



Rapporti

ISTISAN

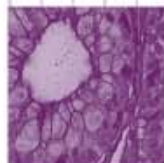
10/48



Convegno
Infezione da HPV: dalla diagnosi precoce
alla prevenzione primaria



Istituto Superiore di Sanità
Roma, 8-9 febbraio 2010



ISSN 1123-3117

ATTI
A cura di C. Giorgi

www.iss.it

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Convegno
Infezione da HPV: dalla diagnosi precoce
alla prevenzione primaria

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 8-9 febbraio 2010

ATTI

A cura di Colomba Giorgi
Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate

ISSN 1123-3117
Rapporti ISTISAN
10/48

Istituto Superiore di Sanità

Convegno. Infezione da HPV: dalla diagnosi precoce alla prevenzione primaria. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 8-9 febbraio 2010. Atti

A cura di Colomba Giorgi

2010, iii, 78 p. Rapporti ISTISAN 10/48

L'infezione da papillomavirus umani (*Human Papillomavirus*, HPV) è una importante causa di tumori a livello dell'epitelio anogenitale, orofaringeo e cutaneo. Tra questi il cancro della cervice è quello con maggiore prevalenza e costituisce la seconda causa di morte per cancro nel mondo. Lo screening per il cancro della cervice è attuato utilizzando Pap-test ed esame pelvico. Questa tecnologia è largamente disponibile nel mondo industrializzato, dove ne ha ridotto l'incidenza, ma non è facilmente disponibile nelle regioni in via di sviluppo, dove l'incidenza e la mortalità del cancro alla cervice rimangono molto alte. L'associazione del cancro della cervice con l'infezione dai tipi di HPV ad "alto rischio" ha creato una opportunità unica per lo sviluppo di nuove tecnologie diagnostiche per la rilevazione del virus e per la prevenzione e cura del cancro della cervice attraverso strategie vaccinali anti-virali. In questo Convegno si è discusso di queste nuove strategie, come integrarle con quelle disponibili e i loro effetti sulla sanità pubblica.

Parole chiave: Papillomavirus umani; Cancro della cervice; diagnosi; Vaccini anti-HPV

Istituto Superiore di Sanità

Meeting. HPV infection: from early diagnosis to primary prevention. Istituto Superiore di Sanità. Rome, February 8-9 2010. Proceedings.

Edited by Colomba Giorgi

2010, iii, 78 p. Rapporti ISTISAN 10/48 (in Italian)

Human papillomavirus (HPV) infection is a leading cause of virus-associated cancers of anogenital, oropharyngeal and cutaneous epithelium. The most prevalent of these cancers is the cervical one, the second most common cause of cancer-related deaths in women worldwide. Screening for cervical cancer is accomplished utilising a Pap smear and pelvic exam. While this technology is widely available and has reduced cervical cancer incidence in industrialized nations, it is not readily available in third world countries where the cervical cancer incidence and mortality remain high. Cervical cancer association with infection with "high risk" HPV types has created a unique opportunity to develop new diagnostic technologies for the detection of the virus and to prevent or treat cervical cancer through anti-viral vaccination strategies. In this meeting the advantages of these new strategies, how to correlate them to those available and their effects on public health have been discussed.

Key words: Human papilloma virus; Cervical cancer; Diagnosis; HPV vaccines

Si ringraziano: per l'ISS, Felicia Grasso, Stefania Mochi, Luisa Accardi, Paola Di Bonito; per la Fondazione SmithKline, Maurizio Bassi e Paolo Rizzini.

Per informazioni su questo documento scrivere a: colomba.giorgi@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Giorgi C (Ed.). *Convegno. Infezione da HPV: dalla diagnosi precoce alla prevenzione primaria. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 8-9 febbraio 2010. Atti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2010. (Rapporti ISTISAN 10/48).

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© Istituto Superiore di Sanità 2010

INDICE

Premessa	iii
----------------	-----

I SESSIONE

HPV: Infezione e meccanismi patogeni

Epidemiologia dell'infezione da HPV e cancro della cervice <i>Salvatore Vaccarella</i>	3
Meccanismi molecolari delle oncoproteine E6 ed E7 dei papilloma virus umani <i>Massimo Tommasino</i>	4
Infezioni HPV extragenitali <i>Aldo Di Carlo</i>	8
Variabilità del virus HPV <i>Maria Lina Tornesello, Franco Buonaguro</i>	13

II SESSIONE

Prevenzione e terapia: oggi e domani

HPV test e tipizzazione virale <i>Francesca Carozzi</i>	21
Vaccini profilattici contro l'infezione da HPV: dati di immunogenicità <i>Giovanni Gabutti</i>	23
Vaccini profilattici contro l'infezione da HPV: evidenze degli studi clinici <i>Roberto Piccoli, Nicoletta De Rosa, Antonella Bertrando, Neri Stella</i>	31
Valutazione costo-beneficio della vaccinazione di massa contro HPV <i>Chiara de Waure, Walter Ricciardi</i>	36
Vaccini profilattici di seconda generazione <i>Maria Saveria Campo</i>	38
Nuove strategie terapeutiche per la cura di lesioni associate all'infezione di HPV <i>Colomba Giorgi</i>	39

III SESSIONE

Vaccino profilattico e vaccinazione

Strategie vaccinali anti-HPV e limiti della vaccinazione <i>Paolo Castiglia</i>	45
Screening al tempo della vaccinazione <i>Mario Sideri</i>	57

TAVOLA ROTONDA

Esperienze di vaccinazione in alcune Regioni italiane

Vaccinazione anti-HPV nella regione Veneto: strategia e copertura vaccinale <i>Francesca Russo, Cinzia Piovesan, Francesca Pozza</i>	61
Campagna vaccinale nelle dodicenni: verso un programma integrato di prevenzione del cervico-carcinoma nel Lazio <i>Paolo Giorgi Rossi, Francesco Chini</i>	64
Esperienza della campagna di vaccinazione anti-HPV in Puglia <i>Cinzia Germinario, Silvio Tafuri</i>	71
La vaccinazione vista dalla parte delle donne <i>Cristina Brusati</i>	74
Considerazioni conclusive del convegno <i>Paolo Bonanni, Giovanni Renga</i>	77

PREMESSA

In questo rapporto sono riportati i contributi dei relatori che hanno partecipato al Convegno “Infezioni da papilloma virus umano (HPV): dalla diagnosi precoce alla prevenzione primaria”, tenutosi presso l’Istituto Superiore di Sanità (ISS), Roma, 8-9 febbraio 2010, organizzato dal Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate dell’ISS, in collaborazione con la Fondazione SmithKline e con il patrocinio della Società Italiana di Virologia.

Il Convegno rivolto a biologi, ginecologi, operatori sanitari, pediatri ha registrato una buona accoglienza da parte della comunità scientifica con la partecipazione numerosa e attenta di operatori del settore.

L’infezione da HPV è la più comune infezione sessualmente trasmessa nel mondo ed è stata riconosciuta come causa necessaria, anche se non sufficiente, del cancro della cervice nelle donne. Lo sviluppo e la commercializzazione di vaccini profilattici contro l’infezione di due tipi di HPV, il 16 e 18, responsabili globalmente del 70% dei cancri della cervice, ha aperto una grande discussione nella comunità scientifica sulla efficacia di questi vaccini, sulla loro possibile utilizzazione in campagne vaccinali e l’armonizzazione della vaccinazione con gli altri mezzi di prevenzione in atto, quali lo screening della popolazione femminile mediante Pap-test o DNA-test.

In questo Convegno si è cercato di far dialogare due mondi scientifici: quello rivolto allo studio fondamentale dei meccanismi dell’infezione virale che portano alla trasformazione cellulare e quindi al cancro e quello che opera sul campo valutando i mezzi di prevenzione messi in atto.

Tutte le sessioni sono state molto partecipate ed ogni relazione è stata seguita da interessanti discussioni.

Nella conclusione i relatori P. Bonanni e G. Renga hanno riportato i punti importanti della discussione che si è sviluppata durante il Convegno e le problematiche ancora aperte per la valutazione dell’impatto della vaccinazione anti-HPV sulla incidenza delle neoplasie correlate all’infezione da HPV.

I SESSIONE
HPV: Infezione e meccanismi patogeni

Moderatore: Giovanni Rezza

EPIDEMIOLOGIA DELL'INFEZIONE DA HPV E CANCRO DELLA CERVICE

Salvatore Vaccarella

Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro, Lione (Francia)

Ogni anno approssimativamente mezzo milione di donne in tutto il mondo sviluppa il cancro della cervice, che è causa di morte di circa 240000 donne per anno. La maggioranza dei decessi avviene nelle regioni di scarse risorse economiche, dove i programmi di screening sono praticamente inesistenti. L'infezione persistente con uno dei 12 papillomavirus umani (*Human Papilloma Virus*, HPV) oncogeni è riconosciuta come causa necessaria, ma non sufficiente, di quasi tutti i casi di cancro della cervice. L'infezione dei due tipi HPV16 e HPV18 da soli sono responsabili per oltre il 70% casi di cancro invasivo della cervice.

L'infezione da HPV è inoltre associata ad almeno metà di tutti gli altri tumori del basso tratto genitale sia nelle donne che negli uomini. Approssimativamente 100000 nuovi casi vengono diagnosticati in entrambi i generi ogni anno nel mondo di cancro dell'ano, della vulva, della vagina e del pene. Inoltre una frazione minore, da 2 a 10%, dei cancri cosiddetti tastacollo, sono associati ad infezioni da HPV. In definitiva l'infezione da HPV è considerata la causa di circa il 5% dei tumori nelle donne nelle regioni sviluppate e di circa il triplo nelle regioni in via di sviluppo.

L'infezione da HPV è la più comune infezione sessualmente trasmessa in molte regioni del mondo. La prima infezione avviene generalmente dopo il primo rapporto sessuale. La sorveglianza dell'infezione da HPV, condotta in quattro continenti dalla *International Agency for Research on Cancer* (Lione), ha mostrato che la prevalenza dell'infezione varia in modo sostanziale da una popolazione all'altra e si aggira da 2% a 50% in donne di età fra 15 e 64 anni. E' interessante notare che un'alta prevalenza, maggiore del 15% in donne di età tra 15 e 19 anni, è stata rilevata non solo in regioni con un ben conosciuto alto-rischio per il cancro della cervice ma anche in aree, come la Cina e la Mongolia, dove la frequenza del cancro della cervice, anche se non accuratamente conosciuta, si pensa essere bassa.

Sostanziali differenze sono state osservate in curve di prevalenza dell'infezione di specifiche età in differenti popolazioni. In alcune regione con bassa disponibilità di risorse, le curve età-specifiche non sono sovrapponibili a quelle corrispondenti delle regioni con alta disponibilità di risorse; queste ultime mostrano un picco in corrispondenza alle giovani donne che velocemente decresce con il crescere dell'età. Al contrario, in molte regioni dell'Asia e dell'Africa, cioè India, Nepal, Cina, Algeria, Nigeria e Guinea, la prevalenza dell'infezione da HPV è simile nelle donne nei differenti gruppi di età e, in alcune aree molto alto anche nelle donne di età media. Queste differenze nelle curve età-specifiche della prevalenza dell'infezione da HPV sottolineano che bisogna essere molto cauti nel desumere la storia naturale dell'infezione da HPV dalle prevalenze età-specifiche e tali differenze dovrebbero aiutare nella definizione di strategie preventive basate sui vaccini HPV disponibili e programmi di screening basati sui test per il rilevamento dell'HPV.

MECCANISMI MOLECOLARI DELLE ONCOPROTEINE E6 ED E7 DEI PAPILOMA VIRUS UMANI

Massimo Tommasino

Infezioni e Biologia del Cancro, Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro, Lione (Francia)

La famiglia *Papillomaviridae* comprende più di 100 differenti tipi di papillomavirus umani (*Human Papilloma Virus*, HPV) che mostrano un tropismo differente per gli epiteli squamosi mucosali e cutanei (1). Un albero filogenetico che raggruppa i differenti tipi di HPV in generi è stato disegnato sulla base delle omologie della sequenza nucleotidica della proteina maggiore del capsido L1 (1, 2). Il genere Alfa include approssimativamente 30 tipi di HPV che infettano le mucose del tratto genitale e molti tipi benigni di HPV cutanei. I tipi virali mucosali sono divisi in due gruppi: HPV a basso-rischio, quali i tipi 11 e 6, principalmente associati con verruche genitali benigne e HPV ad alto-rischio, agenti eziologici del cancro della cervice e di una parte di altri tumori umani, responsabili complessivamente del 5% di tutti i tumori umani (3). Il genere Beta include un largo numero di tipi HPV che infettano preferenzialmente la pelle e che sembrano associati, insieme ad altri fattori di rischio, allo sviluppo del cancro non-melanoma della pelle (NMSC). Gli altri generi, Gamma, Mu e Nu, includono HPV cutanei normalmente associati con lo sviluppo di papillomi e verruche cutanei.

I tipi virali mucosali ad alto-rischio sono quelli più studiati. Studi epidemiologici condotti in tutto il mondo indicano che 18 tipi differenti di HPV ad alto-rischio, cioè i tipi 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, e 82, sono associati con il cancro della cervice (4). HPV16 ed HPV18 sono i tipi più frequentemente rilevati nei cancri della cervice, essendo trovati rispettivamente nel 50% e 20% dei casi (5). Una parte di altre neoplasie maligne, quali il cancro anale, il cancro penile, il cancro della vulva e della vagina e il cancro testa-collo, sono stati associati con HPV ad alto-rischio. È da notare che questi cancri, in contrasto con quello della cervice, sembrano preferenzialmente associati con HPV16. Per esempio, nella parte di cancri testa-collo attribuiti alla infezione da HPV, approssimativamente il 25%, il tipo 16 è stato trovato nel 99% dei casi (6).

Il genoma dell'HPV è costituito da un filamento a doppia catena di DNA di 8Kb e contiene approssimativamente 8 geni. Due regioni funzionali del genoma sono state identificate: (i) una regione codificante per le proteine precoci, E1, E2, E4, E5, E6 ed E7, e (ii) un'altra codificante per le proteine tardive, le due proteine contenute nel capsido virale, la maggiore L1 e la minore, L2. Il genoma virale contiene inoltre una regione non codificante, chiamata "long control region" (LCR), in cui sono presenti gli elementi regolatori coinvolti nella replicazione e trascrizione del DNA virale (7).

Studi biologici, focalizzati su HPV16 ed HPV18, hanno chiaramente dimostrato che le proteine E6 ed E7 sono le maggiori oncoproteine virali e sono direttamente coinvolte nel promuovere la trasformazione cellulare ed l'alterazione delle vie legate alla induzione della risposta immunitaria (3,8), mediante l'interazione con proteine cellulari. L'interazione più esplorata è quella che coinvolge la proteina E7 e le proteine cellulari "pocket", pRb, p107 e p130, importanti regolatori del ciclo cellulare. Esse regolano negativamente, attraverso associazione diretta, l'attività di diversi fattori di trascrizione, inclusi i membri della famiglia E2F (E2F1-5). Nel ciclo cellulare normale, la fosforilazione di pRb, mediata dall'attività della chinasi ciclina-dipendente (CDK), provoca la scissione del complesso pRb/E2F con la conseguente attivazione di E2F. E7 di HPV16 lega le proteine "pocket" e, analogamente di

quanto avviene con la fosforilazione mediata da CDK, tale legame risulta nel rilascio di E2F attivo che, a sua volta, attiva la trascrizione di un gruppo di geni codificanti per proteine essenziali per la progressione del ciclo cellulare, come la ciclina E e la ciclina A. La proteina E7 di HPV16, promuovendo la destabilizzazione di pRb attraverso la via ubiquitina-proteosoma è in grado di indirizzare le cellule verso la fase S.

L'attività più caratterizzata della proteina E6 di HPV16 è la sua abilità di indurre la degradazione della proteina onco-soppressore p53 attraverso la via dell'ubiquitina. Questa proteina cellulare è un fattore trascrizionale che può avviare l'arresto del ciclo cellulare o l'apoptosi in risposta a stress o danno del DNA. E6 lega una proteina cellulare di 100kD, E6AP, E6 associated protein, che ha funzioni simili ad una proteina ubiquitina-ligasi, E3. Il complesso E6/E6AP lega la proteina p53 che molto rapidamente diventa ubiquinata e, come conseguenza, è indirizzata al proteosoma per la degradazione. Mentre il maggior ruolo della p53 è quello di salvaguardare l'integrità del genoma inducendo l'arresto cellulare e o l'apoptosi, le cellule che esprimono E6 mostrano instabilità cromosomale che aumenta la probabilità dell'evoluzione di queste cellule verso la trasformazione maligna. Finora un grande numero di bersagli cellulari di E6 ed E7 sono stati identificati. Alcune di queste proteine sono coinvolte nel controllo di eventi fondamentali quali la proliferazione, la senescenza, l'apoptosi, la differenziazione e la risposta immune. Similmente alle proteine pRb e P53, l'interazione di E6 ed E7 con i loro bersagli cellulari, come la proteina pro-apoptotica Bak e NFX1-91, regolatori negativi trascrizionali di hTERT (*human Telomerase Reverse Transcriptase*), porta ad una degradazione di questi ultimi. È interessante notare come l'analisi comparativa di E6 ed E7 dei differenti tipi virali ha portato alla identificazione di proprietà specifiche per queste proteine appartenenti agli HPV alto-rischio (3).

Molti studi hanno mostrato che, oltre alla capacità di indurre trasformazione cellulare, E6 ed E7 di HPV ad alto-rischio hanno la proprietà di deregolare l'immunità innata e acquisita. Recentemente noi abbiamo riportato che la modulazione dell'immunità innata indotta da E6 ed E7 di HPV16 è mediata da una famiglia di proteine, i "Toll Like Receptors" (TLR), che rappresentano i sensori chiave dell'evasione immunologica dei patogeni. È interessante notare che le due oncoproteine sembra usino due distinti e non ancora caratterizzati meccanismi per l'inibizione del TLR9, la cui caratteristica è quella di riconoscere le sequenze di DNA a doppia catena. Questa proprietà non sembra conservata dalle proteine dei tipi di HPV a basso-rischio (9). È stato inoltre mostrato che E6 di HPV16 interagisce con il fattore 3 regolatore dell'interferon (IRF-3), un regolatore trascrizionale positivo del promoter dell'INF β , che è attivato in risposta ad una infezione virale. Il legame di E6 inibisce la funzione trans-attivante di IRF-3 (10) permettendo al virus di aggirare la risposta antivirale della cellula infetta. Inoltre, anche E7 è in grado di eludere la sorveglianza immunologica legandosi e quindi prevenendo l'azione attivante di IRF-1 dei promotori IFN α e IFN β (11, 12).

L'adesione dei cheratinociti e delle cellule presentanti l'antigene nella epidermide, cioè le cellule di Langerhans, è mediata dalla E-caderina. È stato mostrato che E6 può ridurre il livello di E-caderina sulla superficie dei cheratinociti, limitando la presentazione dell'antigene virale alle cellule di Langerhans e così favorendo la sopravvivenza del virus (13, 14).

Un meccanismo ben conosciuto mediante il quale la oncoproteina E7 è in grado di sopprimere la risposta citotossica consiste nella down-regolazione del trasportatore associato alla proteina antigenica 1 (TAP-1). Agendo su meccanismi post-traslazionali, E7 è in grado di ridurre l'espressione di TAP-1, molecola chiave per il trasporto e il caricamento dei peptidi ottenuti dal processamento dell'antigene. L'inibizione di TAP-1 conseguentemente riduce la presentazione dell'antigene da parte del maggior complesso di istocompatibilità di classe I (MHC-1) indebolendo drammaticamente la risposta CTL. Da notare che una espressione ridotta

di TAP-1 e MHC-1 è stata osservata in biopsie di papillomatosi della laringe positive per HPV a basso-rischio (15-17).

È noto che citochine e chemochine, specialmente quelle che hanno come bersaglio il sistema immunitario, sono molecole fondamentali responsabili dell'organizzazione della risposta immune contro patogeni. Gli HPV, come altri virus, hanno sviluppato meccanismi per aggirare la sorveglianza immunologica alterando il pattern di espressione delle citochine. La down-regolazione dell'espressione del TNF α e una concomitante attenuata risposta di questa citochina pro infiammatoria è stata osservata nella progressione di lesioni cancerose cervicali, mentre la molecola antiinfiammatoria IL10 sembra essere up-regolata, limitando la migrazione delle cellule immunitarie non-residenti verso il sito dell'infezione (18, 19).

Conclusioni

Le oncoproteine E6 ed E7 cooperano nella trasformazione cellulare e nella immuno-evasione del virus, due eventi questi essenziali nella carcinogenesi mediata da HPV. La caratterizzazione di E6 ed E7 di molti tipi di HPV ha messo in evidenza importanti differenze fra i tipi virali a basso- e alto-rischio e chiarito il ruolo di alcuni eventi virus-mediati del ciclo virale e/o della trasformazione cellulare. Questi studi, inoltre, hanno sostanzialmente contribuito alla conoscenza dei meccanismi chiave coinvolti nella vita normale della cellula. Il ruolo di molti onco-soppressori e onco-proteine cellulari è stato caratterizzato studiando le proteine E6 ed E7 di HPV e/o altre onco-proteine virali correlate. La conoscenza degli HPV e l'associazione con il cancro acquisita negli ultimi trenta anni è rilevante ed è stata recentemente avvalorata in tutto il mondo dal raggiungimento di importanti applicazioni cliniche e scientifiche quali la realizzazione, la determinazione della composizione, la produzione, la commercializzazione e la diffusione dei vaccini contro gli HPV ad alto-rischio associati al cancro della cervice.

Bibliografia

1. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324:17-27.
2. Bernard HU, Calleja-Macias IE, Dunn ST. Genome variation of human papillomavirus types: phylogenetic and medical implications. *Int J Cancer* 2006;118:1071-6.
3. Ghittoni R, Accardi R, Hasan U, Gheit T, Sylla B, Tommasino M. The biological properties of E6 and E7 oncoproteins from human papillomaviruses. *Virus Genes* 2010;40:1-13
4. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
5. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007;121:621-32.
6. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:467-75.
7. Baker TS, Newcomb WW, Olson NH, Cowser LM, Olson C, Brown JC. Structures of bovine and human papillomaviruses. Analysis by cryoelectron microscopy and three-dimensional image reconstruction. *Biophys J* 1991;60:1445-56.

8. O'Brien PM, Campo MS. Papillomaviruses: a correlation between immune evasion and oncogenicity? *Trends Microbiol* 2003;11:300-05.
9. Hasan UA, Bates E, Takeshita F, Biliato A, Accardi R, Bouvard V, Mansour M, Vincent I, Gissmann L, Iftner T, Sideri M, Stubenrauch F, Tommasino M. TLR9 expression and function is abolished by the cervical cancer-associated human papillomavirus type 16. *J Immuno*. 2007;178:3186-97.
10. Ronco LV, Karpova AY, Vidal M, Howley PM. Human papillomavirus 16 E6 oncoprotein binds to interferon regulatory factor-3 and inhibits its transcriptional activity. *Genes Dev* 1998;12: 2061-72.
11. Park JS, Kim EJ, Kwon HJ, Hwang ES, NamKoong SE, Um SJ. Inactivation of interferon regulatory factor-1 tumor suppressor protein by HPV E7 oncoprotein. Implication for the E7-mediated immune evasion mechanism in cervical carcinogenesis. *J Biol Chem* 2000;275:6764-9.
12. Perea SE, Massimi P, Banks L: Human papillomavirus type 16 E7 impairs the activation of the interferon regulatory factor-1. *Int J Mol Med* 2000;5:661-6.
13. Caberg JH, Hubert PM, Begon DY, Herfs MF, Roncarati PJ, Boniver JJ, Delvenne PO. Silencing of E7 oncogene restores functional E-cadherin expression in human papillomavirus 16-transformed keratinocytes. *Carcinogenesis* 2008;29:1441-7.
14. Hubert P, Caberg JH, Gilles C, Bousarghin L, Franzen-Detrooz E, Boniver J, Delvenne P. E-cadherin-dependent adhesion of dendritic and Langerhans cells to keratinocytes is defective in cervical human papillomavirus-associated (pre)neoplastic lesions. *J. Pathol* 2005;206:346-55.
15. Cromme FV, Snijders PJ, van den Brule AJ, Kenemans P, Meijer CJ, Walboomers JM. MHC class I expression in HPV 16 positive cervical carcinomas is post-transcriptionally controlled and independent from c-myc overexpression. *Oncogene* 1993;8:2969-75.
16. Vambutas A, Bonagura VR, Steinberg BM. Altered expression of TAP-1 and major histocompatibility complex class I in laryngeal papillomatosis: correlation of TAP-1 with disease. *Clin. Diagn. Lab Immunol* 2000;7:79-85.
17. Vambutas A, DeVoti J, Pinn W, Steinberg BM, Bonagura VR. Interaction of human papillomavirus type 11 E7 protein with TAP-1 results in the reduction of ATP-dependent peptide transport. *Clin Immunol* 2001;101:94-9.
18. Mota F, Rayment N, Chong S, Singer A, Chain B. The antigen-presenting environment in normal and human papillomavirus (HPV)-related premalignant cervical epithelium. *Clin Exp Immunol* 1999;116:33-40.
19. Villa LL, Vieira KB, Pei XF, Schlegel R. Differential effect of tumor necrosis factor on proliferation of primary human keratinocytes and cell lines containing human papillomavirus types 16 and 18. *Mol Carcinog* 1992;6:5-9.

INFEZIONI HPV EXTRAGENITALI

Aldo Di Carlo

Istituto Dermosifilopatico S. Maria e S. Gallicano - IRCCS Roma

I Papillomavirus sono virus a DNA dotati di forte tropismo per i tessuti epiteliali squamosi polistratificati di cute e mucose, nei quali si replica provocando lesioni vegetanti papillomatose. La stretta dipendenza con lo stato differenziativo delle cellule ospiti impedisce la coltivazione *in vitro* di questo virus, possibile solo in colture organotipiche. Gli *Human Papilloma Virus* (HPV) sono specie-specifici e i tentativi sperimentali di trasmissione di HPV tra le specie non hanno avuto successo.

I Papillomavirus non causano viremia sistemica, né distruggono le cellule epiteliali. Queste caratteristiche, così come la mancata attivazione di cellule presentanti l'antigene, sembrano essere strumenti importanti di "evasione immune" e di mancanza di un'efficace risposta immunitaria al virus. Inoltre gli HPV, in particolare i genotipi oncogeni, sembrano anche interferire con l'attività del sistema immunitario endocellulare (*pathway* dell'interferon, dei recettori *toll-like*, e dell'espressione di *Major Histocompatibility Complex*, MHC).

Finora sono più di 100 i genomi di HPV completamente caratterizzati secondo criteri biomolecolari e classificati in 5 generi (α , β , γ , μ , ν). Al genere α appartengono gli HPV a tropismo mucoso (circa 40 genotipi). In questo gruppo sono compresi sia gli HPV benigni o a basso rischio (quali HPV 6 e HPV 11) che i genotipi oncogeni (quali 16,18). Gli HPV a tropismo cutaneo appartengono in gran parte al genere β . Questi genotipi in passato erano definiti genotipi della *Epidermodisplasia Verruciformis* (EV), perché isolati la prima volta da lesioni cutanee di pazienti affetti da questa rara genodermatosi (1). Nei soggetti con immunodeficienza acquisita, HIV positivi in genere le lesioni si presentano più estese, più numerose, con maggior resistenza alla terapia e spesso recidivanti.

Trasmissione

Il periodo di incubazione dell'infezione genitale da HPV va da poche settimane a mesi e nell'80% dei casi l'infezione si risolve spontaneamente entro 12 mesi. L'infezione si verifica di solito tramite contatto diretto con la cute o le mucose. I tipi di HPV cutanei possono anche essere trasmessi indirettamente attraverso il contatto con superfici contaminate come i pavimenti di palestre o bordi delle piscine. Occorre, infatti, ricordare che gli HPV non sono rivestiti da *envelope* lipoproteico e quindi sono relativamente resistenti alla essiccazione e ai detergenti, a differenza, ad esempio, del virus HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) e HSV (*Herpes Simplex Virus*). Il virus penetra nel tessuto epiteliale attraverso abrasioni o microtraumi e raggiunge le cellule basali in grado di dividersi (cellule staminali, cellule transitorie). Una volta entrato nella cellula, probabilmente attraverso una endocitosi clatrina-dipendente, il DNA virale si dissocia dalle proteine strutturali del capsido e viene trasportato nel nucleo, dove si replica contemporaneamente al genoma cellulare. La replicazione si svolge in due fasi che corrispondono ai due stadi del ciclo vitale del virus. Nelle fasi precoci dell'infezione (stadio "non produttivo"), il genoma virale si stabilisce nel nucleo della cellula in sede episomale (cioè extracromosomica) dove si riproduce a basso numero di copie (generalmente 20-100 per cellula). Con il successivo differenziamento cellulare il DNA virale è amplificato fino a migliaia

di copie per cellula. In questo stadio sono espresse le proteine strutturali L1 e L2 (stadio "produttivo"). Queste circondano il genoma virale dando luogo alle particelle virali infettive mature che sono poi eliminate insieme con le cellule cornee.

