

**Di: Giovanna Pedrazzini**

**Registro Tumori Canton Ticino**

**Istituto Cantonale di Patologia**

**TUMORE DEL COLLO DELL'UTERO:  
PAPILLOMA, SCREENING E VACCINO**

**Tumore della cervice uterina e HPV**

Il tumore della cervice uterina è la seconda neoplasia più frequente tra le donne nel mondo, rappresentando circa il 10% del complesso delle diagnosi tumorali. [1, 2]

Nei paesi in via di sviluppo si stimano ogni anno circa 410'000 nuovi casi di tumori della cervice, nei paesi sviluppati 83'000. L'incidenza maggiore è osservata nell'Africa subsahariana e in America Latina. [2] I tassi di incidenza sono attualmente bassi nei paesi sviluppati, ma è un trend recente dovuto ai programmi di screening; prima della loro introduzione, l'incidenza nei paesi sviluppati era simile a quella attuale dei paesi in via di sviluppo.

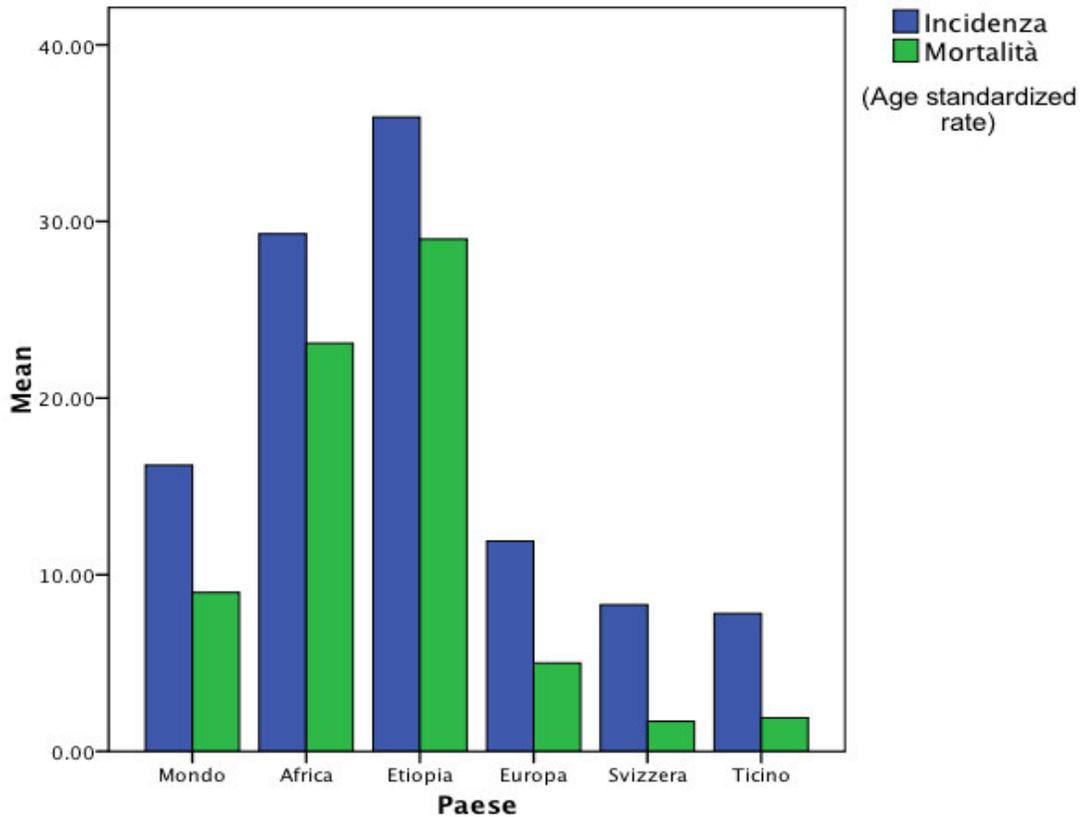
Nel 2002 il tumore della cervice ha causato circa 274'000 decessi, di cui più dell'80% nei paesi in via di sviluppo. [2]

In Etiopia è il primo tumore per incidenza e mortalità, in Svizzera non è nei primi 10 né per incidenza né per mortalità (vedi Figura 1)., ma per le donne d'età inferiore ai 50 anni, il cancro del collo dell'utero è la quarta neoplasia più frequente: attualmente in Svizzera si diagnosticano ogni anno circa 300 nuovi casi di cancro, che provocano 100 decessi, e circa 5000 casi di lesioni precancerose. [3, 4]

