persone sieropositive non è raccomandata (3).

Come chiaramente indicato nella guida pubblicata dalla WHO e come ribadito dal Ministero della Salute, la campagna vaccinale verso l'HPV deve essere considerata come un aspetto di un più ampio progetto di prevenzione del cervico-carcinoma, che comprende anche i programmi di prevenzione secondaria: pensare ad una strategia vaccinale completamente slegata dalle campagne di screening esistenti è assolutamente errato, al contrario sarà auspicabile promuovere e rafforzare l'integrazione tra queste due realtà (10, 16).

Si suppone che i vaccini in commercio saranno in grado di prevenire circa il 70% dei casi di cervico-carcinoma (cioè quelli ascrivibili agli HPV 16 e 18), mentre non saranno protettivi verso il rimanente 30% dei casi, causato da HR-HPV non contenuti nel cocktail vaccinale.

Pertanto sarà essenziale fare adeguate campagne informative allo scopo di esortare le donne vaccinate ad aderire comunque alle campagne di screening, secondo le linee guida locali. Da parte degli operatori sanitari, ed

in particolare da parte dei ginecologi, non deve partire il messaggio che la vaccinazione andrà a sostituire lo screening e che quest'ultimo, nel futuro, non sarà di alcuna utilità nella prevenzione del cervico-carcinoma. Al contrario, vaccinazione e screening devono essere presentati come due realtà complementari, entrambe con la finalità di prevenire il cervico-carcinoma (3,10).

Se le donne vaccinate non aderiranno alla campagna di screening, ritenendo erroneamente di essere totalmente protette dal rischio di neoplasia cervicale, i casi di cervico-carcinoma paradossalmente potrebbero registrare un incremento anziché una riduzione.

Affinchè la prevenzione della patologia cervico-vaginale sia realmente efficace in tutti i suoi strumenti (screening, vaccinazione) è fondamentale l'integrazione del lavoro svolto dai vari operatori sanitari che vi prendono parte (servizi vaccinali, consultori, medici di medicina generale, pediatri di libera scelta). In tal senso sarà fondamentale fornire alle varie categorie professionali occasioni di formazione allo scopo di migliorare le conoscenze scientifiche e le capacità operative (10).

Al momento, in base a modelli matematici che tengono conto dell'efficacia del vaccino, la strategia che sembra maggiormente cost-effective prevede la vaccinazione alle pre-adolescenti nel 12° anno di vita con prima chiamata allo screening al 25° anno e successivi controlli triennali.

È verosimile che in futuro, in relazione all'efficacia e accettabilità della campagna vaccinale, vengano introdotti dei correttivi nelle linee guida delle politiche di screening: ad esempio, innalzando l'età di prima chiamata (da 25 a 30 anni) e/o aumentando la durata degli intervalli tra una chiamata e l'altra (da 3 a 5 anni). In tal modo sarà possibile ottenere una riduzione dei costi a fronte di ottimi risultati in termini di prevenzione.

Ora che nel nostro Paese la campagna vaccinale è già iniziata, sarà di fondamentale importanza attenersi il più possibile alle linee guida tracciate dagli organi nazionali ed internazionali come anche sarà essenziale monitorare la pratica vaccinale in modo capillare e attento.

Il monitoraggio della campagna servirà, da un lato a stimare l'impatto economico del programma vaccinale, a valutarne la copertura sulla popolazione e a conoscere nel medio termine le modificazioni dei profili di malattia rispetto all'epoca pre-vaccinale, dall'altro, a registrare gli eventuali eventi avversi per migliorare le conoscenze sul profilo di sicurezza dei vaccini (16).

Le informazioni che emergeranno dalla fase IV post-marketing saranno cruciali per poter chiarire gli aspetti non ancora noti riguardanti il vaccino anti-HPV ovvero:

- durata dell'immunizzazione;
- determinazione di livelli anticorpali protettivi;
- efficacia in soggetti immunodepressi;
- efficacia in altre coorti di età;
- eventuale teratogenicità.

Bibliografia

1. IARC Working Group "Human Papillomaviruses IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans" Vol.64, Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1995
2. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X et al "Against which HPV types shall we vaccinate and screen? The international perspective" *Int J Cancer* 2004; 111:278-285
3. WHO/UNPFA "Preparing for the introduction of HPV vaccines; policy and programme guidance for Countries" World Health Organization 2006
4. Frazer IH, Cox JT, Mayeaux EJ et al "Advances in prevention of cervical cancer and other HPV-related disease" *Ped Infect Dis J* 2006;25:565-81
5. AIRT Working Group: I tumori in Italia- Rapporto 2006 Incidenza, mortalità e stime. *Epidemiologia e prevenzione* 2006;(1) S:64-5
6. Eurogin 2007 Road map on cervical cancer prevention
7. Arbyn M., Dillner J., "Review of current knowledge on HPV vaccination: an appendix to the European Guide-lines for quality assurance in cervical cancer screening" *J Clin Virol* 2007
8. Paavonen J et al. "Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like particle vaccine against infection with HPV16 e 18 in young women: an *Lancet*, Vol369, Issue 9580, pp2161-2170, June-July 2007
9. The Future II Study Group "Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions" *New Engl J Med* May 2007; Vol 356:1915-1927
10. American Cancer Society Guidelines for HPV vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors *Cancer J Clin* 2007; 57:7-28
11. Harper DM et al "Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with HPV types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial" *Lancet* 2004; 364:1757-1765
12. Harper DM et al "Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against HPV types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial" *Lancet* 2006; 367:1247-1255
13. Joura E. et al., "efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6,11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of 3 randomised clinical trials" *The Lancet*, vol369, Issue 9574, pp1693-1702, May 2007
14. Brown D (for the FUTURE Study Group) Abstract ICAAC 2007
15. AIFA, Bollettino Italiano del Farmaco, N. 1, 2007,
16. Consiglio Superiore di Sanità Sessione XLVI, sezioni congiunte II e III, seduta dell'11 Gennaio 2007