È stato suggerito che il risultato clinico dell'infezione è correlato con la carica virale (2).

Infezioni cutanee

Verruche comuni

Si distinguono diversi tipi di verruche, rispettivamente le verruche volgari, le verruche plantari, le verruche piane.

La loro prevalenza nella popolazione generale è valutata intorno al 7-10% con una maggiore frequenza delle verruche volgari nei bambini di età scolare (>50%), nei quali è anche frequente la forma plantare (30%). La trasmissione è favorita da microtraumi, dalla frequentazione di piscine e dal tipo di professione (macellai, veterinari, ecc.).

Le verruche volgari si presentano come lesioni vegetanti papillomatose, a superficie cupoliforme, ipercheratosica, grigiasta, rugosa, di dimensioni variabili, da 1 a più mm. Si presentano in genere come lesioni singole che possono persistere isolate o possono rapidamente moltiplicarsi per autoinoculazione. In genere sono colpite le superfici dorsali delle mani. Responsabili sono i genotipi HPV 2 e 4.

Le verruche piane invece assumono l'aspetto di piccole papule rotondeggianti a superficie liscia, poco rilevate con diametro di 3-4 mm di colore rosa pallido o camoscio. Le sedi elettive sono il volto, il dorso delle mani, polsi, ginocchia. Responsabili sono gli HPV 3, 10, 28.

Le verruche plantari possono presentarsi come mirmechie, tumori endofitici dolorosi con sede nei punti di appoggio e possono simulare delle callosità. L'asportazione della parte cornea mostra un'area traslucida marcata da punti nerastri emorragici. Responsabile è l'HPV1. Queste verruche possono anche presentarsi come una placca rilevata indolore (a mosaico) con sede in punti non soggetti a pressione. Responsabile è l'HPV2. Un altro tipo di verruche (verruche filiformi o digitate) può presentarsi sul volto nell'area della barba; esse mostrano un aspetto filiforme spesso pedunculati senza fenomeni di ipercheratosi.

Terapia

Non esiste una terapia antivirale risolutiva, bensì una terapia sintomatica distruttiva della lesione. I mezzi comunemente impiegati non consentono né di eradicare l'infezione da HPV, né prevenire eventuali recidive. Quelli più usati sono: i) applicazione di acido salicilico/acido lattico/collodio (1:1:4) (cheratolitici) per alcune settimane; ii) crioterapia con l'uso di azoto liquido o protossido di azoto, l'efficacia varia dal 70% al 90% e i tassi di recidiva variano dal 25 al 40%; iii) escissione chirurgica; iv) elettrocoagulazione, si usa soprattutto per le verruche più grandi, peduncolate, esofitiche; v) laser CO₂, usato soprattutto per le lesioni piatte; vi) applicazione topica di acido tricloroacetico che attraverso la coagulazione delle proteine determina la morte cellulare. I valori di risoluzione sono del 70-81% con un tasso di recidiva di circa il 36%.

Condilomi acuminati nei bambini

Nella maggior parte di questi pazienti, la trasmissione è da autoinoculazione con verruche cutanee (HPV2) o per contatto familiare. La loro presenza non è necessariamente prova di un

abuso sessuale. I segni di abuso sessuale sono spesso associati ad altre MST (Malattie Sessualmente Trasmesse) o a lesioni in area genitale.

Epidermodisplasia verruciforme di Lewandowsky-Lutz

L'epidermodisplasia verruciforme di Lewandowsky-Lutz (EVLL) è una genodermatosi trasmessa con carattere autosomico recessivo. I loci di suscettibilità sono stati identificati sul cromosoma 2 e 17; in particolare sul cromosoma 17q25, sono stati identificati 2 geni (EVER1/TMC6 EVER2/TMC8EV) con mutazioni nonsense.

La malattia esordisce nell'infanzia o nell'adolescenza con la presenza di papule rotondeggianti o poligonali di colorito roseo o grigiastro simile alle verruche piane giovanili, disposte in maniera simmetrica agli arti specie sul dorso delle mani e dei piedi, sul collo, sul volto ed su tutto l'ambito cutaneo; alcune lesioni assumono l'aspetto di verruche volgari (3). Un secondo quadro, più specifico, richiama l'aspetto di una pitiriasi versicolor, caratterizzata da lesioni maculose piatte, squamose, bruno-rossastre. Le lesioni sono facilmente asportabili a colpo d'unghia. Le lesioni del primo gruppo contengono HPV3 e 10, come le verruche piane della popolazione normale, mentre le lesioni a tipo macula sono correlate a HPV 5 e 8. Più di rado sono stati trovati gli HPV 14, 17, 20, e 47.

Circa la metà dei pazienti dopo i 30 anni sviluppa carcinoma a cellule squamose, soprattutto in zone fotoesposte, suggerendo che la radiazione UV agisca quale importante co-fattore nella carcinogenesi. Nei carcinomi EV è stato rilevato, analogamente a quanto osservato nel carcinoma ano-genitale, un numero elevato di copie episomiali virali e di trascritti degli oncogeni virali E6 e E7, mentre, a differenza del cancro della cervice, più raramente è stata rilevata l'integrazione del genoma virale in quello cellulare.

Diverse le possibilità terapeutiche sono state riportate in letteratura quali isotretinoina, interferon alfa, imiquimod, acido salicilico, crioterapia, elettrochirurgia, escissione chirurgica, laserterapia, curettage, TCA.

Malattia di Bowen extragenitale

È una neoplasia particolare e piuttosto rara che colpisce gli adulti di ambo i sessi in genere dopo i 40 anni. Si manifesta con elementi lenticolari ben circoscritti e lievemente salienti ricoperti da formazioni squamo-ipercheratosiche al disotto delle quali la superficie appare di colorito rosso vivo. La lesione tende ad estendersi in profondità e ad assumere caratteristici bordi curvilinei. Segue dopo anni la fase nodulare e ulcerativa. Istologicamente sono presenti cellule cheratinizzate negli strati più profondi dell'epidermide, con perdita quindi della polarità. Le cellule spesso sono fortemente atipiche con citoplasma eosinofilo e nucleo ipercromatico.

Nel 30% dei casi è stata rilevata la presenza di HPV 16 (4-6).

Infezioni della mucosa extragenitale

Papillomatosi laringea

L'infezione da HPV associata alla Papillomatosi laringea (o Papillomatosi respiratoria ricorrente, *Recurrent Respiratory Papillomatosis*, RRP) si verifica di solito *intra-partum* e si rileva in genere in soggetti nati da madre affetta da condilomi acuminati delle vie genitali. Solitamente è correlata ad HPV6 o 11, ma, a differenza delle lesioni di tipo benigno che questi

virus determinano a livello genitale (condilomatosi), nella RRP i genotipi HPV 6 e 11 sono associati a gravi displasie e carcinomi.

Questa rara malattia ha due picchi di incidenza, rispettivamente nella prima infanzia e durante l'età adulta. Non vi è alcuna prova che il parto cesareo riduca il rischio associato. Il picco durante l'età adulta è associato in genere a contatti orogenitali. Le lesioni, solitarie o multiple, hanno una predilezione per le corde vocali, trachea, polmoni, naso e cavità orale. I sintomi iniziali interessano la fonazione e la voce che diventa rauca ed è seguita da stridore.

Le complicazioni includono la possibilità di diffusione ai bronchi e ai polmoni con il rischio di displasia e lo sviluppo di carcinoma.

La terapia richiede spesso ripetuti interventi di rimozione chirurgica o di laserterapia.

Iperplasia epiteliale focale (malattia di Heck)

La malattia di Heck è una infezione della mucosa orale da HPV13 e, meno spesso, da HPV 32. Essa è più comune nelle popolazioni indigene del Sud America, Alaska e Groenlandia con una prevalenza di 7-36%. L'affezione si presenta con papillomi multipli sulla mucosa orale, di solito al labbro inferiore e cavo orale. La condizione tende a essere asintomatica, con un alto tasso di remissione spontanea. Il trattamento non è solitamente necessario .

Papillomatosi orale florida

Si manifesta con l'aspetto di placche vegetanti biancastre tipo cavolfiore sulla mucosa orale di soggetti anziani. Possono simulare un carcinoma verrucoso.

Carcinomi della testa-collo e oro-faringei

Nel 30% dei carcinomi testa-collo, specie nel caso dei carcinomi a cellule squamose, è stata dimostrata la presenza di HPV16 (7, 8). Questi tumori hanno sede principalmente nell'orofaringe, nelle tonsille, alla base della lingua e sul palato molle. Una forma particolare è il carcinoma verrucoso orale (tumore di Ackerman), simile al condiloma gigante di Buschke-Löwenstein, dei quali sono responsabili genotipi HPV a basso rischio, HPV 6,11.

Bibliografia

1. Akgül B, Cooke JC, Storey A. HPV-associated skin disease. *J Pathol* 2006;208:165-75.
2. De Marco F, Di Carlo A, Poggiali F, Muller A, Marcante ML. Detection of HPV in genital condylomata: correlation between viral load and clinical outcome. *J Exp Clin Cancer Res* 2001;20:377-83.
3. de Oliveira, C Festa Neto, PL Rady, SK Tyring. Clinical aspects of epidermodysplasia verruciformis. *JEADV* 2003;17:394-8.
4. Donati P, Venuti A, Amantea A. Il papillomavirus tipo 16 nel carcinoma bowenoide del dito. *G Ital Dermatol Venereol* 1992;127:7-9.
5. Venuti A, Donati P, Amantea A, Balus L. Human papillomavirus in non-genital Bowen's disease and bowenoid carcinoma. *European J of Dermatology* 1994;4:142.
6. Derancourt C, Mougin C, Chopard Lallier M, Coumes-Marquet S, Drobacheff C, Laurent R. Oncogenic HPV in extragenital Bowen revealed by in situ hybridization. *Ann Dermatol Venereol* 2001;28(6-7):715-8.

7. Chung CH, Gillison ML. Human papillomavirus in head and neck cancer: its role in pathogenesis and clinical implications. *Clin Cancer Res* 2009;15(22):6758-62.
8. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, Viscidi R. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(6):407-20.

VARIABILITÀ DEL VIRUS HPV

Maria Lina Tornesello, Franco Buonaguro

Laboratorio di Oncologia Virale e Centro di Riferimento per l'AIDS, Istituto Nazionale Tumori,
Fondazione G Pascale, Napoli

I papillomavirus umani (*Human Papilloma Virus*, HPV), sebbene presentino una notevole stabilità genomica essendo virus a DNA adattatisi alla specie umana da milioni di anni, sono un gruppo numeroso di genotipi virali filogeneticamente distinti in 5 generi e 31 specie. Il tipico genoma di HPV contiene otto ORF che comprendono due geni tardivi, L1 ed L2 codificanti per le proteine capsidiche, e sei geni precoci, codificanti per le proteine E1 ed E2 coinvolte nella replicazione del genoma virale, le proteine E4 ed E5, modulanti le funzioni virali nella fase tardiva di replicazione virale, e le proteine E6 ed E7 primariamente associate alla trasformazione cellulare e alla progressione neoplastica attraverso il legame con le proteine p53 e pRB.

Dal punto di vista filogenetico le sequenze genomiche degli HPV associati ai tumori della cervice uterina e ad altri tumori dell'epitelio squamoso seguono due vie evolutivistiche diverse, una conferita dai geni precoci e l'altra dai geni tardivi (Figura 1) (1). L'incongruenza delle diverse regioni genetiche potrebbe essere derivata da un evento iniziale di ricombinazione, un cambio della nicchia ecologica, oppure da una convergenza asimmetrica del genoma determinata da una forte pressione selettiva.

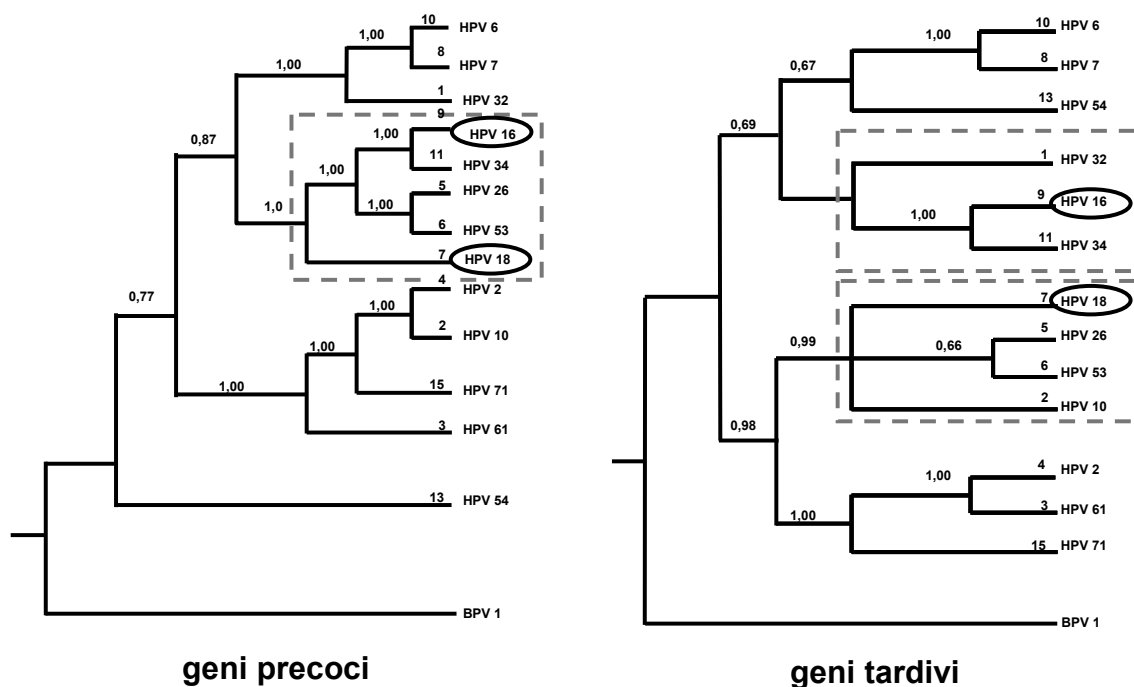


Figura 1. Analisi filogenetica dei geni precoci e geni tardivi

In particolare, l'analisi filogenetica ha identificato due popolazioni distinte di HPV ad alto rischio oncogeno: quello delle specie 9 e 11 correlate all'HPV16 e quello delle specie 7, 5 e 6 correlate all'HPV18. Tuttavia, i due gruppi condividono una elevata omologia nei loro geni precoci, particolarmente in E6 ed E7, ma divergono nei geni tardivi L1 ed L2 (1).

Gli HPV utilizzano codoni rari per un dato amminoacido relativamente a quelli utilizzati nella cellula ospite. È stato teorizzato che questo sia un meccanismo per permettere al virus l'evasione dall'immuno-sorveglianza (2). L'analisi della frequenza di utilizzo dei codoni in quattro geni di 21 HPV mucosali ha dimostrato che essa non è uniforme né tra i geni di un dato HPV né in quelli di diversi HPV (3). Questi dati suggeriscono che il diverso utilizzo dei codoni può essere non solo correlato all'evasione del sistema immunitario ma anche alle proprietà oncogene delle proteine precoci dei diversi ceppi di HPV mucosali.

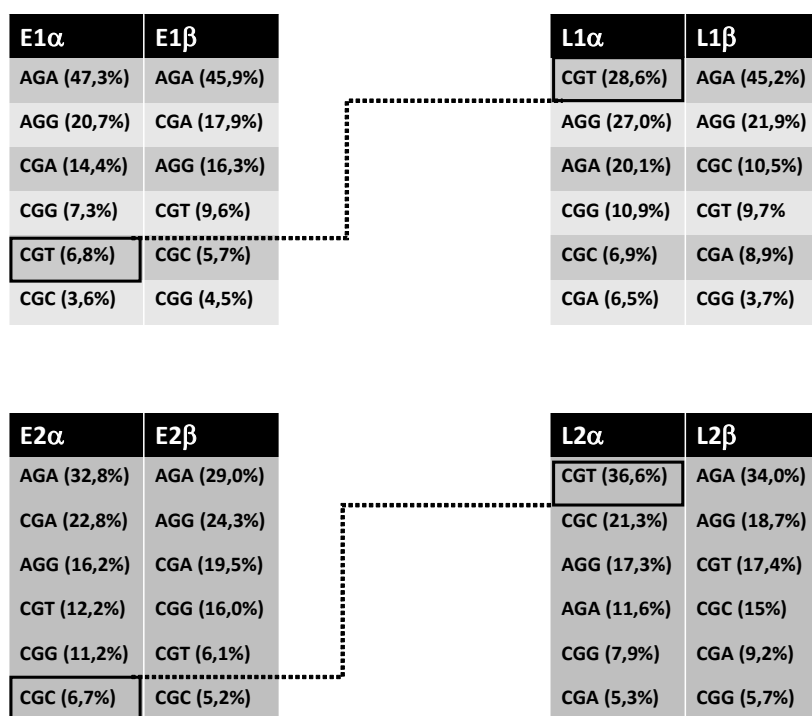


Figura 2. Utilizzo dei codoni in ordine di preferenza per arginina nei geni E1, E2, L1 ed L2 degli HPV del genere alfa e beta

Numerosi studi epidemiologici, eziologici e molecolari suggeriscono che le varianti intratipiche di HPV, definite da una differenza inferiore al 5% nelle sequenze nucleotidiche dei geni E6, E7 e della regione LCR e inferiore al 2% nel gene L1 rispetto a quelle del prototipo, siano biologicamente distinte dal ceppo prototipo. L'HPV16 è il virus prevalente sia nella mucosa cervicale normale che nei tumori invasivi della cervice uterina in tutto il mondo, rappresentando più del 50% di tutte le infezioni. I diversi isolati di HPV16 presentano mutazioni polimorfiche ben conservate che vengono raggruppate mediante analisi filogenetica in cinque rami principali: Europee (E), Asiatiche (As), Asiatiche-Americane (AA), Africane 1 (Af-1) e Africane 2 (Af-2) (4). Poiché la distribuzione di alcune di queste varianti correla con l'alta incidenza dei tumori genitali in alcune popolazioni, è stato postulato che esse possano avere

rischio oncogeno maggiore. I primi studi sull'analisi delle varianti virali in una coorte di donne Italiane positive per HPV16 e affette da carcinoma squamoso invasivo, da neoplasia intraepiteliale (*Cervical Intraepithelial Neoplasia*, CIN) della cervice uterina di grado 1-3 (CIN 1-3) e donne clinicamente sane hanno permesso di identificare la variante E-G350 come quella prevalente in tutti gli stadi di malattia neoplastica con una frequenza del 55,5% nei tumori invasivi, 52,4% nei CIN (2-3), 47,1% nei CIN 1 e 50,0% nei campioni di controllo. Le varianti non-europee AA and Af-1, raramente presenti nelle donne sane, rappresentano il 33,3% di tutte le infezioni da HPV16 nei tumori invasivi con un trend positivo nelle lesioni più avanzate (χ^2 trend =7,2; $P < 0,05$) (5). Più recentemente uno studio retrospettivo di tumori penieni da pazienti Italiani ha permesso di determinare che il 46,3% dei tumori erano associati ad HPV e di questi il 94,7% conteneva sequenze di HPV16. Lo studio filogenetico basato sulla sequenza dei geni E6, E7 e regione LCR di 18 isolati virali ha identificato varianti europee (E-G-350) e non-europee (AA e Af-1) rispettivamente nel 44,4% e nel 55,6% dei campioni (Figura 3). La frequenza della sola variante AA rappresentava il 44,4% di tutte le infezioni, un valore significativamente più alto di quello osservato nei tumori cervicali (6). Questi risultati, insieme a quelli ottenuti in altre regioni del mondo, dimostrano che le classi di varianti non europee, particolarmente la classe AA, sono più oncogeniche rispetto alle varianti europee sia per lo sviluppo dei tumori della cervice uterina che dei tumori penieni.

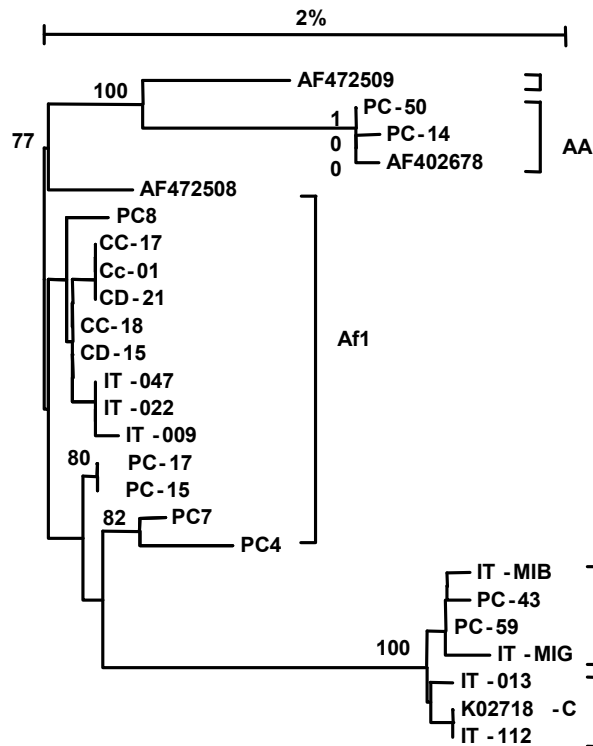


Figura 3. Analisi filogenetica della sequenza combinata dei geni E6-E7-L1-LCR degli isolati di HPV16 identificati nei carcinoma squamosi penieni da pazienti italiani

I genomi di HPV isolati dai tumori spesso contengono alterazioni della sequenza nucleotidica nella regione di regolazione (*Locus Control Region*, LCR) che controlla

l'espressione dei geni virali e che contiene l'origine di replicazione. L'analisi genomica degli HPV16 isolati dalle biopsie tumorali da pazienti Ugandesi affetti da carcinoma del pene ha rivelato la presenza di regioni LCR riarrangiate e di una serie di nucleotidi mutati che portano ad un'incrementata attività del promotore P97 dei geni E6/E7 (7) e, soprattutto, ha suggerito che tali riarrangiamenti non sono eventi rari nei carcinomi genitali e possono svolgere un ruolo preminente nella patogenesi di tali neoplasie (Figura 4).

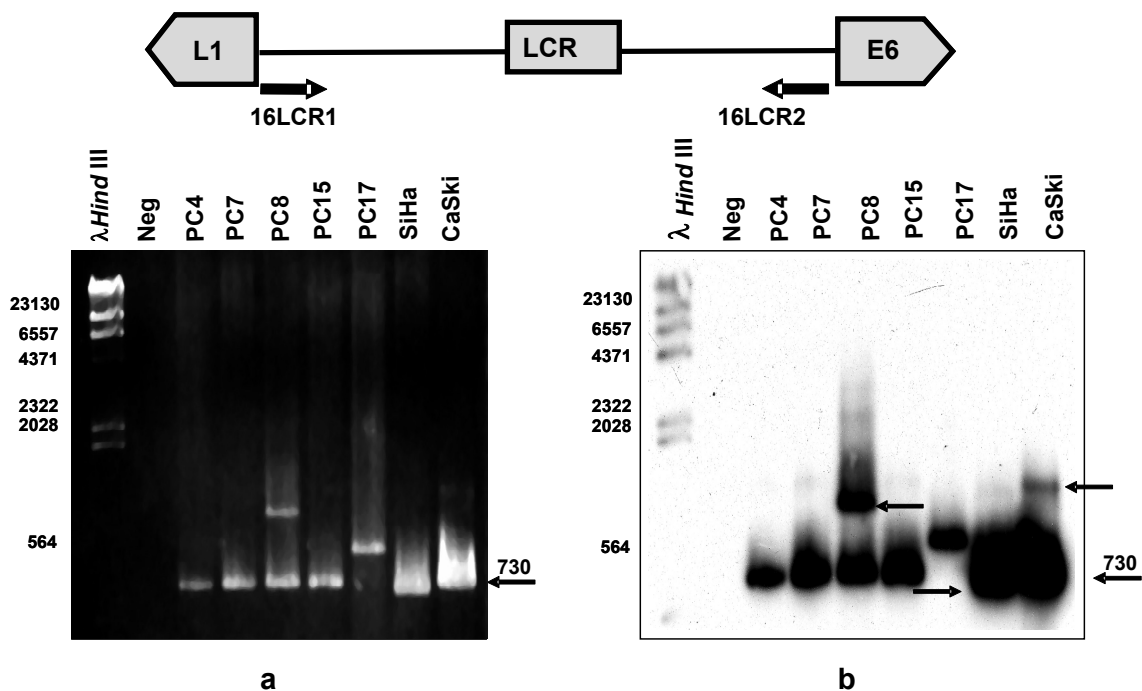


Figura 4. Prodotti di amplificazione dell'intera LCR ottenuti da campioni di DNA estratti da carcinoma penieni (PC) e linee cellulari (SiHa e CaSki) (a); analisi mediante Southern blot del DNA su gel di agarosio in (a) ibridato con un frammento di HPV16 marcato con ³²P corrispondente alla LCR (b)

Più recentemente è stato osservato che le alterazioni nucleotidiche sono frequentemente identificate anche nei tumori della cervice uterina positivi per HPV16 (8). Gli isolati di HPV16 con alterazioni genetiche hanno un maggiore potenziale di persistenza, di replicazione e di capacità di alterare la crescita cellulare. Questi risultati forniscono l'evidenza sperimentale che l'analisi delle alterazioni della sequenza nucleotidica virale possono servire come potenziali marcatori prognostici di carcinogenesi associata ad HPV.

Bibliografia

1. Narechania, A, Chen Z, DeSalle R, Burk RD. Phylogenetic incongruence among oncogenic genital alpha human papillomaviruses. *J Virol* 2005;79:15503-155.
2. Zhou J, Liu W J, Peng S W, Sun XY, Frazer I. Papillomavirus capsid protein expression level depends on the match between codon usage and tRNA availability. *J Virol* 1999;73:4972-82.

3. Cladel NM, Bertotto A, Christensen ND. Human alpha and beta papillomaviruses use different synonymous codon profiles. *Virus Genes* 2010;40:329-40.
4. Bernard HU, Calleja-Macias, IE, Dunn ST. Genome variation of human papillomavirus types: phylogenetic and medical implications. *Int J Cancer* 2006;118:1071-6.
5. Tornesello ML, Duraturo ML, Salatiello I, Buonaguro L, Losito S, Botti G, Stellato G, Greggi S, Piccoli R, Pilotti S, Stefanon B, De Palo G, Franceschi S, Buonaguro FM. Analysis of human papillomavirus type-16 variants in Italian women with cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *J Med Virol* 2004;74:117-26.
6. Tornesello ML, Duraturo ML, Losito S, Botti G, Pilotti S, Stefanon B, De Palo G, Gallo A, Buonaguro L, Buonaguro FM. Human papillomavirus genotypes and HPV16 variants in penile carcinoma. *Int J Cancer* 2008;122:132-7.
7. Tornesello ML, Buonaguro FM, Buonaguro L, Salatiello I, Beth-Giraldo E, Giraldo G. Identification and functional analysis of sequence rearrangements in the long control region of human papillomavirus type 16 Af-1 variants isolated from Ugandan penile carcinomas. *J Gen Virol* 2000;81:2969-82.
8. Lace MJ, Isacson C, Anson JR, Lorincz AT, Wilczynski SP, Haugen TH, Turek L P. Upstream regulatory region alterations found in human papillomavirus type 16 (HPV-16) isolates from cervical carcinomas increase transcription, ori function, and HPV immortalization capacity in culture. *J Virol* 2009;83:7457-66.