Esistono due principali sottogruppi istologici di tumore della cervice ed entrambi sono associati all'HPV. Il carcinoma a cellule squamose è responsabile dell'80-85% di tutti i cancri cervicali; gli adenocarcinomi sono responsabili della maggior parte dei rimanenti casi. I sarcomi e i piccoli tumori delle cellule neuroendocrine sono rari. [5]

Le displasie precursori (displasia cervicale, CIN) si trasformano in un cancro cervicale invasivo nel corso di molti anni. Le CIN di grado 1, 2 e 3 corrispondono alla displasia cervicale lieve, moderata e grave. La CIN di grado 3, che include la displasia grave e il carcinoma in situ, raramente regredisce spontaneamente e, se non trattata, può invadere la membrana basale, trasformandosi in un carcinoma invasivo.

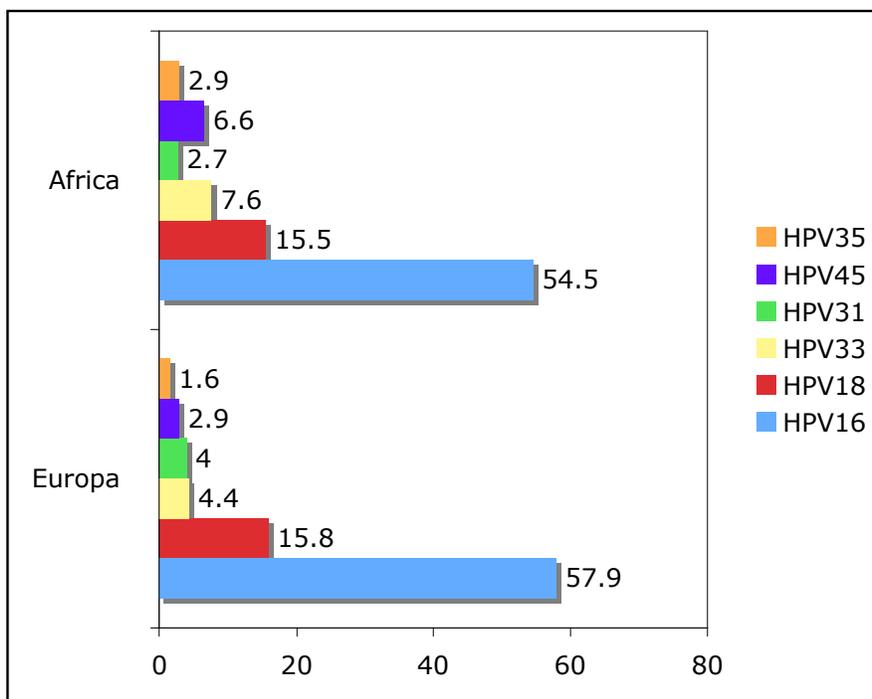
Normalmente il papilloma causa un'infezione passeggera, ma a volte dopo l'infezione il genoma dei ceppi di HPV ad alto rischio si integra stabilmente nel DNA delle cellule infettate, di solito vicino a oncogeni o in sequenze regolatrici; pertanto, l'infezione permane. Queste infezioni di tipo cronico possono dare origine ad una lesione precancerosa, che in alcuni decenni può evolversi in carcinoma.



**Figura 1:** Confronto tra incidenza e mortalità del tumore della cervice nel mondo, in Africa, Etiopia , Europa, Svizzera e in Ticino. Dati Globocan 2002 [2] e Registro dei Tumori del Canton Ticino [6]

Il fattore di rischio principale del tumore del collo dell’utero e delle neoplasie cervicali intraepiteliali è rappresentato principalmente da alcuni ceppi di papilloma virus umano (HPV), che si trasmettono sessualmente. Altri fattori di rischio come l’età del primo rapporto sessuale o il numero di partner sessuali avuti nel corso della vita riflettono la probabilità di contrarre l’infezione da HPV. Importanti co-fattori che aumentano il rischio di ammalarsi sono anche l’uso prolungato di contraccettivi orali e il fumo.