II SESSIONE
Prevenzione e terapia: oggi e domani

Moderatore: Luciano Mariani

HPV TEST E TIPIZZAZIONE VIRALE

Francesca Carozzi

Citologia Analitica e Biomolecolare, Istituto per lo studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze

Nell'aprile del 2009 l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (*International Agency for Research on Cancer, IARC*) ha confermato l'evidenza oncogena per 12 tipi di HPV (16,18,31,33,35,39,45,51,56,58,59). Il rischio di cancro può essere un ordine di grandezza superiore per l'infezione da HPV (*Human Papilloma Virus*) 16 rispetto ad altri tipi di HPV ad alto rischio. Rispetto alla precedente classificazione HPV-68 non rientra più nella categoria ad alto rischio in quanto è stato classificato come 'probabile cancerogeno per l'uomo' (gruppo 2A) per le limitate evidenze disponibili anche se persistono forti elementi di prova di tipo meccanicistico. Altri tipi di HPV filogeneticamente correlati ai precedenti ma con poche evidenze nell'uomo (HPV-26,53,66,67,70,73,82) sono stati classificati come 'possibili carcinogeni' (gruppo 2B), mentre i tipi HPV-6 e HPV-11 non sono classificabili come carcinogeni per l'uomo (gruppo 3).

Analogamente a quanto accade per qualunque programma di vaccinazione o di prevenzione in generale, per decidere una strategia e per monitorarne gli effetti è necessario disporre di dati epidemiologici nazionali, dati di frequenza, gravità e costi della malattia prevenibile, che consentano di stimare il possibile impatto della vaccinazione nei diversi gruppi di popolazione e di valutarne il profilo costo-beneficio. In particolare poi per la vaccinazione HPV esistono punti ancora aperti in parte legati al meccanismo di protezione dei vaccini stessi, come ad esempio la possibile cross-protezione nei riguardi di altri tipi oncogeni di HPV oltre al 16 e 18, o legati alla biologia dei virus stessi, cioè la possibilità che la nicchia ecologica lasciata vuota dai tipi contenuti nel vaccino sia acquisita da altri tipi oncogeni emergenti.

Da qui l'importanza di avere dati solidi sulla distribuzione dei tipi di HPV oncogeni nella popolazione prima dell'introduzione della vaccinazione (dati al baseline) al fine di poter valutare il possibile impatto di un programma di vaccinazione sull'incidenza e prevalenza delle infezioni e della malattia nonché consentire di monitorarne l'efficacia in tutti i suoi aspetti.

Al contempo lo screening in una popolazione di vaccinate potrà rappresentare il sistema 'naturale' per il monitoraggio dell'impatto della vaccinazione, per la verifica a lungo termine della durata della protezione e infine per valutare eventuali cambiamenti nella prevalenza dei virus oncogeni minori nella popolazione generale e nelle lesioni. Indipendentemente comunque da come cambierà lo screening nelle vaccinate, esistono già da subito possibili importanti innovazioni nello screening che prevedono il test HPV come test di screening, cioè il passaggio cioè da un test morfologico che mette in evidenza le alterazioni indotte dal virus ad un test di rischio oncogeno che individua la presenza di infezione da HPV ad alto rischio come fattore di rischio per lo sviluppo di lesione precancerose e cancro. L'ingresso del test HPV nei protocolli dei programmi di screening del cervico-carcinoma e l'implementazione di studi epidemiologici per valutare la prevalenza e la distribuzione dei tipi di HPV nella popolazione sta determinando una rapida diffusione dei test per la ricerca e tipizzazione di HPV. L'HPV test rappresenta una nuova tecnologia fino adesso confinata in ambiti ristretti di ricerca ma la diffusione dei laboratori che eseguono il test sia in ambito clinico che di ricerca rende necessario lo sviluppo e l'implementazione di programmi di assicurazione di qualità per monitorare e confermare l'accuratezza dei risultati. Al contempo il numero e la varietà dei metodi di rilevazione della presenza di HPV stanno moltiplicandosi e i risultati dipendono dal metodo utilizzato sia in termini di sensibilità che di specificità.

Uno studio di comparazione condotto dall'OMS (Organizzazione mondiale della Sanità) in 29 laboratori distribuiti nei vari continenti e altamente qualificati ha evidenziato importanti differenze in sensibilità, falsi positivi e tipizzazione non corrette. Inoltre lo stesso metodo utilizzato in sette laboratori diversi ha dimostrato grandi variazioni di sensibilità per la individuazione di HPV 16. Questo significa che i dati sulla distribuzione dei tipi di HPV al baseline, cioè per valutare la circolazione dei tipi prima dell'introduzione della vaccinazione possono sottostimare l'importanza di diversi tipi di HPV in base al metodo utilizzato. Per questi motivi l'Organizzazione mondiale della Sanità a seguito della disponibilità dei vaccini ha costituito un gruppo denominato 'HPVLabnet' con l'obiettivo di analizzare valutare gli aspetti laboratoristici legati all'introduzione, follow-up e sorveglianza dei vaccini profilattici per HPV. Il Laboratorio di Biologia molecolare dell'ISPO (Istituto per lo studio e la Prevenzione Oncologica) di Firenze partecipa come esperto dal 2007 ai lavori di questo gruppo. Gli obiettivi principali sono quelli di promuovere procedure condivise a livello internazionale, contribuire a trasferire le tecnologie laboratoristiche, le metodologie e i protocolli ad altri laboratori all'interno del proprio paese, fornire informazioni sull'uso di standard internazionali per HPV DNA e sierologia, partecipare a progetti di assicurazione di qualità, nonché il coordinamento con le autorità nazionali di tutti gli aspetti laboratoristici connessi con le malattie da HPV. Di fondamentale importanza in questo contesto è la recente disponibilità di Standard internazionali per il DNA di HPV16 e 18 che sono stati stabiliti dal WHO. Nell'ambito dello screening il test HPV dovrà avere un buon bilanciamento tra specificità e sensibilità clinica mentre negli studi sul monitoraggio dei vaccini dobbiamo privilegiare sistemi con un'elevata sensibilità analitica e che siano comunque altamente riproducibili. Nello screening è di fondamentale importanza rilevare le infezioni da HPV clinicamente rilevanti perché il test HPV non è un test virale ma un test di rischio oncogeno.

Analogamente al sistema di controllo di qualità esterna già sviluppato per HC₂, abbiamo organizzato inoltre un controllo di qualità esterno anche per la tipizzazione; entrambi i programmi di controllo di qualità sono accessibili per tutti i laboratori che ne facciano richiesta.

VACCINI PROFILATTICI CONTRO L'INFEZIONE DA HPV: DATI DI IMMUNOGENICITÀ

Giovanni Gabutti

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università degli studi di Ferrara, Ferrara

I Papillomavirus umani (*Human Papilloma Virus*, HPV) sono agenti ubiquitari con genoma circolare a doppia elica di DNA che vengono classificati filogeneticamente sulla base del livello di omologia del gene capsidico L1, geneticamente stabile. Oltre 100 tipi di HPV infettano l'uomo ed essi vengono classificati in base al loro potenziale oncogeno in HPV ad alto e basso rischio. Il ruolo causale degli HPV ad elevato rischio nel determinismo del carcinoma della cervice uterina è confermato dal punto di vista sia biologico che epidemiologico (1). Fino all'80% delle donne acquisisce un'infezione nel corso della propria vita, con un'incidenza massima nella fascia di età 20-40 anni. Nella maggior parte dei casi l'infezione viene bonificata e non si innesca il meccanismo dell'infezione persistente. Tuttavia, le infezioni da HPV16, HPV18 e da altri tipi oncogeni tendono a persistere più frequentemente rispetto a quelle sostenute da HPV a basso rischio. L'infezione persistente da HPV oncogeno rappresenta il precursore del carcinoma cervicale invasivo. Dopo l'infezione della cervice uterina, si possono verificare lesioni squamose intraepiteliali di basso grado (ASCUS/LSIL, CIN1) che generalmente regrediscono spontaneamente. Se questa regressione non avviene, si possono verificare lesioni squamose intraepiteliali di grado elevato (HSIL, CIN2 e CIN3), che hanno una maggiore probabilità di evolvere fino al carcinoma invasivo (2). Il lasso di tempo che intercorre tra infezione ed eventuale insorgenza di carcinoma è pari a 10-20 anni. Si stima che ogni anno nel mondo si registrino 500.000 nuovi casi di carcinoma cervicale e circa 270.000 decessi.

È importante sottolineare che nel corso della vita esiste la possibilità di esposizione costante agli HPV e di nuove infezioni o di reinfezioni. In questo specifico ambito un ruolo importante è svolto dalla risposta immunitaria che coinvolge sia la branca umorale che quella cellulo-mediata. Gli HPV oncogeni sono agenti in grado di eludere la risposta immunitaria dell'ospite, non determinano viremia, non sono citolitici e non inducono segnali di allarme in quanto operano su cellule già programmate per l'apoptosi. Infezioni pregresse da HPV oncogeni non necessariamente inducono immunità verso infezioni successive e il livello di protezione conferito dall'infezione naturale è variabile.

Si ritiene che l'immunità umorale, principalmente diretta verso L1, prevenga l'ancoraggio e l'ingresso del virus nella cellula. L'immunità cellulo-mediata supporta la produzione anticorpale e favorisce la *clearance* virale; inoltre l'induzione di cellule B della memoria è cruciale per la persistenza a lungo termine della protezione indotta mediante vaccinazione (3).

Già nel 2006 l'OMS sottolineava l'assoluta importanza della definizione iniziale della risposta immune verso VLP (*Virus-Like Particles*) di HPV basandosi sulla misurazione degli anticorpi (Ab) neutralizzanti nel siero valutare la risposta, la mancanza di un correlato immunitario di protezione e l'importanza della valutazione della induzione della memoria immunologica (4). Quest'ultimo obiettivo può essere perseguito valutando la risposta immune a dosi addizionali di vaccino somministrate a distanza di tempo dal completamento del ciclo di immunizzazione primaria o conducendo un follow-up a lungo termine in coorti di soggetti immunizzati. Gli anticorpi neutralizzanti sono fondamentali per la protezione post-vaccinale nei confronti dell'infezione da HPV in quanto essi si legano a siti presenti sul capsido e prevengono l'infezione della cellula ospite. La produzione di elevati livelli di anticorpi neutralizzanti serici è

importante poiché una quota di questi ultimi dovranno essere disponibili a livello cervico-vaginale per prevenire e bloccare nuove infezioni. La disponibilità di elevati titoli di anticorpi neutralizzanti a livello della mucosa cervicale al momento dell'esposizione al virus rappresenta la migliore garanzia di protezione nei confronti dell'infezione (5). Infatti, dopo l'immunizzazione, l'eventuale esposizione al virus non è in grado di stimolare in modo significativo la produzione di elevati livelli anticorpali in rapporto alla natura elusiva degli HPV che rende poco visibili i virus al pool di cellule della memoria nella fase precoce dell'infezione. Si ritiene pertanto che le eventuali reinfezioni dello stesso ceppo non abbiano la capacità di indurre una risposta sistemica.

La valutazione dell'efficacia di un vaccino nei confronti dell'infezione da HPV non può peraltro prescindere dal ricorso ad alcuni end-point di tipo clinico (prevenzione di CIN2/CIN3 e dell'infezione persistente) in assenza di un correlato immunitario di protezione e non potendo valutare l'efficacia vaccinale rispetto all'end point clinico finale, ovvero il cancro della cervice uterina. Per quanto concerne la valutazione dell'efficacia clinica, occorre sottolineare che, oltre agli end-point clinico-istologici (CIN1, CIN2 e CIN3), è ritenuto importante considerare la persistenza dell'infezione utilizzando quindi anche valutazioni di tipo virologico nell'esame dei risultati dei trial clinici (6).

Sulla base di quanto sopra esposto, gli obiettivi da raggiungere con la vaccinazione sono pertanto i seguenti: induzione di una importante risposta anticorpale in termini sia qualitativi (Ab neutralizzanti) che quantitativi, disponibilità di elevati livelli di Ab neutralizzanti sia a livello sistemico che al sito di infezione e lunga durata della protezione.

Lo sviluppo dei vaccini preventivi è stato avviato dopo la dimostrazione che l'espressione di proteine capsidiche L1 in cellule eucariote risultava nell'auto-assemblaggio in particelle simil-virali (VLP) in grado di elicitare una risposta umorale (anticorpi verso L1) proteggente contro l'infezione e la malattia.

Successivamente è stato dimostrato che l'utilizzo di VLP induceva un livello di risposta anticorpale nettamente superiore a quanto riscontrabile in donne che avevano superato l'infezione naturale.

Sulla base di queste acquisizioni scientifiche sono stati sviluppati i due vaccini preventivi per HPV, attualmente disponibili in commercio, con l'obiettivo principale di prevenire l'insorgenza del carcinoma cervicovaginale. Poiché i due prodotti sono stati sviluppati sulla base di razionali diversi e sono stati valutati in trial differenti per end-point, strutturazione e metodiche di laboratorio risulta difficile e metodologicamente scorretto confrontare direttamente i risultati ottenuti con i due prodotti. Tuttavia, per ogni vaccino è possibile ripercorrere le evidenze scientifiche acquisite nel tempo nel corso di studi di fase II e III. Di recente è stato pubblicato l'unico studio di confronto diretto tra i due vaccini che, utilizzando le stesse condizioni di base e gli stessi parametri di riferimento, consente un reale raffronto sui livelli di immunogenicità conseguiti, nelle medesime popolazioni, con i due vaccini.

Entrambi i vaccini contengono adiuvanti che hanno la funzione di modulare qualità e quantità della risposta immune antigene-specifica (7).

Il vaccino quadrivalente (*Gardasil*[®]) è stato sviluppato dalla Merck/Sanofi Pasteur MSD e le VLP L1 sono prodotte mediante tecnologia da DNA ricombinante in *S. cerevisiae*. La scheda vaccinale prevede 3 dosi da somministrare ai mesi 0, 2 e 6; ogni dose contiene 40 µg di VLP L1 di HPV16, 20 µg di VLP L1 di HPV18, 20 µg di VLP L1 di HPV6 e 40 µg di VLP L1 di HPV11 adsorbiti su adiuvante alluminio idrossifosfato solfato amorfo (AAHS). In confronto con gli adiuvanti costituiti da fosfato di alluminio (ALPO₄) e idrossido di alluminio (ALOH), l'idrossifosfato solfato amorfo di alluminio utilizzato nel vaccino quadrivalente permette di ottimizzare qualità e quantità della risposta immune verso le VLP L1 come confermato da sperimentazioni condotte in modello animale (topo). In particolare si ritiene che AAHS

permetta un uptake migliore da parte del sistema immune delle VLP L1 rispetto all'idrossido di alluminio (8). Non esistono, al momento analoghe dimostrazioni con l'idrossifosfato solfato amorfo di alluminio per la specie umana.

L'immunogenicità del vaccino quadrivalente è stata verificata nel corso di numerosi studi di fase II e III. In particolare negli studi di fase II è stato verificato che al mese 7, cioè un mese dopo il completamento del ciclo vaccinale, il 100% delle donne vaccinate era sieropositivo (9). Successivamente, considerando la dose scelta per gli studi di fase III, è stata valutata la risposta anticorpale sia nelle donne randomizzate naive per gli HPV vaccinali che nelle donne sieropositive e DNA negative al momento dell'arruolamento. In generale, un mese dopo il completamento del ciclo vaccinale è stato raggiunto il picco anticorpale massimo; successivamente si è registrato un calo del livello di Ab fino al mese 18 quando è stato raggiunto un plateau che è rimasto stabile per almeno 2,5 anni dopo la somministrazione della dose 3.

La somministrazione del vaccino ha indotto livelli anticorpali maggiori nelle donne sieropositive rispetto a quelle HPV-naive al momento dell'arruolamento, suggerendo l'induzione di una risposta booster nelle donne sieropositive (10).

La valutazione dell'immunogenicità a lungo termine (mese 36) ha dimostrato che i livelli anticorpali indotti con la vaccinazione verso HPV18, HPV6 ed HPV11 ritornavano ai livelli osservati post-infezione naturale; gli anticorpi anti-HPV16 rimanevano invece circa 16 volte più elevati in confronto a quanto rilevato post-infezione naturale. La valutazione dell'immunogenicità a lungo termine ha implicato anche la determinazione della quota di soggetti con sieroconversione nel corso del follow-up. Al mese 7, il 100% delle donne HPV-naive vaccinate erano sieropositive per tutte 4 le componenti vaccinali; al mese 18 e al mese 36 la quota di sieropositività si modificava e, precisamente, si osservava che la quota di sieropositive era pari a 98%, 98%, 100% e 86% e pari a 94%, 96%, 100% e 76% rispettivamente per Ab anti- HPV6, -HPV11, -HPV16 e -HPV18.

La valutazione dell'immunogenicità condotta nello studio di fase II sopra riportato fino al mese 36 è stata successivamente prolungata. Una quota delle donne immunizzate è risultata sieronegativa per uno o più HPV vaccinali al mese 60, confermando il trend di decrescita del titolo anticorpale evidenziato nella fase precedente dello studio. Tutte le donne incluse nel follow-up esteso sono state immunizzate con una dose suppletiva di vaccino al mese 60 e un mese dopo è stata valutata la risposta anticorpale. È stata così evidenziata una risposta anamnestiche con il conseguimento di livelli anticorpali elevati, in alcuni casi più elevati di quelli rilevati al mese 7 dopo la somministrazione della dose 3. Questa risposta anamnestiche è stata evidenziata anche in donne sieropositive e PCR negative al momento dell'arruolamento, immunizzate con tre dosi (11).

Occorre sottolineare che, a fronte della cinetica della risposta anticorpale e del calo nel tempo della quota di soggetti sieropositivi, ad esempio verso VLP L1 di HPV18, l'efficacia vaccinale verso CIN2/3 o AIS è rimasta costantemente elevata.

In seguito è stato condotto uno studio bridging di immunogenicità per verificare se la risposta anticorpale indotta con VLP L1 in soggetti di età 10-15 anni era comparabile con quanto rilevato in donne di 16-23 anni. Lo studio, multicentrico, ha previsto l'arruolamento di 3 gruppi di soggetti: 10-15 anni maschi, 10-15 anni femmine e 16-23 anni femmine e la somministrazione di tre dosi in accordo alla schedula 0, 2 e 6 mesi. Più del 99% dei soggetti arruolati ha sierconvertito al mese 7. La valutazione degli GMT (*Geometric Mean Titers*, titoli geometrici medi) anti-HPV al mese 7 nei soggetti HPV-naive ha permesso di dimostrare la non inferiorità dei risultati ottenuti nei soggetti di 10-15 anni rispetto a quelli di 16-23 anni. I GMT osservati nei maschi e nelle femmine più giovani post-dose 3 sono risultati consistentemente più elevati rispetto a quelli riscontrati nelle donne di età 16-23 anni (12).

Più recentemente sono stati pubblicati i risultati di uno studio che aveva come obiettivo anche la valutazione dell'immunogenicità del vaccino quadrivalente in donne di età 24-45 anni. In generale la risposta quantitativa nelle donne di 24-45 anni è stata sovrapponibile a quella ottenuta in altri studi in donne di 16-23 anni per quanto riguarda HPV16; nei confronti di HPV18, -6, -11 la risposta nei soggetti di età 24-45 anni è stata invece quantitativamente inferiore. Il vaccino ha indotto la produzione di livelli anticorpali verso HPV16, -18, -6, -11 simili nelle donne di 24-34 anni e in quelle di 35-45 anni di età. Complessivamente il livello di sieropositività raggiunto al mese 7 è stato compreso tra il 97% per HPV18 e il 99% per HPV11. Come atteso, è stato altresì evidenziato un lieve calo della risposta immune nelle donne più anziane. In generale, le donne che al momento dell'arruolamento erano sieropositive verso un particolare tipo di HPV presentavano un titolo più elevato verso quello specifico tipo al mese 24 di follow-up rispetto alle donne naive al momento dell'arruolamento (13).

Per quanto concerne la valutazione dell'immunogenicità a lungo termine, sono stati applicati due differenti modelli matematici utilizzando i livelli di Ab rilevati 2 anni dopo la somministrazione del vaccino. Il modello matematico convenzionale ha indicato che gli Ab anti-HPV16 scendono in <20 anni sotto il livello degli anticorpi raggiunto dopo infezione naturale. Il modello modificato, che assume una memoria immunologia di lunga durata, ha indicato invece che gli Ab anti-HPV16 rimangono persistentemente ad un elevato livello, superiore a quello rilevabile dopo infezione naturale (14). Al di là del suddetto studio matematico condotto sulla monocomponente HPV16, non sono disponibili attualmente modellizzazioni matematiche per il vaccino quadrivalente valutato nel suo complesso.

Il vaccino bivalente (*Cervarix*[®]), sviluppato da GSK Biologicals contiene VLP L1 dei tipi HPV16 ed HPV18 prodotte mediante tecnologia del DNA ricombinante utilizzando un sistema di espressione del Baculovirus in cellule derivate da *Trichoplusia ni* (Hi-5 Rix4446). La schedula vaccinale prevede 3 dosi da somministrarsi secondo lo schema 0, 1, 6 mesi; ogni dose contiene 20 µg di VLP L1 di HPV16, 20 µg di VLP L1 di HPV18, 50 µg di AS04 e 0,5 mg di Al³⁺ in totale.

Il vaccino contiene un nuovo sistema adiuvante, denominato AS04, costituito da monofosforil lipide A (MPL), cioè da un lipopolisaccaride detossificato ottenuto da *Salmonella minnesota* adsorbito a idrossido di alluminio Al(OH)₃, brevettato originariamente per la vaccinazione anti-Epatite B di soggetti defedati e/o non immunocompetenti. L'ottimizzazione della risposta immunologia ottenibile con il sistema adiuvante AS04 dipende dalla stimolazione delle cellule presentanti l'antigene (APC) attraverso i recettori toll-like TLR-4. Le cellule dendritiche (APC) stimolate secernono citochine e presentano gli antigeni VLP L1 amplificando la risposta adattativa, coinvolgendo sia le cellule B che T e determinando lo sviluppo di un clone di cellule di memoria antigene-specifiche. È stato dimostrato che nei soggetti vaccinati il sistema adiuvante AS04 induce una risposta anticorpale verso VLP L1 di HPV16/18 e una frequenza delle cellule B della memoria specifiche per VLP L1 di HPV16 significativamente più elevata e persistente rispetto a quella ottenibile con i sali di alluminio (15).

I primi dati di immunogenicità si riferiscono agli studi di fase II che sono stati condotti in donne di 15-25 anni naive. La percentuale di sieroconversione dopo tre dosi (mese 7) è stata pari a 100% e 99,7% rispettivamente per HPV16 e HPV18. Al mese 18 tutte le donne immunizzate avevano sierconvertito sia per HPV16 che HPV18. Il livello di anticorpi, espresso come GMT, è risultato al mese 7 significativamente più elevato nelle donne immunizzate rispetto al gruppo placebo. In particolare il GMT nelle donne immunizzate eccedeva di oltre 80-100 volte il livello anticorpale riscontrabile in soggetti con pregressa infezione naturale da HPV16 ed HPV18. Nelle donne vaccinate i livelli anticorpali sono rimasti persistentemente elevati al mese 18, risultando da 10 a 16 volte più elevati rispetto a quanto osservato post-infezione naturale (16). Il follow-up esteso di questo studio ha permesso di

dimostrare che livelli anticorpali elevati sono stati mantenuti nel tempo fino a 7,3 anni; in particolare oltre il 98% delle donne è rimasto persistentemente sieropositivo verso HPV 16 e 18 e il livello di anticorpi rilevato è rimasto persistentemente più elevato (>13 volte per HPV16 e >11 volte per HPV18) rispetto ai livelli anticorpali riscontrabili post-infezione naturale. Per questo studio di fase II è prevista un'ulteriore estensione del follow-up fino a 9,5 anni post-vaccinazione (17).

È importante sottolineare che nel corso del follow-up esteso è stato anche confermato, anno dopo anno, un livello eccellente (100%) di protezione contro HPV 16/18 CIN2+ (18).

Contestualmente allo studio esteso di fase II, è iniziato un trial clinico di fase III, che ha coinvolto un'ampia popolazione di età compresa tra 15 e 25 anni. La pubblicazione relativa alla conclusione di questo studio di fase III ha dimostrato che il 99,5% delle donne sieronegative al momento dell'arruolamento ha sierconvertito sia per HPV16 che per HPV18 dopo la seconda e terza dose. Al mese 7 i titoli anticorpali raggiunti nelle vaccinate erano significativamente e consistentemente più elevati rispetto ai livelli evidenziati post-infezione naturale (19).

Nel corso di un altro trial clinico è stata valutata la possibilità di immunizzare le ragazze di 10-14 anni di età con tre dosi di vaccino bivalente secondo la schedula 0, 1, 6 mesi. Un mese dopo la terza dose, il tasso di sierconversione è risultato pari al 100% per entrambi gli antigeni in tutti i soggetti. L'immunogenicità nelle ragazze di 10-14 anni è risultata non inferiore a quella evidenziata nel gruppo 15-25 anni in termini di sierconversione. I GMT nelle ragazze di 10-14 anni sono risultati sostanzialmente più elevati rispetto a quanto osservato nel gruppo 15-25 anni e nelle donne arruolate nel primo studio di fase II di efficacia. Un successivo studio ha confermato la persistenza di elevati livelli anticorpali nelle ragazze di 10-14 anni nel corso di 36 mesi di follow-up (20).

Più recentemente è stato condotto uno studio in donne di età compresa tra i 26 e i 55 anni con l'obiettivo di dimostrare la non inferiorità dei tassi di sierconversione riscontrati in donne di età 26-45 e 46-55 anni rispetto a quanto rilevato in donne di età 15-25 anni. Tutte le donne sieronegative, in tutti i gruppi di età, hanno sierconvertito per HPV16 ed HPV18 un mese dopo la terza dose. La non inferiorità dei tassi di sierconversione nelle donne di età 26-45 e 46-55 anni rispetto alle donne di età 15-25 anni è stata confermata; in tutte il tasso di sierconversione è stato pari al 100%. Al mese 24 tutte le donne sono rimaste positive per anti-HPV16 e HPV18, a prescindere dal gruppo di età di appartenenza.

Il picco di risposta anticorpale in termini di GMT è stato osservato al mese 7 e la cinetica degli anticorpi è risultata simile a quanto osservato negli studi di fase II e III con un modesto decremento al mese 18 e il raggiungimento di un plateau stabile al mese 24, in linea con quanto osservato in donne di età 15-25 anni e comunque significativamente superiore ai titoli anticorpali indotti dall'infezione naturale.

Al mese 24 è stata valutata la correlazione tra il livello anticorpale sierico e quello rilevabile nelle secrezioni cervicovaginali. I coefficienti di correlazione sono risultati elevati a prescindere dal gruppo di età considerato indicando che il vaccino bivalente, inducendo una elevata risposta anticorpale, determina anche una ottimale disponibilità di Ab a livello cervicovaginale, ove possono agire in modo efficace contro gli HPV (21).

È stata anche valutata l'immunogenicità e sicurezza del vaccino bivalente nei soggetti di sesso maschile. Al mese 2, il 100% dei soggetti inizialmente sieronegativi ha presentato anticorpi verso HPV16 e HPV18 e tutti i soggetti sono risultati sieropositivi 1 mese dopo il completamento del ciclo vaccinale. La risposta immune nei ragazzi di età 10-18 anni è risultata simile a quanto rilevato in donne di età 15-25 anni (22).

Infine, partendo dai risultati del primo studio di efficacia del vaccino bivalente, giunto a 7,3 anni di osservazione, è stata stimata la persistenza a lungo termine della risposta anticorpale verso HPV16 e HPV18. I risultati dello studio di follow up sono stati poi analizzati, applicando

3 differenti modelli statistici al fine di ottenere delle proiezioni sulla durata nel lungo termine dei titoli anticorpali senza ricorrere ad alcuna dose di richiamo. Si è visto che con tutti i tre modelli applicati i livelli anticorpali verso HPV16 e HPV18 rimangono significativamente superiori a quelli evidenziabili dopo l'infezione naturale da almeno 20 anni a tutta la vita (23).

Nell'ottobre 2009 è stato pubblicato il lavoro confronto diretto tra i due vaccini, impostato su popolazioni omogenee (donne di età compresa tra 18 e 45 anni), verso end-points condivisi e condotto ricorrendo a metodiche di laboratorio univoche.

Questo studio ha evidenziato che in tutti i gruppi di età valutati (18-26, 27-35 e 36-45 anni) e per entrambi gli antigeni HPV 16 e HPV 18 il vaccino bivalente dopo la terza dose ha indotto livelli di anticorpi neutralizzanti significativamente più elevati rispetto al vaccino quadrivalente.

In dettaglio, con il vaccino bivalente sono stati rilevati livelli anticorpali per HPV16 da 2,3 a 4,8 volte più elevati e per HPV 18 da 6,8 a 9,1 volte più elevati rispetto al vaccino quadrivalente. Inoltre la produzione di cellule B della memoria è risultata maggiore con *Cervarix*[®] rispetto a *Gardasil*[®] per entrambi gli antigeni (24).