Sono stati identificati più di 100 tipi di HPV, ma solo 15 sono stati classificati come ceppi associati ad un alto rischio di insorgenza di una neoplasia; i due tipi più frequenti, l’HPV 16 e 18, causano complessivamente circa il 70% dei tumori della cervice nel mondo[7]. (Figura 2)



**Figura 2** Incidenza (percentuale) dei diversi ceppi di HPV nelle donne con tumore della cervice uterina: confronto tra Africa ed Europa. In Africa i ceppi rari sono più frequenti che in Europa. [8]

La prevalenza dell'HPV nelle donne con una normale citologia è stata oggetto di studi ed è varia: oscilla dal 1.4% di Barcellona fino al 25.6% della Nigeria. [9] In generale questo dato correla bene con l'incidenza del cancro alla cervice. Più del 50% delle donne sessualmente attive prima o poi viene infettata da un ceppo ad alto rischio, di cui il 40-60% è del tipo 16 o 18.

La prevalenza di infezioni da HPV nei diversi gruppi di età varia molto da paese a paese. In generale si osserva una distribuzione bimodale con un primo picco nelle giovani donne e un secondo nelle donne con più di 50 anni. In alcuni paesi la prevalenza di HPV è maggiore nelle donne con meno di 35 anni, poi diminuisce progressivamente con l'età. Una realtà particolare è rappresentata da Ibadan in Nigeria, dove la prevalenza è alta in ogni gruppo d'età. [9]

La prevalenza dell'HPV 16 standardizzata con l'età è simile in ogni paese e oscilla dal 1.5% in Europa al 3.2% in Africa; tuttavia la prevalenza degli altri ceppi ad alto rischio è maggiore in Africa (14.6%) piuttosto che in Europa (2.3%). [9]

## **Screening**

Il cancro della cervice uterina è uno dei pochi tumori maligni con delle lesioni precancerose<sup>a</sup> facilmente diagnosticabili e curabili, ed è quindi indicata la prevenzione.

Nei paesi occidentali lo screening più diffuso è l'analisi citologica della cervice (Pap Test), che viene ripetuta regolarmente una volta ogni 1-5 anni. Nella citologia si distingue tra nessuna lesione, lesione a basso grado (CIN 1) o lesione ad alto grado (CIN 2 e 3 e CIS): le pazienti con lesioni a basso grado devono essere controllate con maggiore frequenza, quelle con lesioni di grado maggiore devono effettuare ulteriori esami (colposcopia, biopsia) ed essere conseguentemente trattate.

La citologia cervicale è un esame con sensibilità<sup>b</sup> e specificità<sup>c</sup> piuttosto basse, rispettivamente 58% e 69%. [10] Errori di esecuzione ed interpretazione del test contribuiscono a rendere la sensibilità non ottimale, ma la ripetizione regolare del test aumenta la probabilità che una lesione venga individuata.

Negli Stati Uniti si effettuano ogni anno circa 55 milioni di Pap test [11]; in Svizzera il 49% delle donne oltre i 20 anni d'età dichiarano di averne effettuato uno negli ultimi 12 mesi. [3] Per contro, nei paesi in via di sviluppo i programmi di screening sono purtroppo assenti e l'applicazione del sistema occidentale non è possibile a causa dei costi elevati. Un'alternativa più realistica sarebbe di sottoporre all'esame tutte le donne ad alto rischio (per esempio tra i 35 ed i 49 anni) almeno 1-2 volte nel corso della vita [10]; di fondamentale importanza sarebbe garantire poi gli ulteriori trattamenti a chi ne ha bisogno.

Un'alternativa alla citologia sarebbe l'ispezione della cervice con acido acetico (VIA): applicando una soluzione di acido acetico al 3-5% il medico può identificare delle lesioni precancerose in base al cambio di colore del tessuto cervicale. Rispetto al Pap test è più semplice da interpretare, necessita meno materiale e i risultati sono immediati. La sensibilità nel rilevamento delle lesioni precancerose di alto grado è del 77%, e la specificità del 64%. [9] Per il momento è però solo un'opzione sperimentale ed è ancora da dimostrare che lo screening con VIA sia associato ad un decremento di incidenza e mortalità del cancro della cervice.

## **Vaccinazione: un vaccino contro il cancro!**

*Ad oggi, sono stati messi a punto due vaccini:*

- il Gardasil, un vaccino tetravalente contro l'HPV 6 e 11 (responsabili delle verruche genitali) e contro l'HPV 16 e 18.

- il Cervarix, vaccino bivalente contro l'HPV 16 e 18.

Entrambi i vaccini hanno come bersaglio una particella simile al virus prodotta a partire dalla più importante proteina del capsido (capsula esterna) del virus. Devono essere somministrati entrambi tre volte, rispettivamente a 0, 1 e 6 mesi (Cervarix) [12] o a 0, 2 e 6 mesi (Gardasil) [13].