Questi risultati sono stati confermati nel corso del follow-up dello studio a 18 mesi; il vaccino bivalente ha mantenuto rispetto al vaccino quadrivalente livelli di anticorpi neutralizzanti significativamente più alti (livelli di anticorpi più alti di 2,4-5,1 volte per HPV16 e di 7,9-9,8 volte per HPV 18), una percentuale di donne "responders" con cellule B di memoria specifiche e con cellule T CD4+ di memoria specifiche significativamente più alte.

In conclusione, le più recenti acquisizioni scientifiche hanno dimostrato che a differenza di quanto consegue dopo l'infezione naturale, la risposta umorale post-vaccinale rappresenta l'elemento chiave nella protezione dall'infezione da HPV e che la disponibilità di anticorpi neutralizzanti a livello cervico-vaginale, la cui concentrazione è direttamente correlata con quella presente a livello serico, consente di evitare che le particelle virali infettino le cellule della zona di transizione.

Il requisito essenziale che viene richiesto ad un vaccino è la capacità di indurre una potente risposta immune umorale in grado di durare a lungo nel tempo. La possibilità di indurre la produzione di elevati titoli di anticorpi neutralizzanti mediante vaccinazione è un punto cruciale e a questo fine occorre sfruttare al meglio la possibilità di modulare la risposta immune in termini quali/quantitativi nonché di durata utilizzando adiuvanti che consentano di massimizzare l'azione immune. Poiché non esiste un marker immunologico di protezione è essenziale integrare i dati di immunogenicità con quelli di efficacia clinica.

Bibliografia

1. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, Tortolero-Luna G, Kjaer SK, Muñoz N. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008;26(Suppl 10):K1-16.
2. Einstein MH. Acquired immune response to oncogenic human papillomavirus associated with prophylactic cervical cancer vaccines. *Cancer Immunol Immunother* 2008;57:443-51.
3. Stanley M. Prophylactic HPV vaccines. *J Clin Pathol* 2007;60:961-5.
4. World Health Organization, Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. *Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals*. Geneva: WHO; 2007 (WHO/IVB/07.05). Disponibile all'indirizzo: http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_IVB_07.05_eng.pdf; ultima consultazione 17/12/10.
5. Schwarz TF, Leo O. Immune response to human papillomavirus after prophylactic vaccination with AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine: improving upon nature. *Gynecol Oncol* 2008;110: S1-10.

6. Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2008;168:123-37.
7. Stanley M, Gissmann L, Nardelli-Haeffliger D. Immunobiology of human papillomavirus infection and vaccination – Implications for second generation vaccines. *Vaccine* 2008;26S: K62-7.
8. Caulfield MJ, Shi L, Wang S, Wang B, Tobery TW, Mach H, Ahl PL, Cannon JL, Cook JC, Heinrichs JH, Sitrin RD. Effect of alternative aluminium adjuvants on the absorption and immunogenicity of HPV16 L1 VLPs in mice. *Hum Vaccines* 2007;3:139-46.
9. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, Wheeler CM, Koutsky LA, Malm C, Lehtinen M, Skjeldestad FE, Olsson SE, Steinwall M, Brown DR, Kurman RJ, Ronnett BM, Stoler MH, Ferenczy A, Harper DM, Tamms GM, Yu J, Lupinacci L, Railkar R, Taddeo FJ, Jansen KU, Esser MT, Sings HL, Saah AJ, Barr E. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6,11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271-8.
10. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Brown DR, Ferenczy A, Harper DM, Koutsky LA, Kurman RJ, Lehtinen M, Malm C, Olsson SE, Ronnett BM, Skjeldestad FE, Steinwall M, Stoler MH, Wheeler CM, Taddeo FJ, Yu J, Lupinacci L, Railkar R, Marchese R, Esser MT, Bryan J, Jansen KU, Sings HL, Tamms GM, Saah AJ, Barr E. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* 2006;24:5571-83.
11. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C, Iversen OE, Høye J, Steinwall M, Riis-Johannessen G, Andersson-Ellstrom A, Elfgrén K, von Krogh G, Lehtinen M, Paavonen J, Tamms GM, Giacoletti K, Lupinacci L, Esser MT, Vuocolo SC, Saah AJ, Barr E. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007;25:4931-9.
12. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD, Castellsagué X, Rusche SA, Lukac S, Bryan JT, Cavanaugh PF Jr, Reisinger KS; Protocol 016 Study Group. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6,11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006;118:2135-45.
13. Munoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonogo J, Ault K, Clavel C, Luna J, Myers E, Hood S, Bautista O, Bryan J, Taddeo FJ, Esser MT, Vuocolo S, Haupt RM, Barr E, Saah A. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;373:1949-57.
14. Fraser C, Tomassini JE, Xi L, Golm G, Watson M, Giuliano AR, Barr E, Ault KA. Modeling the long-term antibody response of a human papillomavirus (HPV) virus-like particle (VLP) type 16 prophylactic vaccine. *Vaccine* 2007;25:4324-33.
15. Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F, Fourneau MA, Colau B, Suzich J, Losonksy G, Martin MT, Dubin G, Wettendorff MA. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/128 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine* 2006;24:5937-49.
16. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, Zahaf T, Innis B, Naud P, De Carvalho NS, Roteli-Martins CM, Teixeira J, Blatter MM, Korn AP, Quint W, Dubin G; GlaxoSmithKline HPV Vaccine Study Group. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1757-65.

17. De Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins CM, Naud P, De Borba P, Zahaf T, Sanchez N, Schuind A. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine* 2010;28(38):6247-55.
18. The GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomized placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet* 2009;374(9706):1948-9.
19. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, Kitchener H, Castellsague X, Teixeira JC, Skinner SR, Hedrick J, Jaisamram U, Limson G, Garland S, Szarewski A, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, Bosch FX, Jenkins D, Hardt K, Zahaf T, Descamps D, Struyf F, Lehtinen M, Dubin G; HPV PATRICIA Study Group, Greenacre M. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374:301-14.
20. Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH, Spiessens B, Descamps D, Hardt K, Lehtinen M, Dubin G; HPV Vaccine Adolescent Study Investigators Network. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health* 2007;40:564-71.
21. Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, Wysocki J, Galaj A, Perona P, Poncelet S, Zahaf T, Hardt K, Descamps D, Dubin G; HPV Study Group for Adult Women. Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical vaccine in women aged 15-55 years. *Vaccine* 2009;27:581-7.
22. Petaja T, Keränen H, Karppa T, Kawa A, Lantela S, Siitari-Mattila M, Levänen H, Tocklin T, Godeaux O, Lehtinen M, Dubin G. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10-18 years. *J Adolesc Health* 2009;44:33-40.
23. David MP, Van Herck K, Hardt K, Tibaldi F, Dubin G, Descamps D, Van Damme P. Long-term persistence of anti-HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with the AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: modelling of sustained antibody responses. *Gynecol Oncol* 2009;115(3 Suppl):S1-6.
24. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, Carletti I, Dessy FJ, Trofa AF, Schuind A, Dubin G; HPV-010 Study Group. Comparison of the immunogenicity and safety of CervarixTM and GardasilTM human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin* 2009;5:705-19.

VACCINI PROFILATTICI CONTRO L'INFEZIONE DA HPV: EVIDENZE DEGLI STUDI CLINICI

Roberto Piccoli, Nicoletta De Rosa, Antonella Bertrando, Neri Stella
Dipartimento di Scienze Ostetriche Gineologiche, Urologiche e Medicina della Riproduzione Università
Federico II di Napoli, Napoli

Le strategie vaccinali messe in atto in questi ultimi anni, per il controllo dell'infezione da HPV (*Human Papilloma Virus*), hanno contribuito alla diffusione, in più di 120 Paesi nel mondo, di due vaccini profilattici, il *Gardasil*®, vaccino quadrivalente per i genotipi 6/11/16/18 prodotto dalla Aventis Pasteur MSD/Merck, e il *Cervarix*®, vaccino bivalente, per i genotipi 16/18, della Glaxo Smith Kline (GSK). Essi sono parte di programmi di vaccinazione di routine e oltre 40 milioni di dosi sono state somministrate.

L'obiettivo cardine della diffusione dei vaccini è rappresentato dalla riduzione dell'incidenza del carcinoma della cervice uterina. Ancora oggi, infatti, nonostante la possibilità di diagnosi precoce offerta dallo *screening*, mediante l'esecuzione dello striscio cervicovaginale, il cervicocarcinoma è al settimo posto, per incidenza, subito dopo il carcinoma mammario, in donne di età compresa tra i 15 e i 39 anni. Con una sopravvivenza media a 5 anni che, seppur in aumento, si attesta intorno all'80%, in Italia (1).

L'impatto dei vaccini sulla incidenza d'infezioni da HPV16/18 e di lesioni preneoplastiche, è stata valutata in diversi trial clinici, in particolare, in due studi di efficacia di fase II, il GSK 001/007 (*Cervarix*®) e il Merk 007 (*Gardasil*®) e in due studi di fase III il PATRICIA (*Cervarix*®) e il FUTURE I/II (*Gardasil*®).

Le misure di efficacia dipendono dalla popolazione studiata, dai criteri d'inclusione nello studio, ma anche dalla definizione di *endpoint* di efficacia e di un *follow up* compatibile con questi.

L'*endpoint* ideale è il cervicocarcinoma, ma il suo sviluppo anche necessita di decenni dopo l'infezione. Il periodo di follow-up stabilito dagli studi è quindi un limite e ha reso necessaria l'identificazione di *endpoint* "surrogati": le infezioni persistenti della durata di 4-6 mesi e le lesioni CIN1-3, conseguenti all'integrazione dell'HPV nel genoma, precursori del cancro della cervice.

Seconda variabile in gioco sono le popolazioni in studio. Queste presentano caratteristiche peculiari risultando disomogenee tra i diversi trial. Per chiarezza si distinguono:

- Popolazione ATP (*According To Protocol*): donne che hanno ricevuto le 3 dosi del vaccino, negative all'HPV-DNA, sieronegative ai genotipi presenti nel vaccino, al momento della prima somministrazione. Rappresentano i soggetti ideali che aderiscono completamente al protocollo di studio.
- Popolazione ITT (*Intention To Treat*): donne il cui stato infettivo e la presenza di lesione HPV correlata (citologia sia positiva sia negativa) non è conosciuto prima della somministrazione del vaccino o del placebo.
- Popolazione MITT (*Modified Intention To Treat*): tutte le donne della sperimentazione eccetto quelle sieropositive, o HPV-DNA positive ai genotipi di HPV presenti nel vaccino, che hanno assunto almeno una dose di vaccino e che si discostano per diverse ragioni dai gruppi ATP o ITT.

- Popolazione TVC (*Total Vaccinated Cohort*): tutte le donne della sperimentazione. Comprende donne HPV-DNA negative ai genotipi di HPV presenti nel vaccino, con citologia normale, ASCUS/L-SIL, che hanno assunto almeno una dose del vaccino.
- Popolazione PPR (*per-protocol*): donne che hanno ricevuto il vaccino prima di mostrare sieropositività e prima di essere esposte al virus e che restano negative all'HPV-DNA per un mese di *follow up*.
- Popolazione USP (*Unrestricted Susceptible Population*): donne sieronegative e negative all'HPV-DNA dei genotipi presenti nel vaccino con citologia alterata o non, che hanno assunto almeno una dose di vaccino.
- Popolazione PPSP: donne sieronegative e negative all'HPV-DNA 16/18 alla prima vaccinazione e DNA negative a sette mesi che hanno assunto le 3 dosi di vaccino.

In realtà, le differenze principali sono attribuite alla condizione immunitaria dei soggetti, antecedente la somministrazione del vaccino e al completamento corretto del protocollo vaccinale. In relazione a queste variabili, è possibile suddividere le popolazioni in due grandi gruppi: le popolazioni ATP, PPR e PPSP, che rappresentano le donne mai entrate in contatto con il virus e che hanno completato il protocollo vaccinale senza violazioni, sono i soggetti ideali per cui ci si aspetta un'efficacia massima; e le popolazioni TVC, USP e iTT che comprendono tutte le donne il cui stato infettivo è misconosciuto, rappresentano una larga parte di popolazione che può essere entrata in contatto con il virus durante la vita (donne sessualmente attive).

Le caratteristiche dei trial clinici sono riassunte in Tabella 1 (2). Da questa, si evince la difficoltà emersa nel confrontare i dati provenienti dalle sperimentazioni dei due vaccini. Per entrambi si evidenzia comunque un'efficacia pari al 98-100% in lesioni CIN 2-3 in popolazioni ideali (3-8). Viceversa, l'efficacia si è dimostrata complessivamente inferiore per le popolazioni TVC, USP, ITT e MITT in modo variabile tra il 5-10%.

Tabella 1. Caratteristiche di studi di efficacia di fase II e III dei due vaccini anti HPV

Caratteristiche	GSK 001/007	Merk 007	PATRICIA	FUTURE I	FUTURE II
Vaccino	<i>Cervarix</i> ®	<i>Gardasil</i> ®	<i>Cervarix</i> ®	<i>Gardasil</i> ®	<i>Gardasil</i> ®
Fase di studio	II	II	III	III	III
Partecipanti	1.002	241	18.644	5.455	12.167
Età media	20 (15-25)	20 (16-23)	20 (15-25)	20 (16-24)	20 (15-26)
Partner sessuali	≤ 6	≤ 4	≤ 6	≤ 4	≤ 4
Frequenza dello screening	6 mesi	6 mesi	12 mesi	6 mesi	12 mesi
Follow up	66 mesi	60 mesi	15 mesi	48 mesi	36 mesi
I endpoint	Incidenza di infezioni da HPV16/18	Infezioni persistenti (4 mesi) da HPV6/11/16/18 e CIN	HPV16/18 CIN2+	HPV6/11/16/18 CIN1+	HPV16/18 CIN2+
II endpoint	Infezione persistente (6 mesi), CIN1+, CIN2-3+, effetti avversi	Effetti avversi	Infezione persistente (6 mesi) o CIN1+, effetti avversi	Effetti avversi	Effetti avversi

CIN: *Cervical Intraepithelial Neoplasia* (lesioni genitali esterne o interne)

Ciò riflette un dato importante, i vaccini presentano un'efficacia ridotta, ma non annullata, qualora vengano effettuati in donne sieropositive ai genotipi di HPV presenti nel vaccino e qualora il protocollo vaccinale non sia completato correttamente. Inoltre, è confermata, ed esclusa, la possibilità che i vaccini possano avere capacità terapeutiche in presenza di infezione o di lesioni precancerose. I dati di efficacia sono riassunti in Tabella 2 (3-7).

Tabella 2. Dati clinici di efficacia (%) per endpoint definiti nelle popolazioni in esame

Studio	Endpoint	ATP*	PPR*	MITT§	ITT§	TVC§	USP§	PPSP*
Gardasil®								
Merck 007	Infezione persistente (4 mesi)	96		94				
	CIN1+, AIS	100		100				
FUTURE I	CIN1+, AIS	100	100	98	62, 83		98	
	CIN2/3+	100	100		30, 12		100	
FUTURE II	HPV16 CIN1+, HPV18 CIN1+		94	95	44	98	100, 95	
	CIN2/3+		100, 97		57, 45		95	98
Cervarix®								
GSK 001/007	Infezione persistente (6 mesi)	96		94				
	Infezione persistente (12 mesi)	100		94				
	CIN1+, CIN2+				100			
PATRICIA	Infezione persistente (6 mesi)			80		80		
	Infezione persistente (12 mesi)			76				
	HPV 16 CIN1+, HPV18 CIN1+		94, 100	89, 90				
	CIN2/3+		100			90		

* Popolazioni considerate ideali nei protocolli di studio.

§ Popolazioni che si discostano dai requisiti ideali.

I benefici della vaccinazione di massa comprendono anche un potenziale effetto positivo per la sanità pubblica, l'introduzione dei vaccini ha visto una riduzione delle procedure colposcopiche del 20-26% e d'interventi chirurgici del 40-70% nelle popolazioni vaccinate (6).

Uno dei più significativi limiti dei vaccini è stato identificato nella possibilità di protezione solo nei confronti di alcuni dei genotipi di HPV, in particolare il 16 e il 18, sebbene questi risultino i più aggressivi e diffusi. In realtà studi recenti, hanno dimostrato che entrambi i vaccini hanno efficacia anche nei confronti di genotipi di HPV non contenuti nel vaccino. Questo effetto è definito "cross-protezione" e si verifica come risultato delle analogie strutturali evidenti tra i genotipi filogeneticamente correlati all'HPV16 e 18. Gli anticorpi indotti contro le proteine strutturali del capsido virale dei genotipi HPV16-18, infatti, hanno mostrato la capacità di legare anche proteine capsidiche di altri genotipi, consentendo il controllo dell'infezione da parte di questi ultimi. L'effetto si estrinseca in una riduzione di incidenza delle lesioni CIN/AIS da HPV non contenuti nel vaccino complessiva di circa il 15% a seguito della vaccinazione con

il *Gardasil*® e del 54% con il *Cervarix*®. Il *Gardasil*® riduce l'incidenza di lesioni da HPV31 e 45 del 40-44% (8). L'efficacia del vaccino *Cervarix*® è ancora maggiore: 92% e 100% per lesioni CIN 2 da HPV 31 e 45; 66% per lesioni da HPV 31, 33, 35, 52, 58 (6). Le differenze evidenziate tra i due vaccini dipendono dal sistema adiuvante utilizzato, e dalla diversa struttura delle VLP (*Virus-Like Particles*). Entrambi i vaccini, infatti, sono costituiti da VLP non infettanti, che derivano dall'assemblaggio spontaneo di L1, proteina strutturale del capside virale, riprodotta in laboratorio con la tecnologia del DNA ricombinante morfologicamente e antigenicamente simile ai virioni naturali. Esse, sono, però, somministrate in formulazioni vaccinali contenenti uno specifico adiuvante, diverso per i due tipi. Il sistema adiuvante del *Cervarix*® è l'ASO4, costituito da un sale di alluminio e un agonista del recettore Toll like 4 (MPL o monofosforil lipide A). Il sistema adiuvante del *Gardasil*® contiene l'idrofosfato di alluminio. L'MPL è una forma non tossica della parete cellulare di *Salmonella Minnesota*, che è in grado di potenziare la risposta immunitaria attivando le cellule dendritiche, e quindi il sistema immunitario innato. Il meccanismo d'azione dell'idrofosfato di alluminio non è ancora stato completamente compreso sebbene sia stato già utilizzato come adiuvante in altre formulazioni vaccinali.

I due sistemi adiuvanti mostrano entrambi la capacità di indurre una duratura risposta anticorpale, i livelli anticorpali risultano più elevati per il sistema ASO4. Inoltre, le VLP in *Gardasil*® sono composte da proteine L1 della stessa lunghezza delle proteine virali (9), invece, le proteine L1 nel vaccino bivalente sono troncate a livello della terminazione C (10). La terminazione C del peptide troncata, sembra consentire la produzione di anticorpi specifici per le VLP, analoghe alle proteine capsidiche di HPV 16/18, ma anche in grado di legare epitopi che hanno, con queste, omologia di sequenza. Il meccanismo giustifica la cross-protezione più ampia e più significativa indotta dal *Cervarix*®.

La cross-protezione avrà un impatto significativo per il raggiungimento dell'obiettivo cardine della vaccinazione. I ceppi HPV 16 e 18 sono responsabili, infatti, del 70% dei tumori cervicali nel mondo, i ceppi HPV 45 e 31 del 10% e i ceppi HPV 33 e 52 contribuiscono per un altro 5-7%. Questi sei genotipi risultano, in definitiva, associati a circa l'85-87% dei casi di cervicocarcinoma. L'adenocarcinoma rappresenta il 15% di cancri invasivi della cervice uterina. La sua frequenza negli ultimi anni è in aumento e, in circa la metà dei casi, si associa alla presenza di carcinoma squamoso. HPV 18 e 45, insieme a HPV 16, sono presenti in più del 90% di adenocarcinomi endocervicali. HPV 45 è il terzo genotipo più frequentemente associato al cervicocarcinoma e all'adenocarcinoma. La cross-protezione può contribuire, quindi, in modo rilevante alla riduzione d'incidenza del cervicocarcinoma e dell'adenocarcinoma nel mondo.

Bibliografia

1. Istituto Nazionale di Statistica. *I tumori negli adolescenti e nei giovani adulti: i dati epidemiologici recenti come base per le prospettive future*. Roma: ISTAT, 2008.
2. Einstein M. Comparison of neutralizing antibody and memory B-cell responses induced by Cervarix™ and Gardasil™ human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years: Study overview. In: *Abstracts of the XXV International Papillomavirus Congress*. Malmo, Sweden 08-14 May 2009.
3. Schiller JT. An update of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine clinical trial results. *Vaccine* 2008;26S:K53-61.
4. Hendrix SL. Assessing HPV vaccine efficacy and safety. *J Am Osteopath Assoc* 2008;108(S 2):S8-12.
5. Moscicki AB. HPV vaccines: today and in the future. *Journal of Adolescent Health* 2008;43:S26-0.

6. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, Kitchener H, Castellsague X, Teixeira JC, Skinner SR, Hedrick J, Jaisamrarn U, Limson G, Garland S, Szarewski A, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, Bosch FX, Jenkins D, Hardt K, Zahaf T, Descamps D, Struyf F, Lehtinen M, Dubin G; HPV PATRICIA Study Group, Greenacre M. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374:301-14.
7. Kjaer SK, *et al.* A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res* 2009;2:868-78.
8. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, Tay EH, Garcia P, Ault KA, Garland SM, Leodolter S, Olsson SE, Tang GW, Ferris DG, Paavonen J, Steben M, Bosch FX, Dillner J, Joura EA, Kurman RJ, Majewski S, Muñoz N, Myers ER, Villa LL, Taddeo FJ, Roberts C, Tadesse A, Bryan J, Lupinacci LC, Giacoletti KE, Sings HL, James M, Hesley TM, Barr E. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic non-vaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009;199(7):926-35.
9. Shi L, Sings HL, Bryan JT, Wang B, Wang Y, Mach H, Kosinski M, Washabaugh MW, Sitrin R, Barr E. Gardasil®: prophylactic human papillomavirus vaccine development – from bench top to bed-side. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81(2):259-64
10. European Medicines Agency. *Cervarix EPAR- Scientific Discussion*. London: EMEA 2007

VALUTAZIONE COSTO-BENEFICIO DELLA VACCINAZIONE DI MASSA CONTRO HPV

Chiara de Waure, Walter Ricciardi
Istituto di Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Background

Il lancio della campagna vaccinale contro lo *Human Papilloma Virus* (HPV) ha determinato la necessità di valutare con strumenti innovativi la sostenibilità economico-finanziaria dell'offerta dei due nuovi vaccini: il bivalente, diretto contro i genotipi 16 e 18, e il quadrivalente, diretto contro i genotipi 6, 11, 16 e 18. Il problema maggiore è stato comprendere la fattibilità della campagna, in considerazione soprattutto della limitatezza delle risorse economiche disponibili. A tale scopo l'Istituto di Igiene dell'Università Cattolica del Sacro Cuore ha applicato, separatamente per le due nuove tecnologie vaccinali, l'*Health Technology Assessment* (HTA) come strumento di valutazione in grado di consentire la disamina di tutte le implicazioni associate al loro utilizzo.

Metodologia

L'approccio HTA ha previsto la realizzazione di differenti analisi. In primo luogo è stato valutato il contesto epidemiologico, in termini di tassi di incidenza e prevalenza delle infezioni da HPV e delle lesioni neoplastiche associate a HPV, con un approccio di revisione sistematica della letteratura e metanalisi. Il percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale delle donne colpite dal tumore della cervice uterina, identificato come end-point prioritario dell'analisi, è stato valutato con la consultazione della letteratura e delle fonti dati nazionali, comprese le schede di dimissione ospedaliera; l'analisi è stata accompagnata dall'identificazione e dalla quantificazione delle risorse e dei costi per la gestione della patologia. L'efficacia dei vaccini contro l'HPV è stata valutata con un approccio di revisione sistematica e metanalisi dei clinical trial controllati e randomizzati pubblicati.

L'analisi economica è stata realizzata con un approccio di costo-utilità e l'impiego di un modello Markoviano, per il vaccino bivalente, e con un approccio di revisione sistematica dei paper già pubblicati, per il vaccino quadrivalente. La modellizzazione degli impatti clinico ed economico della vaccinazione della coorte di dodicenni, come case base analysis, è stata comunque condotta per entrambi i vaccini. Sono state considerate anche le implicazioni etiche e sociali e i risultati preliminari di entrambi i progetti sono stati presentati a gruppi di esperti esterni.

Risultati

Le fasi del processo di HTA ci hanno portato a rilevare i dati italiani che hanno poi alimentato i modelli matematici per la valutazione dell'impatto clinico ed economico dei due

vaccini. La metanalisi dei dati italiani relativi all'infezione da HPV ha dimostrato una prevalenza del 19% circa nelle donne non affette da anomalie citologiche; i tassi di incidenza e mortalità del cancro della cervice uterina sono invece risultati, rispettivamente, 9,8/100.000 e 3/100.000 per anno. Nella popolazione femminile, la prevalenza e l'incidenza dei condilomi anogenitali sono risultati pari, nel 2005, rispettivamente a 6/1.000 e 4,3/1.000. Dall'analisi delle risorse e dei costi per la gestione delle patologie da HPV è emerso che annualmente, in Italia, si spendono circa 150 milioni di euro per eseguire lo screening con Pap-test, con una copertura del 51%-69,5% e marcate differenze tra Nord e Sud. I dati di efficacia vaccinale che hanno alimentato i modelli matematici sono stati tratti dai clinical trial pubblicati; i risultati delle metanalisi condotte nell'ambito dei due progetti sono stati invece impiegati nelle analisi di sensibilità. Nel modello di analisi costo-utilità del vaccino bivalente i dati di utilità sono stati mutuati dalla letteratura internazionale.

La valutazione economica condotta nell'ambito del progetto sul vaccino bivalente ha dimostrato che, vaccinando il 90% delle dodicenni, la strategia "vaccinazione più screening" determinerebbe, rispetto al solo screening, una riduzione del 61% dei tassi di incidenza del carcinoma della cervice uterina e della mortalità ad esso associata, in assenza di cross-protezione. Il costo incrementale per *Quality Adjusted Life Year* (QALY) gained è risultato pari a 29.404,83 euro/QALY. In presenza di cross-protezione la riduzione dei tassi di incidenza e il costo incrementale per QALY guadagnato sarebbero rispettivamente del 67% e di 26.361,34 euro/QALY. Il rapporto incrementale di costo-efficacia è risultato suscettibile al tasso di sconto, all'età alla vaccinazione e alla copertura dello screening. In maniera interessante è stato dimostrato che la vaccinazione sarebbe in grado di apportare i migliori benefici là dove la copertura allo screening si riveli bassa.

La modellizzazione dell'impatto clinico ed economico della vaccinazione della coorte delle dodicenni con vaccino quadrivalente ha dimostrato una potenziale riduzione della spesa di 77 milioni di euro l'anno, con un abbattimento dell'87% dei costi delle malattie associate ai genotipi 6, 11, 16 e 18 di HPV. Durante il periodo iniziale, più del 90% delle spese evitate sarebbe associato alla prevenzione delle malattie da HPV 6 e 11 mentre, nel lungo termine, la maggior parte si correlerebbe con la riduzione delle lesioni neoplastiche intraepiteliali (*Cervical Intraepithelial Neoplasia*, CIN) 2/3 e del carcinoma invasivo della cervice uterina. Complessivamente si avrebbe una riduzione dell'88% circa delle patologie associate ai genotipi 6, 11, 16 e 18 di HPV. Il catch-up delle ragazze di 12-16 anni porterebbe inoltre a una riduzione significativa dei casi di cervicocarcinoma e di CIN 2/3 con 4-6 anni di anticipo rispetto alla vaccinazione di una singola coorte di dodicenni. Il vaccino quadrivalente è stato inoltre giudicato costo-efficace dalla revisione della letteratura che ha esitato tredici valutazioni economiche di media qualità pubblicate sull'argomento.

Conclusioni

La vaccinazione contro l'HPV è stata dimostrata, con l'approccio HTA, uno strumento vincente nel panorama della lotta alle patologie da HPV, tumore della cervice uterina in primis. Per garantire il successo dell'iniziativa, tuttavia, occorre sviluppare strategie integrate di screening e vaccinazione. Inoltre, come dimostrato anche dalle nostre analisi, l'ampliamento delle coorti da vaccinare potrebbe condurre a vantaggi più immediati.

VACCINI PROFILATTICI DI SECONDA GENERAZIONE

Maria Saveria Campo

Institute of Comparative Medicine, University of Glasgow, Glasgow, Regno Unito

Il cancro della cervice uterina è causato da *Human Papilloma Virus* (HPV), particolarmente di tipo 16 e 18, ma anche da altri HPV genitali ad alto rischio. La presenza delle proteine virali nei cancri e nelle lesioni pre-maligne dà l'opportunità di prevenire o curare le lesioni tramite vaccinazione diretta contro le stesse proteine virali.

Le VLP (*Virus-Like Particles*) sono particelle virali vuote prive del genoma virale. Sono formate dalla espressione di L1 e L2 o soltanto L1 in cellule di insetto o di lievito. Le VLP sono strutturalmente e antigenicamente simili al virus e inducono la produzione di anticorpi ad alto titolo in individui vaccinati. Sono disponibili due versioni di vaccino basate entrambi su L1-VLP: *Gardasil*[®], della Merck Sharp and Dohme, comprende VLP di HPV-16, HPV-18, HPV-6 e HPV-11. *Cervarix*[®], della GlaxoSmithKline, comprende VLP di HPV-16 e HPV-18. Entrambi i vaccini sono estremamente efficaci contro gli HPV presenti nel vaccino ma, nonostante il successo, presentano limitazioni:

1. I vaccini a VLP sono efficaci principalmente contro i virus rappresentati dalle VLP, ma l'efficacia verso altri tipi di HPV è bassa, variabile e dipende dalla distanza filogenetica.
2. La produzione di VLP necessita di cellule eucariote ed è molto dispendiosa.
3. La distribuzione del vaccino necessita di catena fredda.

Questi due ultimi punti rendono improbabile la vaccinazione nei paesi in via di sviluppo dove la necessità è maggiore. Una alternativa, o aggiunta, ai vaccini a VLP è vaccinazione con L2, la proteina minore del capsido.

L'efficacia della L2 come vaccino profilattico è stata provata nel sistema bovino. Vitelli vaccinati con la L2 del BPV-4, un virus mucosotropico, sono protetti da successiva infezione. La protezione è di lunga durata (almeno un anno) ed è dovuta alla produzione di anticorpi neutralizzanti e alla generazione di "memory cells" capaci di rispondere all'infezione anni dopo la vaccinazione originaria. I determinanti neutralizzanti della L2 del BPV-4 sono stati mappati a 30 aminoacidi al N-terminus della proteina. Un peptide corrispondente a questi aminoacidi è capace da solo di proteggere vitelli dalla infezione da BPV-4. Inoltre, gli anticorpi diretti contro il peptide riconoscono i peptidi equivalenti della L2 di HPV-16 e HPV-6. La risposta incrociata tra varie L2 è confermata dal fatto che la L2 di HPV-6, -16 o -18, espressa in batteri, produce anticorpi che neutralizzano non solo il virus omologo ma anche virus eterologhi. La neutralizzazione non è limitata a HPV mucosotropici ma si estende a HPV cutanei, a BPV e a CRPV, virus evolutivamente lontani. Come in BPV-4, l'epitopo neutralizzante risiede nel N-terminus della L2, con elevata omologia fra papillomavirus di specie diverse. Queste osservazioni suggeriscono che la L2 può essere la base di un vaccino multivalente contro una larga gamma di HPV. Ciò è confermato da due importanti osservazioni. Conigli vaccinati con l'N-terminus della L2 del HPV-16 sono immuni alla infezione da CRPV e da ROPV, ancora una volta virus evolutivamente diversi. Inoltre, volontari umani vaccinati con una proteina di fusione HPV-16 L2E6E7 hanno prodotto anticorpi L2-specifici capaci di neutralizzare diversi HPV.

In conclusione, il vantaggio della L2 come vaccino è molteplice: 1) un singolo antigene è efficace a largo raggio; 2) è prodotto in batteri e quindi molto più economico dei vaccini multivalenti a VLP; 3) il peptide non necessita della catena fredda come le VLP. Questi punti rendono il peptide della L2 un candidato eccellente per un vaccino profilattico a largo raggio e basso costo.

NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE PER LA CURA DI LESIONI ASSOCIATE ALL'INFEZIONE DI HPV

Colomba Giorgi

Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, Istituto Superiore di Sanità, Roma

I papilloma virus umani (*Human Papilloma Virus*, HPV) cosiddetti ad “alto rischio” sono stati riconosciuti come agenti causali del tumore della cervice e implicati in tumori ano-genitali e in una significativa percentuale (25%) dei tumori testa-collo sia nelle donne che negli uomini. Globalmente gli HPV possono essere considerati responsabili del 5% di tutti i tumori.

La prevenzione e la precoce individuazione del cancro della cervice è basata attualmente sui programmi di screening citologico che, dove disponibili, hanno ridotto in modo sostanziale il tasso di mortalità per questa patologia. Più dell'80% dei tumori della cervice sono rilevati nei paesi in via di sviluppo dove non sono disponibili né screening di popolazione né buoni trattamenti terapeutici.

Per il trattamento del cancro cervicale due trattamenti, diversi ma di eguale efficacia, sono offerti ai pazienti: trattamento chirurgico, chemioterapia e terapia basata su radiazioni. È da sottolineare come gli attuali trattamenti terapeutici non tengono conto dell'eziologia virale di questo tumore. L'irradiazione pelvica associata a chemioterapia rappresenta il trattamento corrente per gli stadi avanzati di malattia. Malgrado gli sviluppi tecnologici in questo campo un terzo dei pazienti è destinato a sviluppare recidive o metastasi della malattia, per le quali i trattamenti disponibili sono poco efficaci.

Attualmente sono disponibili due vaccini profilattici ricombinanti basati sulle cosiddette *Virus-Like Particles* (VLP): l'uno, *Gardasil*®, prodotto da Merk contro i tipi virali 16, 18, 6, 11 e l'altro, *Cervarix*®, prodotto da GlaxoSmithKline contro i tipi 16 e 18. Va sottolineato che i tipi 16 e 18 insieme sono responsabili del 70% dei tumori cervicali (1). Questi vaccini si sono dimostrati efficaci contro lo sviluppo di neoplasie intraepiteliali (CIN) di alto-grado, 2/3, associate ad infezione da HPV16 e 18 (2,3).

Lo sviluppo di questo vaccino rappresenta sicuramente una opportunità per il controllo dell'infezione e quindi contro il tumore alla cervice, ma alcuni problemi, quali la copertura verso solo due tipi oncogeni di HPV, l'alto costo, la via di somministrazione, sono da risolvere. Inoltre considerando il lungo periodo che intercorre tra l'infezione virale e l'insorgenza del cancro è difficile fare una appropriata valutazione dell'eventuale beneficio in termini di incidenza del cancro.

Da queste considerazioni nasce la necessità di sviluppare strategie terapeutiche alternative meno invasive delle attuali quali le immunoterapie.

Un approccio generale immunoterapico contro il cancro consiste nello stimolare il sistema immune contro antigeni specifici presenti nelle cellule tumorali. Nel caso del cancro indotto da HPV, le due proteine virali E6 ed E7 sono considerate antigeni tumore specifici (*Tumor Specific Antigen*, TSA); esse sono necessarie per l'inizio e il mantenimento dello stato trasformato delle cellule (4) e sono costitutivamente espresse nelle cellule tumorali (5).

Queste proteine innescano il processo di oncogenesi interagendo con le loro proteine cellulari bersaglio; l'effetto ultimo di questa interazione è la deregolazione del controllo del ciclo cellulare, dell'apoptosi, della differenziazione cellulare e della difesa antivirale (6,7). Il fine ultimo di queste diverse strategie è l'evasione del virus dalla immunosorveglianza

dell'ospite in modo da permettere la persistenza virale e facilitare l'accumulo di riarrangiamenti cromosomali (8).

La possibilità di usare antigeni virali in immunoterapia è attraente poiché la risposta immuno-mediata indotta sarà altamente specifica poiché diretta contro antigeni estranei all'ospite.

Numerose sono le sfide che devono essere affrontate per lo sviluppo di immuno-terapie contro lesioni HPV-associate. Tra queste sono le strategie per il *delivery* dell'antigene, l'individuazione di adiuvanti appropriati per una efficace risposta cellulo-mediata e la traslazione alla clinica (*from the bench to the bed*).

Negli ultimi dieci anni parecchie piattaforme vaccinali basate su E7 e/o E6 sono state sviluppate (9, 10) quali terapie basate su peptidi/proteine (11, 12), terapie basate su vettori vivi (virus, batteri) e vettori derivati da virus (13), vaccini a DNA (14), immunoterapie basate su cellule dendritiche (15) e VLP chimeriche (16, 17).

Ognuno di questi sistemi ha dei vantaggi e svantaggi:

1. Vaccini basati su peptidi

I peptidi sono molecole stabili, facili da produrre rispetto alle proteine e sicuri rispetto ai vettori virali, sia vivi che ricombinanti ma sono poco immunogenici quindi richiedono l'uso di adiuvanti, quali CpG e tossina colerica mutata. Essi inoltre hanno lo svantaggio di non poter contenere tutti gli epitopi HLA-ristretti, dato il polimorfismo del complesso maggiore di istocompatibilità nella popolazione. Per questo motivo sarà difficile sviluppare un vaccino universale di questo tipo. La potenziale soluzione a questo problema è stato trovato nell'uso di una mistura di lunghi peptidi sovrapposti che coprono l'intera proteina antigenica.

2. Vaccini basati su proteine

Questi vaccini sono sicuri come quelli basati su peptidi. Rispetto a questi ultimi non hanno bisogno della determinazione dell'HLA del recipiente. Anche le proteine sono deboli induttori di risposta CTL e quindi devono essere associate ad adiuvanti.

3. Terapie basate su vettori vivi

Un importante vantaggio dell'uso di questi vettori è l'alta efficienza nel delivery degli antigeni o del DNA codificante l'antigene e della produzione dell'antigene stesso. Molteplici sono gli svantaggi tra cui la sicurezza per l'ospite e lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti contro se stessi che limita l'efficacia di immunizzazioni ripetute. Tra i batteri usati per esprimere la proteina E7 sono da ricordare il *Lactobacillus plantarum* (*Lp*), *Listeria* (*L*), *Lactococcus lactis* (*Ll*) e tra i virus gli *Adeno* virus, gli *Adeno-associati* virus, il *Vaccinia* virus.

4. Vaccini a DNA

I vaccini a DNA sono attrattivi candidati come vaccini terapeutici: sono stabili, sono facili da produrre, non inducono una risposta anticorpale e permettono quindi somministrazioni ripetute. Uno svantaggio è la loro limitata potenza dovuta alla inability di amplificarsi. Per questo motivo è molto attiva la ricerca per sviluppare metodologie in grado di inserire con alta efficienza il DNA nelle cellule presentanti l'antigene, quali le Langherans e le cellule dendritiche (*Dendritic Cells*, DC), cellule preposte al priming dei linfociti T naive per uno sviluppo di una risposta citotossica.

5. Immunoterapia cellulare

Tale terapia consiste nel prelevare le DC dai pazienti da trattare, pulsarle *in vitro* con proteine, peptidi, estratti di cellule tumorali o trasfettate con DNA/RNA e riinfuse nel paziente stesso. Sebbene promettente questa strategia presenta anch'essa alcune

limitazioni quali la produzione di DC su larga scala, dovendo usare cellule autologhe, la determinazione di criteri standard per la loro preparazione e la determinazione della via di somministrazione per la migliore efficacia del vaccino.

Parecchie di queste preparazioni sono state testate in differenti cohorti di pazienti, comprendenti sia pazienti con cancro della cervice all'ultimo stadio che quelli con neoplasia intraepiteliale della cervice, della vulva o della regione perianale (18). Da questi studi si può concludere che i costrutti vaccinali hanno una buona tollerabilità, sicurezza ma una limitata immunogenicità. Nonostante gli ottimistici risultati preclinici, la risposta citotossica indotta sembra avere limitati benefici terapeutici nei pazienti. I primi trials clinici sono stati effettuati su pazienti con malattia all'ultimo stadio, immunocompromessi sia dalla malattia che dai trattamenti terapeutici ricevuti. Questi pazienti rappresentano un target non del tutto idoneo poiché affetti da tumori che hanno mutazioni in aggiunta a delezioni dei geni coinvolti nel processamento e presentazione dell'antigene. Recentemente nel disegno dei trials sono stati coinvolti pazienti con malattia preinvasiva.

Dai vari studi clinici si può concludere che: a) i vaccini testati hanno un moderato successo per quel che riguarda l'induzione della risposta cellulo-mediata specifica contro le proteine HPV16 E6/E7; b) le risposte cliniche spesso non sono correlate con la risposta immunitaria; c) per una più appropriata strategia sarà molto importante capire i meccanismi della risposta immune nel microambiente della lesione; d) devono essere ottimizzate le strategie di immunizzazione quali nasale, orale, rettale, intravaginale o intramuscolare.

Bibliografia

1. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, Tortolero-Luna G, Kjaer SK, Munoz N. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008;26 Suppl 10:K1-16.
2. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;30:2161-70.
3. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, Tang GW, Ferris DG, Steben M, Bryan J, Taddeo FJ, Railkar R, Esser MT, Sings HL, Nelson M, Boslego J, Sattler C, Barr E, Koutsky LA; Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;10:1928-4.
4. Hudson JB, Bedell MA, Mc Cance DJ, Laiminis LA. Immortalization and altered differentiation of human keratinocytes in vitro by the E6 and E7 open reading frames of HPV18. *J Virol* 1999;64:519-26.
5. Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2000;92 (9):690-8.
6. Fehermann F, Laiminis LA. Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. *Oncogene* 2003;22 (33):5201-5207.
7. Munger K, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M, Grace M, Huh K. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J Virol* 2004;78(21):11451-60.
8. Ghittoni R, Accardi R, Hasan U, Gheit T, Sylla B, Tommasino M. The biological properties of E6 and E7 oncoproteins from human papillomaviruses. *Virus Genes* 2010;40(1):1-13.
9. Brinkman JA, Hughes SH, Stone P, Caffrey AS, Muderspach LI, Roman LD, Weber JS, Kast WM. Therapeutic vaccination for HPV induced cancers. *Dis Markers* 2007;23:337-52.

10. Trimble CL, Frazer IH. Development of therapeutic HPV vaccines. *The Lancet/oncology*. 2009;10:975-80.
11. Bolhassani A, Mohit E, Rafati S. Different spectra of therapeutic vaccine development against HPV infections. *Hum Vaccin* 2009;5(10):671-89.
12. Kenter GG, Welters MJ, Valentijn AR, Lowik MJ, Berends-van der Meer DM, Vloon AP, Essahsah F, Fathallah LM, Offringa R, Drijfhout JW, Wafelman AR, Oostendorp J, Fleuren GJ, van der Burg SH, Melief CJ. Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2009;361(19):1838-47.
13. Zhou L, Zhu T, Ye X, Yang L, Wang B, Liang X, Lu L, Tsao YP, Chen SL, Li J, Xiao X. Long term protection against HPV E7-positive tumor by a single vaccination of AAV vectors encoding a fusion protein of inactivated E7 of HPV16/18 and heat shock protein 70. *Hum. Gene Ther.* 2010;21(1):109-19.
14. Monie A, Tsen SW, Hung CF, Wu TC. Therapeutic HPV DNA vaccines. *Expert Rev. Vaccines* 2009;8(9):1221-35.
15. Bellone S, Pecorelli S, Cannon MJ, Santin AD. Advances in dendritic cell-based therapeutic vaccines for cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007;7(10):1473-86.
16. Kaufman AM, Nieland JD, Jochmus I, Baur S, Friese K, Gabelsberger J, Giesecking F, Gissmann L, Glasschröder B, Grubert T, Hillemanns P, Höpfl R, Ikenberg H, Schwarz J, Karrasch M, Knoll A, Küppers V, Lechmann M, Lelle RJ, Meissner H, Müller RT, Pawlita M, Petry KU, Pilch H, Walek E, Schneider A. Vaccination trial with HPV16 L1E7 chimeric virus-like particles in women suffering from high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2/3). *Int J Cancer* 2007;121(12):2794-800.
17. Di Bonito P, Grasso F, Mochi S, Petrone L, Fanales-Belasio E, Mei A, Cesolini A, Laconi G, Conrad H, Bernhard H, Dembek CJ, Cosma A, Santini SM, Lapenta C, Donati S, Muratori C, Giorgi C, Federico M. Anti-tumor CD8+ T cell immunity elicited by HIV-1-based virus-like particles incorporating HPV-16 E7 protein. *Virology* 2009;395(1):45-55.
18. Su JH, Wu A, Scotney E, Ma B, Monei A, Hung CF, Wu TC. Immunotherapy for Cervical Cancer: Research Status and Clinical Potential. *Bio Drugs* 2010;24:109-29.

III SESSIONE
Vaccino profilattico e vaccinazione

Moderatori: Paolo Bonanni, Giovanni Renga

STRATEGIE VACCINALI ANTI-HPV E LIMITI DELLA VACCINAZIONE

Paolo Castiglia

Istituto di Igiene e Medicina Preventiva, Università degli Studi di Sassari, Sassari

Per delineare gli attuali limiti della vaccinazione HPV (*Human Papilloma Virus*) in relazione alle possibili strategie vaccinali, risulta dapprima necessario definire cosa si intenda per strategia vaccinale. Il termine strategia (dal greco στρατος αγειν cioè il comportamento “strategico” da cui στρατεγος: generale) è traslato dall’arte militare e implica un piano di lungo termine implementato per impostare e successivamente coordinare le azioni tese al raggiungimento di uno scopo predeterminato. Tale definizione si distingue dal concetto di “tattica” che invece si riferisce ad ogni singola azione della “strategia”. Possiamo dunque figurare che la strategia sta al fine come la tattica sta ai mezzi. Pertanto, una strategia vaccinale è l’obiettivo a cui tendere attraverso quell’insieme di azioni dirette ad eradicare o eliminare o contenere una malattia prevenibile con la vaccinazione, minimizzando i rischi e utilizzando efficacemente le risorse disponibili.

Vaccinazione HPV in Europa e nel resto del mondo

Riferito al contesto dell’HPV, l’obiettivo strategico della vaccinazione viene chiaramente indicato a partire dalla risoluzione 58.22 del 2005 della World Health Assembly, con la quale viene stabilito di trasferire nella pratica i proclamati obiettivi di prevenzione dei tumori con particolare riferimento a quello della cervice uterina, che risultava avere una più alta incidenza nelle regioni a più basso livello socio-economico ed era suscettibile di interventi di prevenzione con un rapporto costo-efficacia favorevole (1). A seguito di tale raccomandazione, la World Health Organization (WHO) ha avviato una serie di interventi (2-4) che per la regione europea si sono concretizzati in un documento strategico (5), che ha indicato ai decisori i criteri per la scelta dei gruppi target per la vaccinazione e le necessarie integrazioni organizzative volte alla prevenzione del Carcinoma della Cervice Uterina (CCU). In particolare, nella guida indirizzata ai paesi (2) viene chiaramente indicato che l’obiettivo strategico è rappresentato dalla prevenzione del CCU, che questo deve essere perseguito con la individuazione di una coorte di giovani a cui prioritariamente indirizzare la vaccinazione, nonché di una serie di interventi volti a garantirne il raggiungimento, assieme alle azioni per la definizione e il raggiungimento di eventuali ulteriori altre coorti (6). Viene quindi individuata al livello internazionale un’unica strategia (la prevenzione del CCU), che può essere perseguita con diverse tattiche o azioni adeguatamente integrate fra loro (screening, vaccinazione di una o più coorti, educazione sanitaria, ecc.).

Sulla scorta di tali indicazioni, a partire dalla disponibilità effettiva del vaccino (2006), i diversi paesi hanno introdotto la vaccinazione indirizzandola a coorti diverse di età compresa tra i 9 e i 26 anni, talvolta con tattiche multi coorte e una offerta estremamente variegata anche per la coorte prioritaria (gratuita, con rimborso da parte delle assicurazioni, con compartecipazione da parte dell’assistito, a totale carico dell’assistito, attiva, passiva, ecc.). Questo aspetto all’interno dell’Europa minava il principio di equità, ma soprattutto limitava la possibilità di

poter misurare gli effetti del vaccino e della vaccinazione (quali gli eventi avversi, l'efficacia, la costo-utilità, ecc.). Anche per tali ragioni è stato lanciato in Europa nel 2006 il progetto triennale VENICE (Vaccine European New Integrate Collaboration Effort) (7); un progetto di ampio respiro sulle politiche vaccinali, con l'ambizioso obiettivo di condividere fra i paesi le conoscenze e le metodologie in campo di programmazione e implementazione dei vaccini. Grazie ad esso, nel 2008 è stato possibile ottenere una fotografia dell'offerta della vaccinazione HPV fra le 29 nazioni aderenti (le 27 dell'Unione Europea, UE, più l'Islanda e la Norvegia) (8). L'indagine sull'offerta vaccinale HPV da un lato ha messo in evidenza grandi differenze fra i paesi, e questo era atteso in considerazione del variegato pattern organizzativo che caratterizza i paesi europei, dall'altro, ha rivelato la grande capacità dei paesi membri di condividere e integrare strumenti e conoscenze scientifiche. I risultati dell'analisi riportavano che fino a quel momento solo in 5 paesi, dei 12 nei quali un comitato centrale aveva dato parere positivo per l'avvio della vaccinazione HPV, era stato effettivamente avviato un programma vaccinale (Austria, Francia, Germania, Italia e Regno Unito), mentre nelle altre (Belgio, Danimarca, Grecia, Lussemburgo, Norvegia, Slovacchia e Spagna) le autorità sanitarie non avevano ancora preso una decisione. Al termine del triennio, grazie ai lusinghieri risultati del progetto VENICE, il progetto è stato rilanciato come VENICE II. Allo stato attuale, hanno risposto al questionario sull'HPV 27 nazioni su 29 e i risultati sono in corso di elaborazione. Parallelamente, un'indagine condotta dalla Associazione Europea sul Carcinoma della Cervice (European Cervical Cancer Association, ECCA) evidenzia che allo stato attuale su 40 nazioni contattate, solo in 9 di queste (Danimarca, Germania, Grecia, Italia, Lussemburgo, Olanda, Portogallo, Spagna e Regno Unito), la vaccinazione è offerta gratuitamente ad almeno una coorte, mentre in altre 3 (Belgio, Francia e Svezia) è offerta con compartecipazione. Si evidenzia che l'offerta attiva e gratuita viene attuata proprio in quelle regioni europee a più alto livello socio-economico, dove è anche maggiore il ricorso allo screening. Questo ovviamente pone delle riflessioni di ordine etico, in quanto i maggiori benefici derivanti dalla vaccinazione si potrebbero invece raccogliere in quelle aree nelle quali risulti carente la prevenzione secondaria. Un ulteriore aspetto interessante è il risultato del raggiungimento di più elevati livelli di copertura tra le adolescenti laddove i programmi prevedano un'offerta della vaccinazione al livello scolastico piuttosto che nelle strutture sanitarie, anche se supportate da chiamata attiva. In Scozia, ad esempio, così come in quei distretti della Spagna dove la vaccinazione viene offerta al livello scolastico, vengono superate nella coorte target coperture del 90% (9). Viceversa, in paesi in cui la vaccinazione non viene offerta al livello scolastico, le coperture non sono così soddisfacenti risultando in taluni casi addirittura irrisorie (Grecia: 9%). Si corre pertanto il rischio che, come avvenuto per lo screening, anche all'interno di ogni singolo paese, una vaccinazione basata essenzialmente sulla domanda, piuttosto che sull'offerta attiva e gratuita, raggiunga preferenzialmente le donne socio economicamente più agiate, con un livello culturale più elevato, che sono anche quelle a minor rischio per CCU.

Per quanto concerne gli altri continenti, gli attuali costi dei vaccini limitano la possibilità di implementazione nei paesi in via di sviluppo (10) e risultano pochi i paesi extraeuropei a medio reddito ad aver avviato delle campagne di vaccinazione (11). Negli USA, invece, il vaccino HPV è stato aggiunto al VFC (*Vaccine For Children*) program (<http://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/>) dal 1° novembre 2006 e quindi rimborsato per tutte le ragazze tra 9 e 18 anni. In Australia, è previsto il rimborso del vaccino per le ragazze tra i 12 e i 26 anni, inoltre questo è inserito nel programma di vaccinazione nazionale nelle scuole per le ragazze di 12-13 anni e il governo ha anche finanziato un programma biennale di *catch-up* per la fascia d'età 13-18 nelle scuole e per le donne di età compresa tra i 18 e i 26 anni attraverso il loro medico di base (12). In Nuova Zelanda la vaccinazione è gratuita per le ragazze al di sotto dei 20 anni (13).

Vaccinazione HPV in Italia

Alla luce delle evidenze scientifiche e delle indicazioni sovranazionali (WHO, UE), il Consiglio Superiore di Sanità (CSS) l'11 gennaio 2007 (14) ha dato parere favorevole per la somministrazione gratuita del vaccino alle ragazze nel dodicesimo anno di età, prevedendo inoltre la possibilità di un'estensione dell'offerta anche alla coorte oggetto di chiamata attiva per l'esecuzione dello screening (25 o 26 anni), e ancora, qualora le risorse disponibili lo avessero reso possibile, ad una terza coorte, da individuare tra le due età sopra indicate. Tale scelta delle pre-adolescenti come target primario permette di immunizzare ragazze in una fascia di età in cui presumibilmente non hanno ancora iniziato l'attività sessuale, e dunque minore sarà la probabilità di aver acquisito l'infezione, garantendo, quindi, la massima efficacia della vaccinazione. Il Ministero della salute ha voluto nel gennaio 2007 precorrere i tempi della disponibilità effettiva del vaccino, la cui registrazione in Italia per quello tetravalente era attesa per il febbraio 2007, anticipando sia le procedure amministrative per l'individuazione della più opportuna modalità di intervento secondo l'obiettivo della vaccinazione, che i medici vaccinatori avrebbero dovuto portare avanti, sia l'avvio di una campagna di informazione della popolazione generale e degli altri operatori sanitari (15). L'autorizzazione per l'immissione in commercio del primo vaccino (tetravalente 16/18/6/11) è, infatti, del 28 febbraio 2007 (16), mentre il secondo (vaccino bivalente 16/18) è stato autorizzato con determinazione del 29 ottobre 2007 (17). Entrambi i vaccini, altamente efficaci (efficacia clinica stimata per la prevenzione delle lesioni CIN2+ pari al 99-100% nelle donne non ancora infettate dai tipi di HPV contenuti nel vaccino), sono stati inseriti in fascia H-RR (specialità dispensabile gratuitamente dal Servizio Sanitario Nazionale per femmine nel dodicesimo anno di età e fornito dalle farmacie a pagamento dietro presentazione di ricetta medica). Successivamente, con l'Intesa Stato-Regioni del 20 dicembre 2007, sono state definite le modalità dell'intervento educativo per gli operatori, la strategia vaccinale da attuarsi omogeneamente sul territorio nazionale e nel rispetto delle autonomie regionali, nonché il livello di partecipazione delle regioni alla valutazione degli effetti della vaccinazione (18).

Da un'indagine effettuata dall'Istituto Superiore di Sanità nell'ottobre 2007, si evince che a quel momento 2 Regioni avevano già avviato una campagna di vaccinazione (Valle d'Aosta e Basilicata), 11 avevano previsto un avvio nel 2008 (8 per gennaio: Calabria, Lazio, Liguria, Piemonte, Puglia, Sicilia, Toscana, Veneto; 3 tra febbraio e giugno: Sardegna, Emilia Romagna, Friuli-Venezia Giulia), 6 non avevano ancora previsto una data di avvio (Abruzzo, Campania, Marche, Molise, Lombardia, Provincia Autonoma di Trento), mentre 2 non hanno risposto al questionario (Provincia Autonoma di Bolzano e Umbria) (19). Nella pratica l'avvio delle campagne regionali è stato però diverso rispetto a quanto previsto; questo si è tradotto in un ritardo tra la prima e l'ultima regione di circa 1 anno e mezzo (luglio 2007-novembre 2008) (Tabella 1).

Da un'analisi degli atti amministrativi regionali emerge inoltre che la modalità dell'offerta risulta essere assai variegata. Tutte le Regioni, infatti, hanno attivato l'offerta gratuita del vaccino, con invito a tutte le adolescenti nel dodicesimo anno di vita. A partire dal 2008, la Valle d'Aosta e il Piemonte hanno attivato l'offerta gratuita del vaccino con invito anche alle adolescenti nel sedicesimo anno di vita e, dal 2009, anche la Toscana, mentre la Regione Friuli l'ha offerta per le ragazze nel quindicesimo anno. Nel 2008 la Basilicata ha esteso l'offerta anche alle adolescenti nel quindicesimo, diciottesimo e venticinquesimo anno di vita.