---

<sup>a</sup> Lesione precancerosa: tessuto con cellule non normali con una probabilità maggiore di evolversi in carcinoma: più alto è il grado della lesione, maggiore è la probabilità che cresca un tumore maligno.

<sup>b</sup> Sensibilità: è la capacità di un test di mostrare tutte le lesioni sospette: più la sensibilità è bassa, maggiore è il numero di falsi negativi, cioè di lesioni anormali classificate come sane.

<sup>c</sup> Specificità: è la capacità di un test di riconoscere come sospette solo le lesioni sospette: più è bassa, più alto sarà il numero di falsi positivi, cioè di lesioni normale valutate come sospette.

I due vaccini sopradescritti inducono la produzione di anticorpi e sono efficaci contro le neoplasie epiteliali causate dagli HPV-16 e -18, se somministrati a donne che non sono ancora state infettate. [14]

Inoltre è stato evidenziato in uno studio che il vaccino bivalente protegge anche contro i ceppi oncogenici HPV 31 e 45 (terzo e quarto HPV frequentemente associati al tumore della cervice), verosimilmente perché assomigliano immunologicamente ai tipi 16 e 18. [15] Questo risultato non è però ancora stato confermato da altri studi, e non vi sono informazioni in merito per il vaccino tetravalente.

### *La vaccinazione porta dei vantaggi?*

Per rispondere a questa domanda si procede con un'analisi di convenienza che prende in considerazione costi e benefici del vaccino. Per essere introdotto nei programmi di salute pubblica, il vaccino dovrebbe essere più conveniente della pratica corrente, cioè lo screening con citologia cervicale. Per calcolare il rapporto tra costi e benefici bisogna rispondere alle seguenti domande:

**Quanto costa il vaccino?** Circa 100 Euro per dose, in totale 300 euro per la vaccinazione completa.

**A chi va somministrata la vaccinazione?** Poiché il vaccino ha un effetto solo su chi non è ancora stato infettato, la soluzione migliore è somministrarlo a ragazze che non siano ancora sessualmente attive: si è quindi concluso che l'età migliore sia attorno ai 12 anni. [16]

**Bisogna vaccinare pure i maschi?** Così facendo aumenterebbero i costi della salute, ma si giungerebbe forse ad una protezione di popolazione (anche conosciuta come "immunità di gregge"), nel senso che sarebbero protetti pure i non vaccinati.<sup>a</sup>

**Quanto dura la protezione?** Vi sono vaccini che proteggono per tutta la vita e altri, come ad esempio il tetano, che bisogna ripetere ogni 10 anni. Perché il vaccino abbia effetto non è necessario che protegga per tutta la vita; una protezione di 20-30 anni sarebbe sufficiente perché un'infezione a 35-45 anni sposterebbe l'incidenza del tumore di 20 anni avanti, inoltre l'attività sessuale ed il numero di partners (e con loro il rischio di contrarre l'infezione) diminuiscono con l'età. [17] Per ora è dimostrato che il vaccino contro l'HPV protegge per almeno 5 anni. [18]

**Quanto frequentemente deve sottoporsi allo screening una donna vaccinata?** Il rischio di contrarre un'infezione da HPV è minore ma non nullo nelle donne vaccinate: nelle donne che non sono ancora state esposte ad un'infezione da HPV, entrambi i vaccini mostrano una grande efficacia: riducono del 90% il rischio di un'infezione persistente e del 98% il rischio di contrarre una lesione di alto grado. [19] I vaccini non proteggono però da tutti i ceppi ad alto rischio, ma solo dai tipi 16 e 18 che come scritto in precedenza causano assieme circa il 70% dei tumori al collo dell'utero. Uno screening, benché meno frequente, sarà comunque necessario, ma il vaccino dovrebbe in futuro ridurre in modo consistente la quantità di Pap test effettuati ogni anno. [20]

---

<sup>a</sup> Simile è la situazione per il vaccino della rosolia: è un'infezione che se contratta da una donna in gravidanza può danneggiare gravemente il feto; ora vengono vaccinati sia maschi che femmine benché l'infezione non provochi nessun danno agli uomini.