Tabella 1. Avvio delle campagne vaccinali nelle diverse Regioni italiane

Regione	Avvio	Offerta attiva e gratuita	Offerta passiva gratuita	Pagamento agevolato	Provvedimenti regionali
Basilicata	lug 2007	12, 13, 15, 18 e 25enni		12-26 anni	DGR n.838 dell'11/06/2007
Bolzano (PA)	set 2008	12enni		13-26 anni	DGR n. 4699 del28/12/2007
Calabria	feb 2008	12enni	coorte 1996		Nota regionale del 13/11/2007
Campania	giu 2008	12enni			Circolare Regionale del 02/08/2007
Emilia R.	feb 2008	12enni	coorte 1996	12-17 anni	DGR n. 236 del 25/02/2008
Friuli V.G.	set 2008	12 e 16enni		16-17 anni	DGR n.856 del 15/05/2008
Lazio	apr 2008	12enni	coorte 1996	12-26 anni	DGR n.133 del 29/02/08
Liguria	feb 2008	12enni	coorte 1996 ²	12-26 anni	DGR n. 54 del 25/01/08, Nota integrativa Prot. n. PG/2008/173464, del 30/12/2008
Lombardia	set 2008	12enni			DGR n.VIII/006683 del 27/02/08
Marche	ott 2008	12enni	coorte 1996	12-17 anni	DGR n.433 del 26/03/2008
Molise	feb 2008	12enni	coorte 1996	12-26 anni	DGR n.368 dell'8/4/2008
Piemonte	nov 2008	12 e 16enni			DGR n.8-8167 dell'11/02/2008
Puglia	set 2008	12enni			DGR n.245 del 26/2/2008
Sardegna	ott 2008	12enni ¹		12-26 anni	Deliberazione 32/12 del 4/6/2008, Cir DGS 7/5/2010
Sicilia	feb 2008	12 e 13enni ²		12-26 anni ³	Decreto Assessoriale del 29/02/2008
Toscana	gen 2008	12 e 16enni	13, 14 e 15enni		DGR n.1020 del 27/12/2007 e DGR n. 856 del 27/10/2008
Trento (PA)	feb 2008	12enni		12-26 anni	Comunicato nr. 2336 del 22/08/08
Umbria	set 2008	12enni	coorte 1996	12-17 anni	DGR n.84 del 04/02/2008
Valle d'Aosta	ott 2007	12 e 16enni	coorte 1996		DGR n. 2371 del 31/08/2007
Veneto	feb 2008	12 e 13enni ⁴	coorte 1996	13-26 anni	DGR n.411 del 26/2/2008. Protocollo Generale 07/58302 del 18/06/07

¹ Diritto alla gratuità anche in caso di adesione della ragazza negli anni successivi a quello in cui il diritto è maturato, fermo il limite dei 18 anni di età per l'inizio del ciclo vaccinale.

² Per le coorti di nascita 1996 e 1997 il diritto ad accedere gratuitamente alla vaccinazione anti-HPV permane nel tempo

³ Nelle 17enni e nelle 25enni la vaccinazione dovrà essere offerta attivamente (ma non gratuitamente).

⁴ La coorte del 1997 potrà essere oggetto di convocazione anche nell'anno successivo (gratuitamente).

⁵ Con questa Legge la Regione avrebbe autorizzato la somministrazione off-label fino a 45 anni

Il recupero delle adolescenti nate nel 1996 è stato previsto in prima istanza da 14 regioni, e tra queste la Basilicata, il Veneto e la Sicilia la hanno operata in maniera gratuita e attiva. Per molte regioni, invece, questa offerta è stata passiva e non è stata garantita alla coorte negli anni

successivi alla introduzione in delibera, col risultato, in generale, di una modesta adesione e del raggiungimento di basse coperture (43,9% per la prima dose e 26,7% per il ciclo completo, rispettivamente, al 30/6/2009) (20). Alla stessa data, la situazione per la coorte del 1997 era del 34,5% e del 61,8%, rispettivamente (20). In considerazione del fatto che il Ministero ha posto per la coorte target prioritario (12enni) un obiettivo di copertura del 95% da raggiungere in 5 anni, questi risultati apparentemente farebbero pensare ad una certa inerzia nell'offerta e che un ulteriore impulso alla campagna di informazione debba essere necessario. Peraltro il ritardato avvio da parte di molte regioni sopra descritto fa legittimamente pensare che sia necessario un tempo più lungo di osservazione per poter valutare con maggiore affidabilità lo stato di avanzamento nel raggiungimento dell'obiettivo di copertura. Per tale motivo si attendono i risultati delle periodiche analisi dei dati richiesti alle Regioni (18).

Anche il provvedimento circa il pagamento agevolato, vale a dire la possibilità per l'utente del servizio di poter pagare il vaccino al prezzo di costo di aggiudicazione per il SSR (circa la metà rispetto a quello di farmacia) più un eventuale ticket per la somministrazione, risulta assai variabile, con addirittura la previsione di una somministrazione off-label della vaccinazione fino ai 45 anni (Abruzzo 2009). La maggior parte delle regioni (10/21, 47,6%) ha indicato un'offerta a costo agevolato per le coorti tra i 12 e i 26 anni, mentre 4 (19,0%) lo ha indicato per quelle tra 12 e 17 anni. Al di là delle delibere, l'offerta a costo agevolato risulta essere non attiva, fatta eccezione per le coorti delle 18enni e 26enni in Sicilia, con il risultato del raggiungimento di coperture molto basse.

Sulla base di questa analisi, per quanto l'obiettivo strategico dell'offerta alle dodicenni indicato dal CSS sia stato perseguito da tutte le regioni e nonostante i dati in aggiornamento sulle coperture per la coorte target potranno probabilmente fornire risultati più lusinghieri ai fini del raggiungimento dell'obiettivo prefissato, si può peraltro ribadire che il federalismo nel campo vaccinale per l'HPV dà origine a problemi di equità, creando diverse opportunità di accesso alla prevenzione da parte di cittadini dello stesso paese.

L'informazione alle donne e i suoi limiti

Come riportato sopra, sulla base delle indicazioni sovranazionali relative agli strumenti di sostegno alle campagne vaccinali, il nostro Paese ha anticipato l'offerta della vaccinazione con un vasta campagna di comunicazione. L'allora Ministro alla salute, infatti, avendo ricevuto nel gennaio 2007, dopo specifica richiesta al CSS, un parere che poneva l'accento sulla necessità di "un'adeguata informazione della popolazione parallelamente alla formazione del personale coinvolto nei processi educativi nonché, ovviamente, di quello sanitario" (14), ha avviato una serie di comunicati stampa attraverso i quali anticipava la strutturata campagna di comunicazione di preparazione e supporto a quella vaccinale (21-23). La comunicazione risulta infatti una chiave di volta per l'attuazione della strategia vaccinale, in particolare quando rivolta ad una età come quella adolescenziale, di più difficile raggiungimento e penetrazione rispetto a quella infantile. La necessità di una corretta e puntuale informazione derivava inoltre dal fatto che la disponibilità dei due vaccini aveva aperto la strada in Europa a una sfida contro il CCU, che aveva coinvolto i diversi Paesi con una richiesta attiva da parte dei portatori di interesse che ha prevalso, forse per la prima volta nella storia di un vaccino, sull'offerta da parte dello stato. In alcuni paesi, infatti, la richiesta è stata così forte ed esplicita che né i comitati di esperti per le vaccinazioni, né le compagnie di assicurazione hanno avuto altre possibilità se non soddisfare questa domanda nella maniera più generosa (24). Il nostro Paese, pertanto, ha voluto anticipare la verosimile richiesta del vaccino da parte dei portatori di interesse, con un'adeguata informazione. Per tali ragione nei ripetuti messaggi indirizzati alla popolazione generale e agli operatori sanitari viene costantemente ribadito che l'obiettivo strategico della sanità pubblica

consiste nella prevenzione vaccinale del CCU e che il nostro paese, per primo, avrebbe offerto questa opportunità. In tale ottica il ministero ha previsto il finanziamento sia per la campagna di vaccinazione che per quella di comunicazione e di supporto che le Regioni avrebbero dovuto portare avanti. Così, accanto ad una campagna nazionale sono state attivate iniziative comunicative anche a livello locale (v. siti amministrativi regionali).

Sebbene una corretta comunicazione rappresenti senza dubbio un formidabile supporto alle strategie preventive, va rilevato che una sua penetrazione parziale può portare a misinterpretare i messaggi, con il rischio di distorsioni e esternalità anche negative ai fini del raggiungimento dell'obiettivo strategico. In questo senso poi, in un contesto di comunicazione non controllata, come avviene oggi su internet tramite i blog di sedicenti associazioni di categoria, spesso a caratterizzante impronta anti vaccinale, od anche tramite i social network, tale misinterpretazione può trovare una formidabile cassa di risonanza, con il risultato che dalla incomprendimento può derivare incertezza e quindi addirittura sospetto nei confronti dell'istituzione che ha lanciato il messaggio. Un effetto di questo tipo lo abbiamo ad esempio vissuto col fenomeno della recente pandemia da A/H1N1v (25). Tale diffidenza potrebbe inoltre essere corroborata dalla competizione tra le due Aziende produttrici. Infatti questa, se da un lato porta inevitabilmente dei vantaggi economici per la sanità pubblica per via del ridimensionamento del prezzo del vaccino, dall'altro può innescare un effetto perverso di caduta di fiducia verso i vaccini in generale da parte della popolazione alla luce di un'eccessiva competizione con eccessi denigratori di una verso l'altra. Pertanto, la campagna di comunicazione per la prevenzione del CCU, deve essere caratterizzata da continui e rinnovati impulsi calibrati, al fine non solo di raggiungere le nuove coorti di dodicenni che ogni anno si succedono nel target prioritario, ma per chiarire e consolidare appieno quei messaggi che potrebbero essere stati percepiti parzialmente. A questo problema della comunicazione potrebbe inoltre aggiungersi la possibilità di un effetto perverso di disincentivazione dell'adesione allo screening con il Pap-test per chi viene vaccinata, e questo può essere tanto più vero quanto più la campagna di informazione assume aspetti propagandistici. Vi è pertanto non solo la necessità di una comunicazione con obiettivi chiari e condivisi, ma anche di una valutazione del feedback. Se, infatti, è condivisibile che ai medici debba essere garantita un'informazione minima (26), l'aspetto risulta più complesso per gli altri target della comunicazione: se la vaccinazione è rivolta ad un target in età pre-adolescenziale si dovranno prediligere i genitori e in particolare le mamme (27); se invece ci si rivolge ad un target in età più avanzata bisognerà riformulare i contenuti per il target specifico (28-29).

Oltre alla comunicazione, vanno tenuti in debita considerazione altri aspetti critici che possiamo cercare di inquadrare in aspetti immunitari, organizzativi ed economici.

Aspetti immunitari

Come ribadito dalla conferenza Stato-Regioni (18), non essendo etico attendere che una donna sviluppi il CCU, ed essendo questo la conseguenza nel lungo periodo di una serie di alterazioni citologiche che conseguono all'infezione da HPV ad alto rischio (30), tali *outcome* sono stati scelti come surrogati di efficacia e considerati negli studi clinici di fase II e III. In tal senso ci si potrebbe chiedere quale possa essere l'*overlapping* di efficacia tra questi diversi *outcome* (31). Certamente, come abbiamo potuto apprezzare dalle relazioni precedenti, gli studi clinici continuano a fornire lusinghieri risultati in tal senso per entrambi i vaccini, ma la loro potenza non è stata settata per periodi così lunghi come quello intercorrente fra l'infezione e il CCU (anche 30-40 anni), pertanto sarà necessario attentamente monitorare il fenomeno con la sorveglianza sul campo delle coorti vaccinate attraverso una integrazione fra servizi vaccinali con le anagrafi, servizi di screening e registri tumori, ove esistenti.

Gli studi clinici vanno fornendo risultati di efficacia anche in termini di cross-protezione verso altri genotipi oncogeni diversi da quelli ricompresi nei vaccini, prospettando così un evidente guadagno marginale nei confronti del CCU (32). Questo è un aspetto che induce la convinzione che la vaccinazione possa agire anche nella prevenzione di altri tumori non-cervicali associati ad HPV come il tumore orofaringeo. In realtà questo è solo un aspetto teorico, più difficile da studiare per via della relativa rarità di questi tumori rispetto al CCU, ma soprattutto della concomitanza di altri fattori indipendenti di rischio, e che pertanto deve essere suffragato (33, 34); gli studi sul campo potranno anche in questo caso darci una mano a comprendere meglio i vantaggi della vaccinazione.

Un altro aspetto immunologico riguarda la durata della risposta immune e in particolare la relazione fra livello di risposta ed efficacia. È, infatti, dimostrato che la risposta immune al livello serico ben si correla con quella al livello del muco cervicale (35, 36), ma non sappiamo quanto questa possa influire sulla *clearance* virale di donne già infettate, dato che non è escluso il rischio di una slatentizzazione del virus a distanza di anni (31). Di qui la scelta di vaccinare le dodicenni, in quanto a minor rischio di essere già state infettate. Peraltro proprio questa scelta pone un'ulteriore riflessione: la particolare tipologia di follow-up degli studi clinici prevedeva un esame citologico per valutare l'*outcome* surrogato di efficacia, e questo escludeva di fatto la possibilità di arruolare le bambine. Per tale motivo gli studi clinici di efficacia sono stati fatti su ragazze e poi, grazie a studio di *immunobridging*, i risultati clinici sono stati inferiti sulle bambine (37). Anche per questo motivo appare necessario valutare con attenzione l'efficacia sul campo. Inoltre, per quanto i modelli e le risultanze facciano ben sperare circa la durata dell'immunità indotta dai vaccini profilattici (38, 39), quanto effettivamente questa potrà essere efficace sull'*outcome* e non dovrà invece necessitare di dosi di richiamo ancora non è dato saperlo (40).

Infine, è noto che la forte associazione osservata tra i due principali ceppi oncogeni e il CCU lascia pensare se non ad un loro ruolo esclusivo quanto meno ad una forte penetranza nel ruolo eziologico. Tuttavia, come è stato osservato per i vaccini batterici, è possibile che la pressione selettiva esercitata dalla vaccinazione contro i ceppi vaccinali possa dare maggiore spazio agli altri ceppi ad alto rischio spesso coinfezzanti (41).

Aspetti organizzativi

Si dà spesso per scontato che, data l'efficienza dimostrata per le vaccinazioni dell'infanzia, i servizi vaccinali siano in grado di perpetrare tali risultati per altre vaccinazioni raggiungendo tutta la popolazione "bersaglio" su tutto il territorio nazionale. Di fatto lo sforzo organizzativo dell'inserimento del ciclo vaccinale a tre dosi per le dodicenni va armonizzato con le altre vaccinazioni indicate per quella età (dTpa: difto-tetano-pertussico; MenC: meningococcico C coniugato; eventuale dose di catch-up MPR+V: Morbillo, Rosolia, Parotite, Varicella) e deve necessariamente cambiare l'approccio comunicativo per la richiesta del consenso. È possibile che questo, come più sopra riportato, possa aver influito sui dati preliminari di copertura che risultano ancora lontani dall'obiettivo del 95% (20), sebbene questo possa riflettere solo un problema di carattere inerziale.

Peraltro, il mancato raggiungimento degli obiettivi di copertura potrebbe innescare un ciclo vizioso. Infatti, eventuali cadute importanti nelle coperture implicano la perdita di adesioni, a cui può conseguire un caduta di immagine relativamente all'autorevolezza dell'Istituzione che offre la vaccinazione, con perdita di fiducia in generale nei confronti dei vaccini, fenomeno che mantiene il ciclo. A questo può affiancarsi, per il mancato rispetto di un contratto non formale con la committenza sui quantitativi di vaccini da fornire, il rischio di un innalzamento del costo del vaccino. Appare quindi importante mantenere alto il livello di copertura che deve essere

adeguatamente supportato dagli interventi di comunicazione. Ne consegue che non solo occorre continuare a monitorare quale percentuale della popolazione bersaglio si sottopone realmente alla vaccinazione, ma soprattutto, il che è più difficile, risulta necessario comprendere le motivazioni che portano la rimanente parte a non aderire alla vaccinazione.

A tre anni dall'introduzione della vaccinazione, siamo in grado di proporre una condotta unica a livello delle diverse Regioni relativamente alle popolazioni bersaglio? Vale a dire, nel variegato pattern di offerta delle Regioni si intravede oggi una tattica "vincente"? Ad esempio:

- quali tra le diverse tipologie di offerta hanno riscontrato il miglior successo in termini di copertura in relazione al contesto organizzativo in cui erano inserite?
- possiamo oggi dare risposte al quesito se sia meglio continuare a percorrere la strada della costo efficacia che privilegia la vaccinazione delle giovani che sono ad alta probabilità ancora negative o se sia più vantaggioso percorrere la strada della anamnesi negativa per rapporti sessuali alle diverse età come variabile proxy di non infezione?
- a fronte di una riduzione generale del prezzo del vaccino conseguente alla competizione fra aziende produttrici, a parità di risorse, non sarebbe forse più conveniente aumentare l'offerta a più coorti per ottenere i massimi benefici nel minor tempo possibile?
- ed infine, è stata valutata con sufficiente attenzione la possibilità di inserire come fascia target anche quella dei 25 anni indicata dal CSS in virtù dell'opportunità per lo screening?

Lo screening ben condotto è in grado di assolvere in maniera sostanziale al problema del CCU, essendo in grado di ridurre l'incidenza del tumore di oltre il 90%. Siamo certi che le donne che sfuggono allo screening (che sono poi quelle a maggior rischio di CCU per motivi socio economici) non siano poi le stesse non raggiunte dalla vaccinazione?

Occorre valutare l'effetto della vaccinazione sugli attuali programmi di screening. Poiché è inverosimile che un qualunque tipo di vaccino sia in grado di prevenire tutte le infezioni da HPV ad alto rischio, un qualche programma di screening dovrà rimanere in atto (42). Peraltro, se un vaccino è efficace nel prevenire le lesioni di alto grado e il cancro, ma non diminuisce anche la prevalenza delle lesioni di basso grado, le attuali linee-guida dovranno essere riviste, in modo da evitare alle pazienti portatrici di lesioni di basso grado test e interventi non necessari (43).

Aspetti economici

Nelle analisi economiche si è affrontato il concetto della costo efficacia e del budget impact (44). Che dire della costo opportunità? Vale a dire, la mera aggiunta di lavoro sui servizi quanto può sottrarre in termini di risorse essenziali ai servizi di sanità pubblica dedicati alla promozione della salute?

I maschi devono essere vaccinati? Sembrerebbe di no dal punto di vista economico.

Il costo degli attuali vaccini contro HPV 16 e 18 sembra essersi stabilizzato su livelli economici più accettabili rispetto al prezzo autorizzato. Quale potrà essere il prezzo di futuri vaccini per più genotipi? (44).

Conclusioni

In questa relazione, in cui mi si chiedeva di delineare le "strategie" e i "limiti" della vaccinazione HPV, ho cercato di sintetizzare le principali problematiche alle quali è necessario

dare delle risposte nel prossimo futuro. La strategia della prevenzione del CCU è un obiettivo ambizioso, perseguito fino a pochi anni orsono attraverso il solo screening e ottenendo, nei diversi paesi, risultati diversi talvolta non soddisfacenti in funzione del differente livello organizzativo ed economico del paese interessato. La vaccinazione in affiancamento allo screening può senza dubbio rappresentare la chiave di volta in questa strategia di prevenzione, ma le perplessità e le problematiche evidenziate mettono in luce quanto complesso sia il contesto nel quale ci si muove e quanta strada debba ancora essere percorsa con la ricerca, la sperimentazione e la sorveglianza.

Peraltro, dal punto di vista della sanità pubblica, per la prevenzione di una patologia attraverso una vaccinazione, dove la “strategia”, come visto in premessa, altro non è che l’obiettivo a cui si deve tendere, i supposti “limiti” della vaccinazione non devono essere identificati come ostacoli ineluttabili o proprietà intrinsecamente negative del vaccino o della sua tattica di implementazione, ma come vincoli da trasformare in risorse attraverso l’acquisizione delle continue risultanze della ricerca, della sperimentazione e della sorveglianza. In quest’ottica i *limiti* della vaccinazione si identificano con l’orizzonte delle nostre conoscenze, ma che è anche l’obiettivo della strategia stessa a cui tutti siamo chiamati a tendere: la prevenzione del CCU.

Bibliografia

1. World Health Organization. *World Health Assembly Resolution 58.22*. Geneva: WHO; 2005. Disponibile all’indirizzo: <http://www.who.int/cancer/media/news/WHA58%2022-en.pdf>, ultima consultazione 24/5/2010.
2. World Health Organization. *Initiative for vaccine research. Human papillomavirus and HPV vaccines. Technical information for policy-makers and health professionals*. 1st ed. Geneva: WHO; 2007. (WHO/IVB/07.05).
3. World Health Organization, Expanded Programme on Immunization. *Vaccine. Adding a vaccine to a national immunization programme: decision and implementation*. Geneva: WHO; 2005. (WHO/IVB/05.18). Disponibile all’indirizzo: http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/777_screen.pdf; ultima consultazione 6/3/2008.
4. World Health Organization. *Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice*. Geneva: WHO; 2006. Disponibile all’indirizzo: http://openlibrary.org/books/OL7071968M/Comprehensive_cervical_cancer_control; ultima consultazione 23/5/2010.
5. World Health Organization. *Preparing for the introduction of HPV vaccine in the WHO European Region. Vaccine-preventable diseases and immunization programme*. Geneva: WHO; 2008. Disponibile all’indirizzo: <http://www.euro.who.int/document/e91432.pdf>; ultima consultazione 7/2/2010.
6. Broutet N, Lazdane G. *Preparing for the introduction of HPV vaccines. Policy and programme guidance for countries*. Geneva: World Health Organization; 2006 (WHO/RHR/06.11).
7. Directorate General for Health and Consumer Affairs (DG-SANCO). *Structure of the VENICE project*. 2006. Disponibile all’indirizzo: http://venice.cineca.org/the_project.html; ultima consultazione 16/7/2008.
8. King LA, Lévy-Bruhl D, O’Flanagan D, Bacci S, Lopalco PL, Kudjawu Y, Salmaso S, VENICE country specific gate keepers and contact points. Introduction of human papillomavirus (HPV) Vaccination into national immunization schedules in Europe: Results of the VENICE2007 survey. *Eurosurveillance* 2008;13:27-39.

9. National Services Scotland (NHS). Provisional Human Papilloma Virus (HPV) *Immunisation Uptake rates: as at 15 February 2010*. Disponibile all'indirizzo: <http://www.isdscotland.org/isd/5921.html>; ultima consultazione 24/5/2010. .
10. Kanea MA, Sherris J, Coursaget P, Aguadod T, Cutts F. HPV vaccine use in the developing world. *Vaccine* 2006,24S3:132-39.
11. The Global alliance for vaccines Administration (GAVI). *Which vaccines to invest in and when: GAVI's strategic approach*. Disponibile all'indirizzo: www.gavialliance.org/vision/strategy/vaccine_investment/index.php; ultima consultazione 2/6/2009.
12. Australian Government, Department of Health and Ageing, Immunise Australian Programme. *Human papillomavirus*. Disponibile all'indirizzo: <http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/immunise-hpv>; ultima consultazione 24/5/2010.
13. New Zealand, Ministry of Health, *HPV Immunization Programme*. Disponibile all'indirizzo: <http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/indexmh/immunisation-diseasesandvaccines-hpv-programme>; ultima consultazione 24/5/2010.
14. Ministero della Salute, Italia, Consiglio Superiore di Sanità. *Seduta XLVI dell'11 gennaio 2007*. Disponibile all'indirizzo: http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_pubblicazioni_600_allegato.pdf; ultima consultazione 24/5/2010.
15. Ministero della Salute, Italia. *Campagne di comunicazione - Vaccinazione contro il Papilloma virus*. Disponibile all'indirizzo: <http://www.ministerosalute.it/servizio/galleria.jsp?lang=italiano&id=559&dad=s&men=campagne08&label=hpv>; ultima consultazione 24/5/2010.
16. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Regime di rimborsabilità e vendita della specialità medicinale "Gardasil" (vaccino papilloma virus umano), autorizzata con procedura centralizzata europea dalla Commissione europea (Determinazione/C n. 129/2007). *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale* n 52 del 3 marzo 2007.
17. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale "Cervarix" (vaccino papilloma virus umano), autorizzata con procedura centralizzata europea dalla Commissione europea (Determinazione/C n. 168/2007). *Supplemento Ordinario della Gazzetta Ufficiale, Serie Generale* n 271 del 21 novembre 2007.
18. Conferenza Stato Regioni. *Strategia per l'offerta attiva del vaccino contro l'infezione da HPV in Italia. Atti n. 264/CSR del 20/12/2007*. Disponibile all'indirizzo: http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_016696_264%20csr.pdf; ultima consultazione 24/5/2010
19. Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute. *Rilevamento sull'introduzione della vaccinazione anti-HPV nelle Regioni italiane: Risultati preliminari*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2007. Disponibile all'indirizzo: http://www.epicentro.iss.it/focus/hpv/pdf/HPV-Results_survey_24_ottobre.pdf; ultima consultazione 24/5/2010.
20. Finarelli A, Pascucci MG, Baldacchini F. Strategie e coperture vaccinali per HPV nelle Regioni. In: Workshop "Prevenzione HPV in Italia", 28 settembre 2009. Disponibile all'indirizzo: <http://www.epicentro.iss.it/focus/hpv/pdf/09Finarelli.pdf>; ultima consultazione 24/5/2010.
21. Ministero della Salute. *Diritto alla salute. Diritto di cittadinanza. Diario delle attività e delle iniziative del ministro Livia Turco*. Roma: Ministero della Salute; 2007. Disponibile all'indirizzo: http://www.salute.gov.it/ministero/file/2007_diario_03maggio.pdf; ultima consultazione 24/5/2010.
22. Ministero della Salute. *L'impegno per la prevenzione del tumore della cervice uterina*. Roma: Ministero della Salute; 2006. Disponibile all'indirizzo: http://www.salute.gov.it/resources/static/primopiano/377/vaccino_HPV.pdf; ultima consultazione 24/5/2010.
23. Ministero della Salute. *Campagne di comunicazione - Vaccinazione contro il Papilloma virus*. Roma: Ministero della Salute; 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.salute.gov.it/servizio/galleria.jsp?lang=italiano&id=559&dad=s&men=campagne08&label=hpv>; ultima consultazione 16/5/2009.

24. Pfliegerer M. Introducing human papillomavirus (HPV) vaccination - a challenge for European vaccine advisory committees and public health services. *Euro Surveill* 2008;13(33):18951-60.
25. Castiglia P. La pandemia da A (H1N1)v. Quali insegnamenti? *Sassari Medica* 2010; 9-14. Disponibile all'indirizzo: http://www.omceoss.org/DOCUMENTI/SSMEDICA2010/SSMEDICA_1_2010.pdf; ultima consultazione 24/5/2010 .
26. Brewer NT, Fazekas KI. Predictors of HPV vaccine acceptability: a theory-informed, systematic review. *Prev Med* 2007;45:107-14.
27. Dempsey AF, Singer DD, Clark SJ, Davis MM. Adolescent preventive health care: what do parents want? *J Pediatr* 2009;155(5):689-94.
28. Farrell RM, Rome ES. Adolescents' access and consent to the human papillomavirus vaccine: a critical aspect for immunization success. *Pediatrics* 2007;120(2):434-7.
29. Mortensen GL. Drivers and barriers to acceptance of human-papillomavirus vaccination among young women: a qualitative and quantitative study. *BMC Public Health*. 2010;10:68-75.
30. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, Tortolero-Luna G, Kjaer SK, Muñoz N. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia *Vaccine* 2008,26 Suppl 10:K1-16.
31. Castellsagué X, Van Krieking G, Demarteau N. Impact of HPV vaccination on cervical cancer in the European Union: results of a static model. In: *European Congress of the European Board and College of Obstetrics and Gynecology (EBCOG)*; Antwerp, Belgium, 5-8 may 2010.
32. Baden LR, Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Human papillomavirus vaccine. Opportunity and challenge. *N Engl J Med* 2007;356:1990-1.
33. Syrjänen S. Human papillomaviruses in head and neck carcinomas. *N Engl J Med* 2007;356(19):1993-5.
34. Schwarz TF, Leo O. Immune response to human papillomavirus after prophylactic vaccination with AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine: improving upon nature. *Gynecol Oncol* 2008;110 Suppl 1:S1-10.
35. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, Carletti I, Dessy FJ, Trofa AF, Schuind A, Dubin G. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix® and Gardasil® human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin* 2009;5(10):705-19.
36. Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH, Spiessens B, Descamps D, Hardt K, Lehtinen M, Dubin G. HPV Vaccine Adolescent Study Investigators Network. Immunization of Early Adolescent Females with Human Papillomavirus Type 16 and 18 L1 Virus-Like Particle Vaccine Containing AS04 Adjuvant. *J Adolesc Health* 2007;40:564-571.
37. Rowhani Rahbar A, Mao C, Alvarez FB, Bryan JT, Hawes SE, Hughes JP, Weiss NS, Koutsky LA. Long term efficacy of a prophylactic human papilloma virus type 16 vaccine. In: *Abstracts of the 25th International Papillomavirus Conference*, Malmo (Sweden), 8-14 May 2009
38. De Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins CM, Naud P, De Borja P, Zahaf T, Sanchez N, Schuind A. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine* 2010;28(38):6247-55.
39. Sawaya GF, Smith-McCune K. HPV vaccination – more answers, more questions. *N Engl J Med* 2007;356:1991-3.
40. Spinillo A, Dal Bello B, Alberizzi P, Cesari S, Gardella B, Roccio M, Silini EM. Clustering patterns of human papillomavirus genotypes in multiple infections. *Virus Res* 2009;142:154-9.
41. Breitenecker G. Cervical cancer screening: past-present-future. *Pathologe* 2009;30(2):128-35.

42. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener H, Herbert A, von Karsa L. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. *Ann Oncol* 2010;21(3):448-58.
43. Mennini FS, Costa S, Favato G, Picardo M. Anti-HPV vaccination: a review of recent economic data for Italy. *Vaccine* 2009;27:A54-61.
44. Baden LR, Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Human papillomavirus vaccine--opportunity and challenge. *N Engl J Med* 2007;356(19):1990-1.

SCREENING AL TEMPO DELLA VACCINAZIONE

Mario Sideri

Unità di Ginecologia Preventiva, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Lo screening può essere organizzato, disegnato per raggiungere il maggior numero possibile di individui a rischio con le risorse disponibili ed è solitamente pianificato a livello nazionale o regionale, oppure opportunistico, e venire effettuato su singoli individui che si rivolgono al sistema sanitario o che lo richiedono o a cui è stato raccomandato dal curante. I due presupposti sono diversi: uno è un intervento di popolazione; l'altro è un intervento sul singolo, a richiesta, spesso a pagamento; quindi i due contesti necessariamente hanno regole diverse.

Anche la vaccinazione può essere istituzionale, gestita dalle ASL su specifico invito, oppure spontanea, su richiesta della singola donna, spesso a pagamento oppure in co-pagamento.

La vaccinazione istituzionale è raccomandata in Italia sul tutto il territorio nazionale per le bambine di 11 anni. In questa fascia di età e in questo contesto non è indicato lo screening.

In alcune aree è stata implementata la vaccinazione delle ragazze di 25 anni di età; essendo questa l'età di inizio dello screening, la vaccinazione rappresenta un'opportunità per iniziare anche lo screening. Sebbene auspicabile non è indispensabile eseguire vaccinazione e screening nella stessa occasione.

La vaccinazione può essere anche eseguita dietro richiesta della singola donna. Il range di età in cui è possibile effettuare la vaccinazione è estremamente ampio, varia dai 9 ai 26 con una possibile estensione futura ai 45 anni. Spesso la donna chiede, a livello personale, quanto la vaccinazione è utile nella propria condizione. In particolare sulla base delle informazioni reperibili sui media, la donna tende ad associare la propria condotta sessuale con la necessità o meno di proteggersi dall'infezione da HPV; i dati desunti dalla sperimentazione dei vaccini, peraltro, indicano chiaramente che il vaccino è inattivo sulle infezioni in atto al momento della vaccinazione, mentre è attivo anche in caso di pregressa infezione. Questa evidenza è la premessa per utilizzare uno screening virologico al tempo della vaccinazione, permettendo di identificare in questo momento quelle singole donne in cui l'efficacia della vaccinazione è ridotta e il rischio di lesioni è alto. Dal momento che il vaccino è altamente efficace nel prevenire le lesioni causate dai genotipi virali 16 e 18, e che circa l'85% dell'efficacia vaccinale è legata all'attività contro i tumori associati al genotipo 16, la presenza di un'infezione persistente da HPV 16 comporta da un lato una riduzione dell'attività preventiva al 15% e dall'altro un rischio di sviluppare una lesione di circa 38 volte superiore rispetto alla popolazione HPV negativa. Questa informazione è utile in fase di counseling e permette di sinergizzare l'effetto di screening e vaccinazione nella strategia di stratificazione e riduzione del rischio. Per quanto riguarda i test di screening, nello scenario opportunistico l'uso del test HPV è indicato sopra i 30 anni; in questa fascia di età può essere associato o meno al Pap-test.

In conclusione, i differenti scenari di intervento pongono indicazioni differenziate; nello scenario opportunistico screening citologico, virologico e vaccinazione anti HPV possono trovare integrazione sia nella fase di counseling vaccinale sia nella fase di prevenzione secondaria.

TAVOLA ROTONDA
Esperienze di vaccinazione
in alcune Regioni italiane

Moderatori: Paolo Bonanni, Giovanna Renga

VACCINAZIONE ANTI-HPV NELLA REGIONE VENETO: STRATEGIA E COPERTURA VACCINALE

Francesca Russo, Cinzia Piovesan, Francesca Pozza

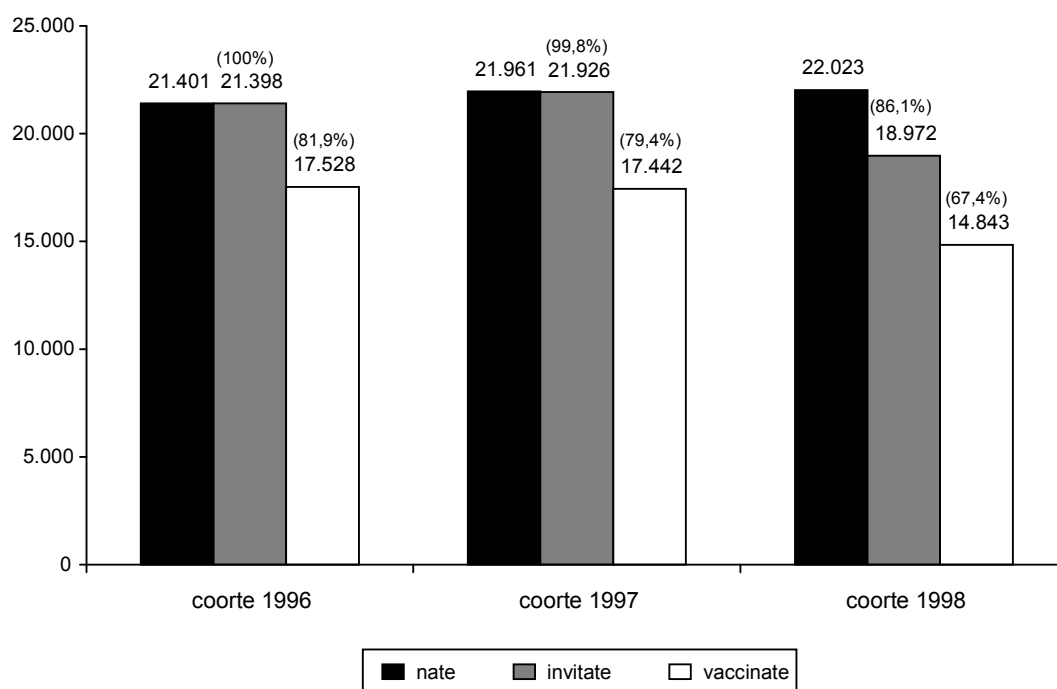
Servizio Sanità Pubblica e Screening, Direzione Prevenzione Regione del Veneto, Venezia

A partire da gennaio 2008 la Regione Veneto ha attivato la campagna di vaccinazione contro il papilloma virus. Al fine di sensibilizzare e informare la popolazione sulla tematica la Regione ha previsto una serie di azioni e strumenti specifici quali: la diffusione di opuscoli e materiale informativo; lo svolgimento, in alcune Aziende ULSS, di incontri mirati con le adolescenti all'interno delle scuole; l'invio di una lettera nominativa di convocazione alla vaccinazione per le famiglie e le giovani donne, con recall in caso di mancata risposta.

Le Aziende ULSS del territorio hanno finora svolto l'attività di invito nominativo alla vaccinazione anti HPV per le 11-12enni nate negli anni 1996, 1997 e 1998.

Per monitorare l'andamento della campagna vaccinale anti-HPV è stata predisposta una rilevazione semestrale che consente di raccogliere i dati relativi al numero di invitate e vaccinate nelle coorti di riferimento.

I dati aggiornati al 31/03/2010 mostrano come l'attività di invito alla vaccinazione sia stata ultimata per le coorti di nate negli anni 1996 e 1997, mentre risulta ancora in atto per le nate nel 1998 (Figura 1). Nonostante i problemi connessi con la distribuzione del vaccino, nel complesso, solo 5 Aziende non hanno completato la fase di invito alla vaccinazione, ultimata invece al 100% nelle restanti 16.



**Figura 1. Numero di nate, invitate e vaccinate contro il papilloma virus.
(Regione Veneto, coorti di nascita 1996-1998; dati al 31/03/2010)**

L'attività di invito alla vaccinazione trova riscontro positivo nell'alto livello di copertura vaccinale e di adesione alla vaccinazione da parte delle ragazze convocate. Le coperture vaccinali risultano rispettivamente pari all'81,9% per la coorte del 1996, al 79,4% per quella del 1997 e al 67,4% per le ragazze del 1998 (Figura 2).

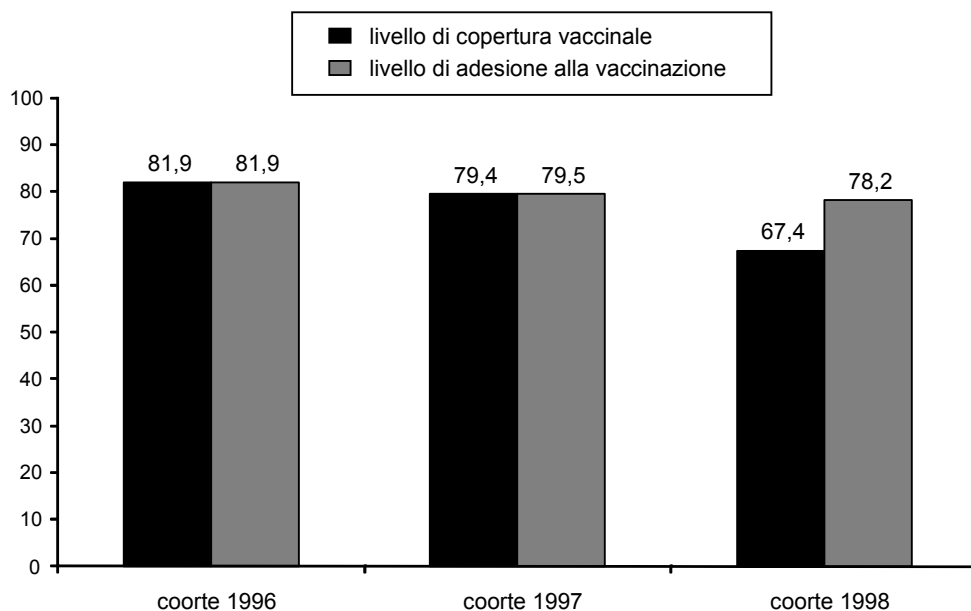


Figura 2. Livello di copertura vaccinale e di adesione alla vaccinazione contro l'HPV (Regione Veneto, coorti di nascita 1996-1998; dati al 31/03/2010)

La copertura più bassa relativa alla coorte del 1998, per la quale al momento della rilevazione la campagna non era ancora terminata, è sicuramente destinata a salire visto il livello di adesione alla vaccinazione che è superiore al 78%.

Tre Aziende ULSS hanno riportato livelli di copertura e adesione vaccinale superiori al 90% per le ragazze nate nel 1996 e nel 1997; 5 Aziende invece presentano percentuali superiori all'80% per le la coorte del 1998. In generale si tratta di valori molto elevati, che sottolineano quindi la buona riuscita dell'attività di convocazione alla vaccinazione anti-HPV svolta dalle Aziende Ulss regionali.

Al 31/03/2010, sono state somministrate un totale di 49.813 prime dosi di vaccino contro il papilloma virus per le ragazze nate tra il 1996 e il 1998; il numero di seconde dosi è invece prossimo a 43.600 e quello dei cicli completi (3 dosi) è di circa 36.501 per un totale di 129.944 dosi (Figura 3). A queste vanno poi aggiunte altre 61.630 dosi impiegate per la vaccinazione delle coorti di nate dal 1982 al 1995, per un totale regionale di 191.574 dosi impiegate per le vaccinazioni contro il papilloma virus.

Focalizzando l'attenzione sulle coorti di nascita oggetto della campagna di vaccinazione, si ha che il 78,4% delle nate nel 1996 ha completato il ciclo della vaccinazione anti-HPV; tale percentuale scende all'67,8% per le ragazze del 1997, mentre è ancora molto contenuto per la coorte del 1998 (22,0%).

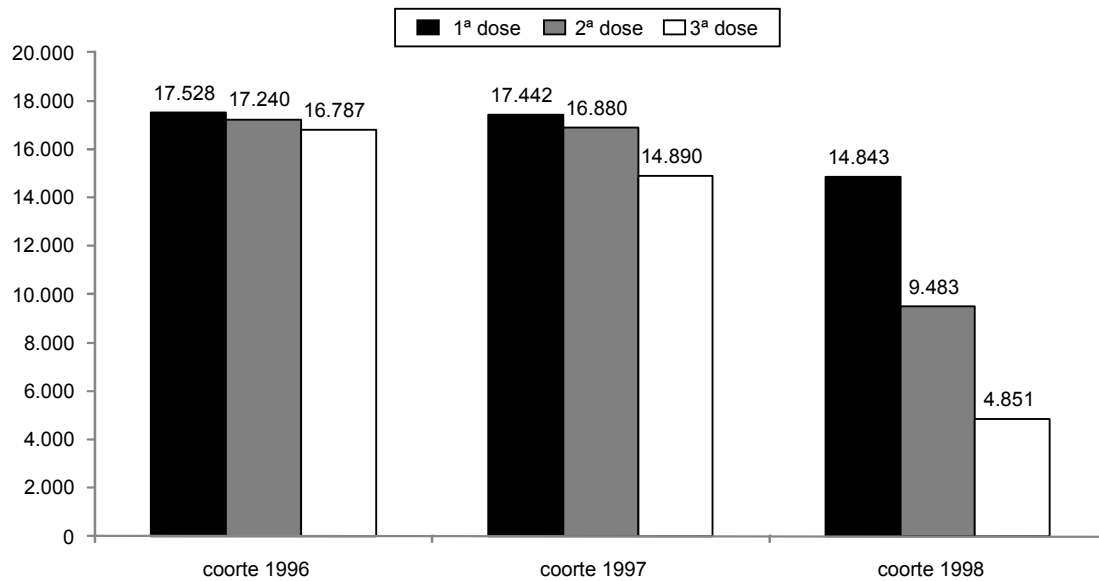


Figura 3. Numero di dosi di vaccino anti-HPV somministrate (Regione Veneto, coorti di nascita 1996-1998; dati al 31/03/2010)

A partire dalla precedente rilevazione (dati al 30/09/2009) si è cercato inoltre di capire, anche per uniformità con la rilevazione nazionale, quale fosse la percentuale di donne nate tra il 1982 e il 1995 che si sono sottoposte spontaneamente alla vaccinazione contro il papilloma virus. A livello regionale la copertura vaccinale per queste donne risulta inferiore al 5% (4,4%) e varia dall'1,2% all'11,2% a livello aziendale.

I dati raccolti mostrano un buon andamento complessivo della campagna vaccinale contro il papilloma virus. L'impegno profuso dalle Aziende Ulss della Regione Veneto nell'attività di invito alla vaccinazione anti-HPV trova riscontro negli alti livelli di copertura vaccinale e di adesione alla vaccinazione rilevati al 31/03/2010. Persiste una certa disomogeneità a livello locale, dovuta anche alle diverse tempistiche di avvio della campagna adottate dalle Aziende del territorio.

CAMPAGNA VACCINALE NELLE DODICENNI: VERSO UN PROGRAMMA INTEGRATO DI PREVENZIONE DEL CERVICO-CARCINOMA NEL LAZIO

Paolo Giorgi Rossi*, Francesco Chini
Laziosanità - Agenzia di Sanità Pubblica, Regione Lazio, Roma

L'offerta vaccinale nella Regione Lazio

La campagna vaccinale anti HPV nella regione Lazio è stata attivata nel marzo 2008.

Questa prevede:

- offerta attiva e gratuita del vaccino alle ragazze nel 12° anno di vita a partire dal 1/1/08;
- diritto alla gratuità per le nate fra 3 marzo e 31/12/06;
- vaccinazione a prezzo di costo presso i centri vaccinali entro i 26 anni; rimane prioritaria nell'agenda la vaccinazione della popolazione target.

Le due linee di attività della campagna, quella relativa alle dodicenni, con l'offerta attiva per la coorte del 1997 e la gratuità per le nate nel 1996, e quella rivolta alle ragazze più grandi con costi contenuti se vaccinate nei centri pubblici o convenzionati, rispondono a tre differenti obiettivi:

- raggiungere alta copertura nella popolazione target (>95%);
- monitorare le vaccinate (tracciabilità);
- dare la possibilità alle donne non facenti parte della popolazione target di ottenere il vaccino a prezzo "contenuto".

Da una parte infatti si è deciso di concentrarsi su di una sola coorte per cercare di raggiungere alte coperture da subito pur con le risorse limitate di cui dispone la regione che deve rispettare un rigido piano di rientro. Dall'altra si è cercato di rendere molto conveniente, seppure a costo zero per il Servizio Sanitario, la vaccinazione in centri che comunque registrassero le vaccinazioni secondo un tracciato record uniforme e individuale che permetta la tracciabilità delle donne vaccinate.

Razionale della campagna vaccinale

Gli obiettivi che ci si è posti nella pianificazione della campagna sono dettati dall'analisi delle evidenze scientifiche disponibili.

Iniziamo con il rationale che ha guidato la scelta della fascia di età:

- risposta immunitaria ottimale;
- inizio dell'attività sessuale;
- frequenza della scuola dell'obbligo (copertura, disuguaglianze);
- uso della rete delle strutture vaccinali (esperta, consolidata, collaborante)
- gratuità per legge per le dodicenni.

Il secondo punto portante della campagna è il raggiungimento di un'elevata copertura per la coorte target principale, cioè le dodicenni. Il rationale per porsi tale priorità sta nel tentativo di

* Le conclusioni riportate dall'autore non necessariamente rispecchiano le posizioni di Laziosanità

massimizzare l'impatto della vaccinazione sull'incidenza di cancri invasivi. Ad oggi il cervico-carcinoma è una patologia ben controllata attraverso il Pap-test periodico e il trattamento delle lesioni pre-invasive. Attualmente circa un 20-30% di donne non effettua regolarmente il Pap-test screening nella nostra regione. La maggioranza dei cancri occorre in queste donne. Ovviamente questa è la popolazione in cui la vaccinazione è più costo efficace, ovvero il numero di donne da vaccinare per evitare un cancro è più basso. Vi è il rischio concreto che la propensione a fare il Pap-test regolarmente e quella a vaccinarsi siano associate, ovvero è plausibile che le donne che attualmente fanno il Pap-test regolarmente siano quelle che più probabilmente vaccinano le figlie e che trasmetteranno loro l'attenzione alla prevenzione, secondo un meccanismo che Eduardo Franco ha definito "talismater, talis filia". L'unico modo che abbiamo per essere sicuri di vaccinare anche le ragazze che avranno bassa propensione al Pap-test in futuro è raggiungere alti livelli di copertura. Solo quando la quasi totalità delle ragazze di una coorte sarà vaccinata avremo la certezza di poter avere un impatto sull'incidenza del cervico-carcinoma con la vaccinazione.

In fine vediamo i due fondamentali motivi per cui la tracciabilità è importante:

- per monitorare l'effetto della vaccinazione, in particolare i suoi esiti precoci attraverso l'impatto sui programmi di screening (monitorare *recall rate* e *detection rate* nello screening delle donne vaccinate e non)
- per poter avviare le donne vaccinate a modalità di screening diverse per età d'inizio, intervallo e forse anche tipo di test.

Per comprendere meglio il secondo punto dobbiamo analizzare alcuni dei prevedibili effetti della vaccinazione sui programmi di screening:

- diminuzione dei vetrini positivi (solo del 27%, in quanto la proporzione di modificazioni di basso grado e ASCUS dovute a HPV 16/18 è minore rispetto a quella dei cancri).
- diminuzione delle CIN2/3 del 50-60%.
- riduzione dei cancri invasivi di più del 70%.
- leggera diminuzione del *recall rate*.
- drastica diminuzione del valore predittivo positivo del Pap-test.

Ne consegue che le modalità di screening dovranno essere riviste per porre rimedio ad alcuni problemi emergenti:

- Il bassissimo VPP del Pap-test non sarà sostenibile per i programmi.
- I costi del vaccino e dello screening sono dello stesso ordine di grandezza e sono additivi, ma i benefici marginali sono di un ordine di grandezza minore.
- Il test HPV garantisce protezione più lunga.
- Il rischio di sovra trattamento va tenuto sotto controllo.
- Il rischio di cancri non HPV16-18 nelle donne giovani è molto basso.

Donne vaccinate e non vaccinate dovranno verosimilmente essere screenate con algoritmi, intervalli, test e forse anche età d'ingresso differenti. Gli algoritmi per le donne vaccinate devono essere ancora essere definiti e verificati. Probabilmente sarà possibile implementarli solo quando un numero consistente di donne vaccinate si affaccerà ai programmi di screening, ma essere pronti è un'esigenza concreta e che deve essere predisposta ora.

Alcune peculiarità italiane e laziali

In Italia l'implementazione dei programmi di screening della cervice uterina e il programma, non il solo Pap-test, è un Livello Essenziale di Assistenza (LEA). Ciononostante convivono due modalità di accesso alla prevenzione: i programmi di screening e il Pap-test spontaneo. Nel

Lazio ogni anno si fanno circa 550.000 Pap-test, di questi 80.000 nei programmi organizzati (con invito triennale) e il resto fuori dai programmi di screening in regime privato o pubblico. La popolazione target è di 1.620.000 donne, è dunque evidente che il numero di test effettuati sarebbe sufficiente per coprire la totalità della popolazione con un test ogni tre anni, come raccomandato dalle linee guida. Purtroppo circa un quarto della popolazione target non ha mai fatto un Pap-test o lo ha fatto molto più di tre anni fa.

Questo quadro di inappropriata organizzativa della prevenzione secondaria del cervico-carcinoma stride con la realtà attuale di risorse limitate del Servizio Sanitario e di bassa prevalenza della malattia, ma diventerà ancora meno sostenibile quando lo screening dovrà interagire con la prevenzione primaria e dunque la prevalenza sarà ancora più bassa, il test HPV sarà presumibilmente il test primario d'elezione imponendo intervalli ancora più lunghi e le risorse saranno ancora più limitate. Infatti la convivenza dei due modelli di accesso alla prevenzione ha alcune conseguenze intrinseche:

- produce intervalli sistematicamente più brevi (le donne fanno il test più spesso di quanto raccomandato rivolgendosi alternativamente e indipendentemente ai due sistemi);
- si basa su di un singolo test più che su algoritmi;
- non può garantire differenti percorsi per donne vaccinate e non.

Registro delle vaccinate: razionale

Come abbiamo visto uno dei pilastri della campagna vaccinale è quello di mantenere traccia delle vaccinazioni effettuate dalle donne al duplice scopi di poter gestire differemente i percorsi di screening e di valutare l'impatto della vaccinazione sull'infezione da HPV, anomalie cellulari e lesioni pre-invasive.

È stato così predisposto un registro delle donne vaccinate. La Figura 1 rappresenta il disegno del sistema informativo. Lo scopo ultimo è quello di fornire ai servizi di screening l'informazione sulla pregressa vaccinazione per tutta la loro popolazione target.

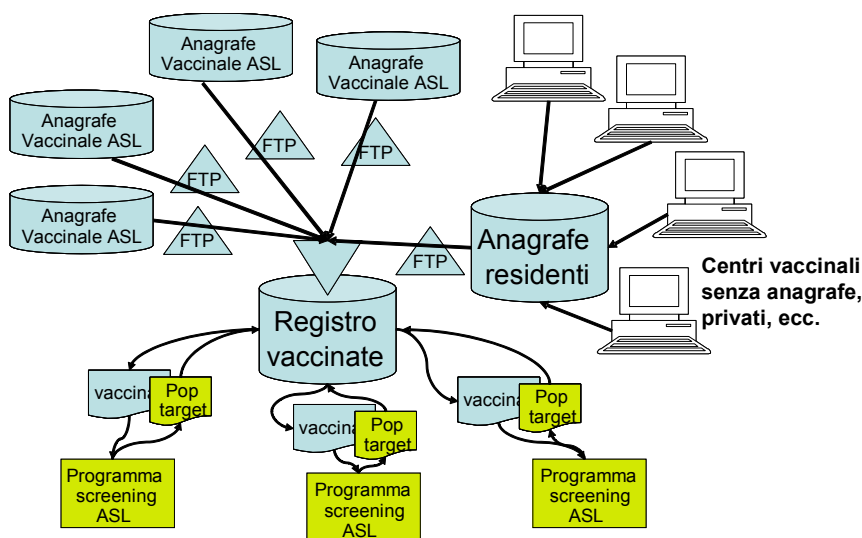


Figura 1. Rappresentazione schematica del sistema informativo per la valutazione dell'impatto della vaccinazione contro l'infezione da HPV

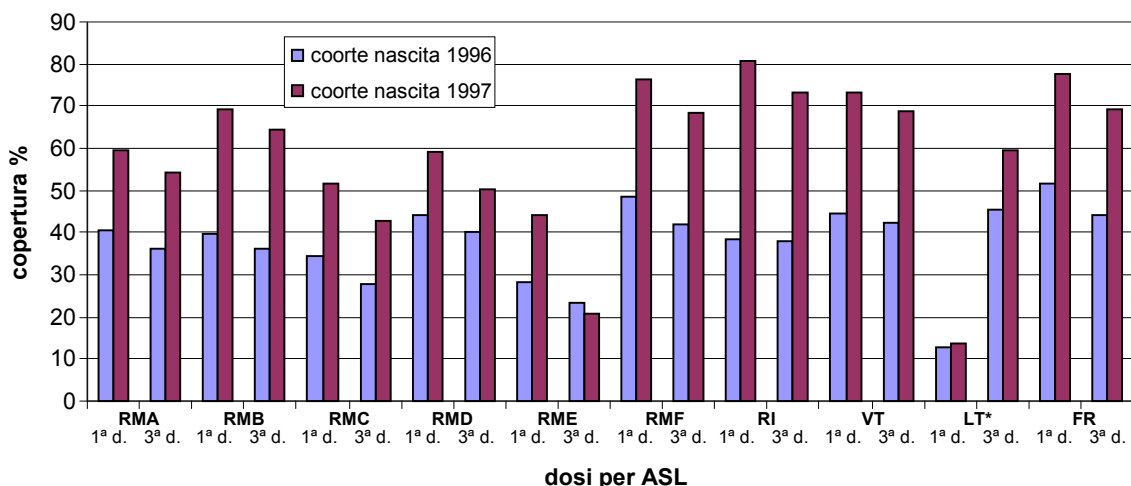
Risultati della campagna

Due ASL del Lazio su 12 (la RMG e la RMH) non hanno ancora aderito al flusso informativo informatizzato e dunque non hanno inviato ancora i dati 2008-09. Per tutte le altre ASL il flusso si è stabilizzato. Hanno aderito al flusso anche i principali erogatori privati e pubblici che effettuano vaccinazioni fuori dalla fascia di età target (Tabella 1).