La convenienza (economica) di un programma di vaccinazione contro l'HPV dipende dalla durata della protezione ed è ottimizzata se si vaccinano il maggior numero possibile di ragazze pre-adolescenti, considerando nella prima fase anche le giovani più grandi-

*E da noi?*

- In Svizzera si stima che la vaccinazione di tutte le ragazze a partire dall'età di 11 anni permetterà di evitare ogni anno circa 160 casi di cancro al collo dell'utero e 50 decessi, nonché più o meno 2000 casi di lesioni precancerose e il loro trattamento chirurgico, a cui vanno aggiunte un migliaio di lesioni lievi ma che necessitano di ulteriori diagnosi. [3, 21]
- A partire dal 1 gennaio 2008 i costi delle vaccinazioni effettuate all'interno di un programma cantonale per le ragazze tra gli 11 ed i 14 anni (entro il 2012 potranno vaccinarsi anche ragazze fino ai 19 anni) saranno a carico della cassa malati obbligatoria.
- La vaccinazione non è consigliata ai ragazzi, anche se pure loro sono spesso infetti e possono contagiare le partners. I vantaggi di un'eventuale vaccinazione anche per gli uomini sono attualmente oggetto di studio.
- In Ticino si prevede di vaccinare nei prossimi due anni circa 14'000 ragazze tra gli 11 ed i 19 anni.

Nei paesi in via di sviluppo, dove il tumore alla cervice miete il maggior numero di vittime, il vaccino, così caro, risulta non conveniente<sup>a</sup>. Una possibile soluzione sarebbe di avere prezzi diversi: per questo sarebbero necessari, ad esempio, un finanziamento dall'UNICEF o dal GAVI (Global Alliance for Vaccine and Immunization) oppure una collaborazione tra enti pubblici e privati. [22]

---

<sup>a</sup> cioè non „cost-effective“ secondo le direttive dell'OMS: è conveniente una procedura se il costo per DALY (disability-adjusted life year, una misura di tempo che combina gli anni di vita persi a causa della morte prematura e gli anni di vita persi perché vissuti in uno stato di salute non ottimale) è minore a tre volte il PIL pro capite

## Referenze

1. Stewart BW, Kleihues P. World Cancer Report. Lyon: IARC Press 2003.
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5, version 2.0. Lyon: IARC Press 2004.
3. Ufficio Federale della Sanità Pubblica della Confederazione Svizzera: <http://www.bag.admin.ch/>.
4. Sito Internet Associazione Svizzera Registri Tumori: <http://www.asrt.ch/>.
5. Curado MP, Edwards B, Shin HR et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX. IARC Scientific Publications No. 160. Lyon: IARC 2007.
6. Sito Internet del Registro Cantonale dei Tumori: <http://www.ti.ch/tumori>.
7. Castellsagué X, de Sanjosé S, Aguado T et al. HPV and cervical cancer in the World. 2007 Report. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). *Vaccine* 2007; 25: C1-230.
8. Organizzazione Mondiale della Sanità. Information Center on HPV and Cervical Cancer:: <http://www.who.int/hpvcentre/en/>.
9. OMS. Report of the Consultation on Human Papillomavirus Vaccines. *WHO HQ* Geneva, April 2005: [http://www.who.int/vaccine\\_research/documents/en/](http://www.who.int/vaccine_research/documents/en/).
10. Sankarayanan R, Budukh AM, Bajkumar R. Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries. *Bulletin of the WHO* 2001; 79: 954-962.
11. National Cancer Institute, U.S. National Institutes of Health: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/Pap-test>.
12. 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; 369: 2161-2170.
13. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1693-1702.
14. Newall AT, Beutels P, Wood JG et al. Cost-effectiveness analyses of human papillomavirus vaccination. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 289-296.
15. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247-1255.
16. Saslow D, Castle PE, Cox JT et al. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 7-28.
17. Trollfors B. Human papillomavirus vaccines: an outsider's point of view. *Expert Review of Vaccines* 2008, 7; 1131-1133
18. Barr E, Tamms G. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 609-607.
19. Stanley M. Human Papillomavirus Vaccines versus Cervical Cancer Screening. *Clinical Oncology* 2008; 20; Pages 388-394
20. Evan M. The current and future role of screening in the era of HPV vaccination *Gynecologic Oncology* 2008; 109; S31-S39
21. Szucs TD et al. Cost-effectiveness analysis of adding a quadrivalent HPV vaccine to the cervical cancer screening programme in Switzerland. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 1473-1483.
22. Sarin R. HPV vaccine for primary prevention of cervical cancer in developing countries: the missing links. *J Cancer Res Ther* 2008; 4: 105-106.