Tabella 1. Vaccinazioni effettuate per coorte di nascita nelle 10 ASL del Lazio che partecipano al registro

Coorte di nascita	1° dose	2° dose	3° dose	Totale dosi
1998	4091	3248	1416	8755
1997	11837	11626	11055	34518
1996	7850	7795	7609	23254
1995	2280	2074	1602	5956
1994	1903	1704	1290	4897
1993	1901	1721	1339	4961
1992	1614	1545	1189	4348
1991	1028	1003	813	2844
1990	538	512	463	1513
1982-1989	1515	1386	1147	4048

La copertura totale nella regione è del 39,9% per la prima dose e 38,7% per la seconda dose per la coorte delle nate nel 1996 e del 60,3% per la prima dose e 56,3% per la seconda dose per le nate nel 1997 (Figura 2). Le differenze fra ASL sono marcate e riflettono in alcuni casi le difficoltà organizzative riscontrate dalle ASL, principalmente dovute alla mancanza di dosi da somministrare occorsa in alcuni mesi per contenziosi fra direzioni aziendali e regione sulla disponibilità di fondi aggiuntivi rispetto per l'acquisto dei vaccini.



* Latina non ha comunicato tutte le prime dosi

Figura 2. Copertura vaccinale nelle coorti di nascita 1996 e 1997 in alcune ASL del Lazio

Ad un anno dal completamento della fase di invito attivo per le nate nel 1997, le differenze fra 1 e 3 dosi sono piuttosto ridotte, ciò vuol dire che il tasso di completamento del ciclo è alto.

Per le coorti 1996 e 1997, dalla fine del 2009, la gratuità è garantita solo per le ragazze che abbiano iniziato il ciclo vaccinale prima del 31/12/2009. Questo sarà un grosso limite per il raggiungimento di un'alta copertura nella coorte delle nate 1997, obiettivo primario del primo anno di campagna.

Conclusioni

Vaccino e screening sono interventi di sanità pubblica: dovrebbero raggiungere alte coperture della popolazione target

È necessario un registro delle vaccinate per poter garantire alle donne una corretta gestione.

Screening e vaccinazione devono essere integrati in un unico programma di sanità pubblica che veda:

- alte coperture nelle coorti da vaccinare;
- protocolli di screening meno aggressivi e più sostenibili;
- costi contenuti;
- maggiore efficienza.

Bibliografia di approfondimento

1. Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 29 novembre 2001. Definizione dei livelli essenziali di assistenza. *Gazzetta Ufficiale* n. 33 dell'8 febbraio 2002.
2. ISTAT. *Statistiche in breve. Sanità. La prevenzione dei tumori femminili in Italia: il ricorso a pap test e mammografia. Anni 2004-2005*. ISTAT, Roma, 2006.
3. Ministero della Salute - Direzione Generale della Prevenzione. *Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto*. Roma: Ministero della Salute, 2005. Disponibile all'indirizzo: http://www.osservatorionazionale screening.it/ons/documentazione/raccomandazioni/screening_vers_completa.pdf; 24/5/2010.
4. Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJ, Bulk S, Voorhorst FJ, Verheijen RH, van Groningen K, Boon ME, Ruitinga W, van Ballegooijen M, Snijders PJ, Meijer CJ. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007;370(9601):1764-72.
5. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, Rådberg T, Strander B, Johansson B, Forslund O, Hansson BG, Rylander E, Dillner J. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357(16):1589-97.
6. Ronco G, Giorgi Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, De Marco L, De Lillo M, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Segnan N, Schincaglia P, Zorzi M, Confortini M, Cuzick J, and the NTCC Working Group. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening among younger women: results at recruitment from the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7(7):547-55.
7. Ronco G, Giorgi Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, Minucci D, Naldoni C, Rizzolo R, Schincaglia P, Volante R, Zappa M, Zorzi M, Cuzick J, Segnan N and NTCC Working Group. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing

- human papillomavirus testing alone to conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(7):492-501.
8. Ronco G, Giorgi Rossi P, Carozzi F, Confortini M Dalla Palma P, Del Mistro A, Ghiringhello B, Girlando S, Gillio-Tos A, De Marco L, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Schincaglia P, Zorzi M, Zappa M, Segnan N, Cuzick J. Efficacy of Human Papillomavirus testing on the subsequent detection of cervical invasive and intraepithelial neoplasia: results from a randomised controlled trial. *Lancet Oncology* 2010;11:249-57.
 9. Dalla Palma P, Giorgi Rossi P, Collina G, Buccoliero AM, Ghiringhello B, Lestani M, Onnis G, Aldovini D, Galanti G, Casadei G, Aldi M, Gomes V, Giubilato P, Ronco G; NTCC Pathology Group. The risk of false-positive histology according to the reason for colposcopy referral in cervical cancer screening: a blind revision of all histological lesions found in the NTCC trial. *Am J Clin Pathol* 2008;129(1):75-80.
 10. Kotaniemi-Talonen L, Anttila A, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, Hakama M, Nieminen P. Screening with a primary human papillomavirus test does not increase detection of cervical cancer and intraepithelial neoplasia 3. *Eur J Cancer* 2008;44(4):565-71.
 11. Ronco G, Segnan N, Giorgi Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, Folicaldi S, Gillio-Tos A, Nardo G, Naldoni C, Schincaglia P, Zorzi M, Confortini M, Cuzick J; New Technologies for Cervical Cancer Working Group. Human Papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary cervical screening: results at recruitment from the NTCC randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(11):765-74.
 12. Bosch FX, Castellsagué X, de Sanjosé S. HPV and cervical cancer: screening or vaccination? *Br J Cancer* 2008;98(1):15-21.
 13. Kiviat NB, Hawes SE, Feng Q. Screening for cervical cancer in the era of the HPV vaccine - the urgent need for both new screening guidelines and new biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(5):290-91.
 14. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007;370(9590): 890-907.
 15. International Agency Research Cancer. *Cervix Cancer Screening*. Lion: IARC; 2005. (Handbooks of Cancer Prevention Vol. 10).
 16. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):S26-34.
 17. Cuzick J, Mayrand MH, Ronco G, Snijders P, Wardle J. Chapter 10: New dimensions in cervical cancer screening. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):S90-97.
 18. Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, de Sanjosé S. Chapter 20: Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):S171-77.
 19. Meijer CJ, Berkhof J, Heideman DA, Snijder PJ. Cervical cancer prevention. Who should have vaccination? *Nature Clin Pract Oncol* 2008;5(1):12-13.
 20. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, Rush BB, Glass AG, Schiffman M. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1072-79.
 21. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, Adam DE, Lee SK, Kuypers JM, Koutsky LA. Development and duration of human papillomavirus lesions after initial infection. *J Infect Dis* 2005;191:731-38.
 22. Ronco G, Pilutti S, Patriarca S, Montanari G, Ghiringhello B, Volante R, Giordano L, Zanetti R, Mancini E, Segnan N, Turin Cervical Screening Working Group. Impact of the introduction of organised screening for cervical cancer in Turin, Italy: cancer incidence by screening history 1992-98. *Br J Cancer* 2005;93:376-78.

23. Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Salomon JA, Kuntz KM, Goldie SJ. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papillomavirus DNA testing and HPV-16,18 vaccination. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:308-20.
24. Giorgi Rossi P, Zappa M. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papillomavirus DNA testing and HPV-16,18 vaccination. *JNCI* 2008;100:1654-5.
25. Zappa M, Cecchini S, Ciatto S, Iossa A, Falini P, Mancini M, Paci E: Measurement of the cost of screening for cervical cancer in the district of Florence, Italy. *Tumori* 1998;84:631-5.

ESPERIENZA DELLA CAMPAGNA DI VACCINAZIONE ANTI-HPV IN PUGLIA

Cinzia Germinario, Silvio Tafuri

*Dipartimento di Scienze Biomediche ed Oncologia Umana, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro".
Osservatorio Epidemiologico Regione Puglia, Bari*

La regione Puglia ha recepito, con delibera di Giunta Regionale n.245 del 26 febbraio 2008, l'atto di Intesa Stato-Regioni del 20 dicembre 2007 concernente la "Strategia per l'offerta attiva del vaccino contro l'infezione da HPV in Italia". La strategia regionale pugliese prevede l'offerta attiva e gratuita del vaccino alle ragazze nel corso del dodicesimo anno di vita, a partire dalla coorte 1997; il vaccino viene inoltre offerto gratuitamente anche a coloro che hanno compiuto 11 anni nel corso del 2007 (coorte di nascita 1996), senza attività di chiamata attiva.

La Commissione regionale vaccini sta lavorando alla revisione della strategia di offerta della vaccinazione anti-HPV attraverso l'individuazione di ulteriori coorti destinatarie di offerta attiva e gratuita.

La pratica vaccinale in Puglia è da sempre pianificata, coordinata e gestita dai Servizi Vaccinali operanti all'interno dei Dipartimenti di Prevenzione, che agiscono in piena sinergia con i pediatri di libera scelta e i medici di medicina generale.

Al fine di identificare la popolazione eligibile alla vaccinazione, i Servizi Vaccinali provvedono a richiedere agli istituti scolastici gli elenchi delle studentesse iscritte alla prima classe della scuola media; sempre attraverso le scuole viene fatta pervenire alle famiglie una lettera informativa e un foglio del consenso informato, redatti su modelli standardizzati.

L'introduzione della nuova vaccinazione ha richiesto un importante sforzo organizzativo ai servizi, in considerazione del fatto che il calendario vaccinale della regione Puglia prevede diversi appuntamenti vaccinali nel corso dell'undicesimo e del dodicesimo anno di vita, per il *catch-up* delle vaccinazioni MPR, anti-varicella e anti-epatite A e per l'offerta della vaccinazione anti-meningococco C.

Al 31 dicembre 2009 sono state somministrate 86.378 dosi di vaccinazione anti-HPV in Puglia; in particolare, è stata raggiunta una copertura vaccinale del 78,2% per la coorte 1997 e del 39,2% per la coorte 1996.

I vaccini anti-HPV sono stati registrati come efficaci nelle donne almeno fino ai 26 anni di età e sono disponibili per l'acquisto in farmacia dietro presentazione di prescrizione medica. Per le donne che non rientrano nel target della campagna di vaccinazione di massa, i vaccini anti-HPV sono disponibili presso i Servizi Vaccinali al prezzo di costo per il servizio sanitario regionale, cui va aggiunto il costo della prestazione (anamnesi vaccinale + somministrazione, secondo tariffario regionale). Per effettuare la vaccinazione anti-HPV presso i Servizi Vaccinali non è richiesta la presentazione di prescrizione medica.

Le vaccinazioni eseguite presso i Servizi Vaccinali vengono registrate attraverso il sistema informatizzato di anagrafe vaccinale GIAVA, sia per quanto riguarda la coorte delle dodicenni sia per quanto riguarda tutte le altre donne che ricevono la vaccinazione presso tali strutture. Al fine della registrazione delle vaccinazioni acquistate privatamente nelle farmacie sono stati predisposti appositi moduli standardizzati da compilare e inviare ai Servizi Vaccinali da parte dei medici prescrittori e dei farmacisti. In questa maniera è stato costruito un sistema informativo "in doppio" che dovrebbe garantire una maggiore completezza dei dati raccolti.

Tuttavia l'analisi dei dati del flusso informativo dei Servizi Vaccinali presenta un fenomeno di disallineamento rispetto ai dati di vendita dell'*IMS Health*, che evidenzia una scarsa attitudine dei medici alla segnalazione della vaccinazione, pur essendo l'obbligo di segnalazione dell'avvenuta vaccinazione previsto dal Testo Unico delle Leggi Sanitarie. Le ragioni dell'omissione della segnalazione comprendono la mancata percezione dell'utilità della segnalazione stessa e il dubbio che le informazioni assunte possano essere utilizzate per verifiche fiscali.

Per l'anno 2008 l'approvvigionamento del vaccino è stato effettuato con procedura centralizzata curata dall'Agenzia Sanitaria Regionale; la gara è stata aggiudicata alla ditta GSK, produttrice del vaccino bivalente *Cervarix*®, per un costo di 77 euro per singola dose di vaccino.

Per l'anno 2009 l'approvvigionamento è stato curato dalle singole Aziende Sanitarie Locali; in particolare, in 5 delle 6 ASL pugliesi la procedura di gara è stata aggiudicata alla ditta GSK e in una ASL alla ditta Sanofi Pasteur, produttrice del vaccino quadrivalente *Gardasil*®.

Preliminarmente all'avvio della campagna è stato realizzato un corso di formazione per gli operatori dei Servizi Vaccinali, i ginecologi, le ostetriche e i pediatri di libera scelta, secondo il modello *trainers for trainers* già sperimentato nella realizzazione del Piano Nazionale di Eliminazione del Morbillo e della Rosolia Congenita. In particolare, l'Osservatorio Epidemiologico Regionale ha curato la realizzazione di materiale formativo standardizzato e la formazione dei formatori aziendali nel corso di un *work-shop* regionale che si è tenuto nel mese di novembre 2007. I Servizi di Igiene e Sanità Pubblica hanno curato la formazione degli operatori delle Aziende Sanitarie Locali attraverso 8 corsi aziendali, in cui sono stati formati 1000 operatori sanitari.

Poiché il successo dei programmi vaccinali contro l'HPV dipende essenzialmente dalle attitudini e dalle conoscenze degli operatori sanitari coinvolti a vario titolo nel "percorso vaccinazione", l'Osservatorio Epidemiologico Regionale ha curato la realizzazione di una indagine di campo per valutare conoscenze, attitudini e *performance* relative alla promozione della vaccinazione anti-HPV in un campione di operatori sanitari pugliesi. Dall'indagine è emerso che più del 95% degli operatori sanitari pugliesi ritengono la vaccinazione anti-HPV "molto importante" o "importante". Tuttavia, è emerso come circa il 60% dei medici intervistati e l'80% degli operatori delle professioni sanitarie indichino l'esecuzione preliminare dell'HPV-test alle donne in età fertile che intendono sottoporsi alla vaccinazione anti-HPV, pur non esistendo alcuna evidenza a sostegno di tale indicazione. Inoltre, circa il 30% degli operatori segnala come la vaccinazione possa conferire un falso senso di protezione nei confronti delle malattie sessualmente trasmesse e più del 60% degli stessi riterrebbe opportuno che l'offerta della vaccinazione fosse estesa anche ai maschi.

La regione Puglia ha inoltre avviato una specifica campagna di comunicazione sull'offerta della vaccinazione, attraverso la realizzazione di apposite brochure. Tuttavia tale iniziativa è risultata poco concorrenziale rispetto alle campagne di comunicazione realizzate dalle aziende produttrici di vaccini, associazioni di categoria o enti.

In conclusione, è possibile ritenere che la campagna di vaccinazione anti-HPV in Puglia abbia raggiunto gli obiettivi stabiliti in fase di programmazione, pur persistendo delle criticità legate più che altro agli aspetti comunicativi e alle *performance* degli operatori sanitari.

Bibliografia

1. Regione Puglia. Deliberazione della Giunta Regionale 26 febbraio 2008, n. 245. Recepimento Atto d'intesa Stato-Regioni. Seduta del 20.12.2007 ad oggetto: Strategia per l'offerta attiva del vaccino

- contro l'infezione da HPV in Italia". Modifica del calendario vaccinale regionale. Indicazioni alle Aziende Unità Sanitarie Locali. *Bollettino della Regione Puglia* n. 47 del 21-03-2008
2. Tafuri S, Martinelli D, Vece MM, Quarto M, Germinario C, Prato R. Communication skills in HPV prevention: an audit among Italian healthcare workers. *Vaccine* 2010;28(34):5609-13.
 3. Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato e le Regioni e le province autonome di Trento e Bolzano. Delibera n. 131, del 20 dicembre 2007 concernente "Strategie per la vaccinazione anti-HPV in Italia".
 4. Davis K, Dickman ED, Ferris D, Dias JK. Human papillomavirus vaccine acceptability among parents of 10- to 15-year-old adolescents. *J Low Genit Tract Dis* 2004;8(3):188-194.
 5. Waller J, Marlow LA, Wardle J. Mothers' attitudes towards preventing cervical cancer through human papillomavirus vaccination: a qualitative study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(7):1257-1261.
 6. Dempsey AF, Zimet GD, Davis RL, Koutsky L. Factors that are associated with parental acceptance of human papillomavirus vaccines: a randomized intervention study of written information about HPV. *Pediatrics* 2006;117(5):1486-93.

LA VACCINAZIONE VISTA DALLA PARTE DELLE DONNE

Cristina Brusati

Osservatorio Nazionale sulla Salute della Donna, Milano

Uno dei campi in l'Osservatorio Nazionale sulla Salute della Donna (ONDa) si è impegnata, a partire dalla sua costituzione nel 2005, è stato quello della prevenzione del cancro della cervice.

A questo proposito ONDa ha lavorato, a fianco delle istituzioni, con l'intento di migliorare lo stato della prevenzione del cancro della cervice attraverso una serie d'attività che sono andate dalla raccolta delle informazioni sulla situazione dello screening in Italia alla promozione del dibattito scientifico e politico alla realizzazione di numerose campagne informative sulla diagnosi precoce e la vaccinazione anti HPV.

Sappiamo che la vaccinazione per la prevenzione del cancro del collo dell'utero è stata introdotta nel 2008, primo paese in Europa, come azione di sanità pubblica mettendo gratuitamente a disposizione delle ragazze 12enni il vaccino.

A distanza di alcuni anni dal via della campagna di vaccinazione contro il cancro della cervice nel 2008, nell'ambito della nostra attività di Osservatorio sulla salute e sulla base anche dei dati che sono stati presentati oggi, riteniamo che si possano fare alcune considerazioni principali su come è andata la campagna vaccinale:

- c'è stata una implementazione della campagna vaccinale a macchia di leopardo;
- c'è disomogeneità nei criteri di raccolta o mancanza dei dati di copertura;
- l'informazione alle donne non è stata adeguata ed esauriente o addirittura in alcuni casi è stata mancante (es. per alcune coorti inserite nella campagna vaccinale non è stata fatta la chiamata attiva alle ragazze/famiglie, oppure non è stata fatta una campagna di informazione efficace sulla vaccinazione);
- non esistono degli strumenti per valutare i risultati della campagna a lungo termine (non ci risulta che siamo stati messi a punto registri o archivi di dati che possano consentire nel futuro di valutare l'impatto e il valore di questa attività di prevenzione).

Tutte le regioni sono partite con l'offerta gratuita per le 12enni, ma:

- le regioni sono partite con la vaccinazione in tempi diversi;
- alcune regioni hanno ampliato l'offerta e/o introdotto una forma di pagamento agevolato per altre coorti di ragazze (regioni virtuose);
- ci sono diverse % di copertura tra Regioni, ASL della stessa regione e tra coorti di vaccinate 1996 e 1997;
- ci sono stati diversi livelli di informazione e comunicazione alle donne messa in atto dalle regioni o dalle ASL relativamente all'offerta vaccinale (è stata fatta una chiamata attiva delle ragazze, sono state realizzate campagne informative, ecc.).

Dai dati disponibili si evidenzia una certa disomogeneità nella raccolta dei dati o certe volte una mancanza dei dati di copertura della campagna vaccinale (es. alcune regioni non hanno fornito i dati di copertura, altre non hanno specificato a che corte si riferiscono o a che dose si riferiscono).

Per potere fare una valutazione reale della campagna e per fare un confronto con le varie realtà, i dati di copertura dovrebbero essere forniti da ciascuna regione e in tempi concordati da ciascuna regione o ASL.

Tali dati dovrebbero:

- specificare la data della partenza della campagna vaccinale
- indicare il livello di copertura per ciascuna coorte (1997 o 1996, altro)
- essere calcolati sul totale delle aventi diritto per ciascuna coorte
- indicare il dato specifico per ciascuna dose e sul totale del ciclo.

Nell'informazione alle donne si è inizialmente registrata una certa difficoltà nella coerenza dei messaggi essendo questa area completamente nuova. Non tutti gli operatori riescono ad accedere alle informazioni allo stesso modo e nello stesso momento e inoltre le conoscenze in questo ambito vengono aggiornate molto rapidamente.

Qualche volta sono apparsi titoli contraddittori che non hanno facilitato la comprensione della vaccinazione contro il cancro della cervice da parte delle donne e hanno quindi influito negativamente sulla loro adesione alla campagna vaccinale.

Anche la classe medica che è il riferimento principale per la donna per l'informazione medica può passare messaggi discordanti e imprecisi.

Come rappresentante delle donne, ONDa propone che vengano dati:

- una maggiore equità di accesso alla vaccinazione con ampliamento dell'offerta gratuita e di quella a prezzo agevolato anche ad altre coorti. Le economie derivanti dal drastico abbassamento dei costi del vaccino negli ultimi due anni hanno liberato delle risorse impensabili al lancio della campagna di vaccinazione;
- l'accesso ad un dato univoco e trasparente sulla copertura della vaccinazione che ci permetta di valutare l'efficienza della campagna vaccinale e lavorare per il suo migliore risultato;
- un'adeguata e trasparente informazione a tutte le donne sul cancro della cervice uterina, sulla sua prevenzione sia primaria (vaccinazione) che secondaria (screening) e sull'offerta vaccinale esistente (coorti con accesso gratuito o a prezzo agevolato, modalità di accesso, centri vaccinali).

Considerando la disomogeneità dell'offerta e il fatto che l'obiettivo di prevenzione del cancro della cervice è un risultato a lungo termine, sarebbe utile pensare a strumenti condivisi di misurazione dei risultati della vaccinazione.

Le donne stesse chiedono maggiore informazione per sé e per le proprie figlie e quello di fornire informazioni chiare e fruibili deve essere un impegno congiunto da parte di tutti i soggetti coinvolti istituzioni classe medica e associazioni a tutela della salute.

Le donne hanno difficoltà a ottenere informazioni esaurienti e univoche da parte della classe medica.

È chiaro che tutti sappiamo quanto siano oberati di lavoro gli ambulatori dei ginecologi, pediatri e i medici di medicina generale.

Questo impedisce loro di poter fare un adeguato counseling alle donne che lo richiedono.

Sulla base della esperienza di ONDa, anche in altri ambiti di malattie, abbiamo visto come il rendere disponibile un semplice documento scritto di informazione al cittadino permetta di fornire una chiara e coerente informazione, una maggiore comprensione dei concetti riportati con risparmio di tempo da parte del medico.

Da parte sua ONDa si impegna nel 2010 a collaborare con tutti coloro che sono coinvolti e interessati a fare corretta informazione ed educazione su questo tema e, in particolare, ad affiancare le Istituzioni in un progetto di informazione ed educazione nelle scuole (Progetto maturande in collaborazione con Ministero dell'Istruzione, Università e Ricerca) e nelle

università (eventi dedicati a studentesse universitarie in collaborazione con Rettori e Ordinari della Facoltà di Medicina), a sviluppare e realizzare programmi di informazione dedicata alle donne più difficilmente raggiungibili (Progetto AURORA su donne con bassa scolarizzazione, dislocate in centri periferici o rurali, ecc.) e a diffondere capillarmente le informazione attraverso il proprio sito web (www.ondaosservatorio.it).

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE DEL CONVEGNO

Paolo Bonanni (a), Giovanni Renga (b)

(a) *Dipartimento di Sanità Pubblica, Università di Firenze, Firenze Università*

(b) *Fondazione Smith Kline- Istituto di Igiene, Università degli Studi di Torino, Torino*

A conclusione di due giorni di interessantissime presentazioni e di intensa discussione, sembra opportuno riassumere alcune considerazioni sul presente e sul futuro della ricerca e dell'applicazione di misure diagnostiche e preventive per l'infezione da HPV e le patologie ad esso correlate.

Anzitutto, appare evidente che HPV è un virus che ci sfida, ben adattato ai nostri epitelii, sfuggente, difficile da comprendere in tutte le sue sfaccettature patogenetiche, capace di trasmettersi con facilità, senza dare nella maggior parte dei casi segno della sua presenza. Infatti, si tratta di un agente in grado di rendersi poco evidente al sistema immunitario, non determinando alcun fenomeno infiammatorio o di morte cellulare. Ne consegue che l'infezione non determina una risposta protettiva, e sono pertanto possibili anche ripetute infezioni dallo stesso tipo di HPV.

È oggi ampia e articolata la discussione sul ruolo di citologia e HPV test nello screening. Si tratta di materia in rapida evoluzione, sia per la continua innovazione tecnologica, ma anche per le modificazioni della storia naturale dell'infezione che conseguirà ai programmi di vaccinazione su larga scala. È, infatti, evidente che in futuro, quando la prevalenza attesa di test citologici anormali sarà fortemente ridotta nelle coorti di donne vaccinate, sarà necessario ripensare sia gli intervalli dei test di screening sia la loro tipologia, probabilmente utilizzando in combinazione e con opportuni protocolli sia HPV test che test citologico. Sarà anche importante tipizzare i virus rinvenuti nei campioni biologici. Tuttavia, al momento attuale esiste ancora un problema di standardizzazione per i test di tipizzazione HPV. Gli studi epidemiologici su tipi oncogeni 'minori' potrebbero pertanto sottostimare il loro reale ruolo. La standardizzazione è ancora più complessa per quanto concerne i test per la misurazione dei livelli anticorpali, e anche su questi dovranno essere concentrati gli sforzi per uniformare i dati disponibili.

Per quanto riguarda le misure di prevenzione primaria, i vaccini disponibili hanno dimostrato eccellente efficacia protettiva nei confronti delle lesioni pre-neoplastiche e delle infezioni persistenti. Vi è ancora molto da scoprire sugli esatti meccanismi di protezione e sui relativi correlati sierologici. Tali conoscenze saranno indispensabili nei prossimi anni per poter decidere se la protezione conferita da un ciclo vaccinale di base sia mantenuta per tempi molto lunghi o addirittura per tutta la vita grazie al meccanismo della memoria immunologica, o se, al contrario, il mantenimento di un sufficiente titolo anticorpale a livello sierico e, conseguentemente a livello del muco cervicale, sia condizione indispensabile per il mantenimento della protezione a lungo termine.

Per quanto concerne la ricerca sui vaccini, vi sono interessanti nuovi approcci sulla vaccinazione preventiva (e particolarmente studi sulla proteina L2, che dimostra ampia cross-protezione su modelli animali) e diversi tentativi riguardo alla vaccinazione terapeutica, anche se saranno necessari tempi ancora piuttosto lunghi per sviluppare tali presidi curativi.

Le strategie di vaccinazione preventiva sono uniformi in Italia per quanto concerne la coorte delle dodicenni, ma diversificate per Regione riguardo alle altre coorti adolescenziali e alle politiche di *co-payment*. Alcune Regioni hanno, infatti, introdotto l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione anche a una coorte aggiuntiva (quindici-sedicenni), una addirittura a 4 coorti di popolazione femminile. Anche le coperture nelle dodicenni sono diversificate tra le diverse

Regioni, in media sotto il 50% della popolazione target, anche se alcuni livelli di scarsa copertura potrebbero ancora essere dovuti ad un ritardo nell'applicazione delle strategie. Le differenze potrebbero ridursi nel volgere di pochi anni.

La comunicazione non è stata però unica a livello nazionale, ma demandata alle Regioni, che sono state diversamente attive quanto a campagne di informazione.

Va tuttavia rimarcato che in Paesi quali il Regno Unito un'efficace, capillare e organizzata campagna di comunicazione ha consentito di raggiungere coperture di oltre il 90% nel volgere di 2 anni anche in aree di forte disagio sociale.

In prospettiva, sembra fondamentale anche nel nostro Paese investire di più in comunicazione, rendendosi esperti anche di mezzi di comunicazione giovanili (Internet, blog, ecc.) per ottenere l'obiettivo primario: aumentare le coperture nelle dodicenni.

Vi sono ulteriori questioni aperte che dovranno essere oggetto di approfondimento nel prossimo futuro, quali:

- Dobbiamo estendere l'offerta a più di una coorte di adolescenti (come fanno alcune Regioni)?
- Dobbiamo pensare a utilizzare l'occasione del primo screening a 25 anni per proporre la vaccinazione? Con quale eventuale sistema di finanziamento?
- Possiamo fornire un set minimo di informazioni ai medici e alle donne?
- Come valutare i risultati della vaccinazione nel tempo?

Per quest'ultimo obiettivo il collegamento dei Registri tumori regionali con le anagrafi vaccinali (analogamente a quanto già possibile nel nord Europa) potrebbe facilitare la valutazione di impatto della vaccinazione universale sulle principali patologie neoplastiche correlate con HPV.

Si può certo prevedere che i prossimi anni ci riserveranno molte novità e che momenti di riflessione comune tra gli esperti delle varie aree di ricerca sull'HPV saranno di grande importanza per indirizzare gli studi sulle aree ancora da approfondire e da conoscere in maggiore dettaglio.

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.
Le richieste possono essere inviate a: pubblicazioni@iss.it.*

*Stampato da Tipografia Facciotti srl
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma*

Roma, ottobre-dicembre 2010 (n. 4) 21° Suppl.