



Le 100 DOMANDE sull'HPV



OSSERVATORIO
NAZIONALE
SCREENING

GI
GI

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

Indice

Le 100 domande sull'HPV

A cura di:

Anna Iossa, Carla Cogo e Debora Canuti

In collaborazione con il Gruppo di lavoro 100 domande sull'HPV:

Debora Canuti (Screening AUSL della Romagna)

Tiziana Capriotti (Screening AUSL della Romagna)

Francesca Carozzi (ISPO Firenze)

Carla Cogo (Vicenza)

Teresa Dalla Riva (ULSS 16 Padova)

Annarosa Del Mistro (Istituto Oncologico Veneto IRCCS, Padova)

Carmelina Di Pierro (ISPO Firenze)

Alba Carola Finarelli (Regione Emilia-Romagna)

Paolo Giorgi Rossi (AUSL Reggio Emilia)

Anna Iossa (ISPO Firenze)

Tiziano Maggino (ULSS 12 Venezia)

Maria Mancini (ASL Bari)

Giovanna Tasinato (ULSS 16 Padova)

Maria Grazia Pascucci (Regione Emilia-Romagna)

Grazie a:

Elena Forti e Paola Guiducci (AUSL della Romagna), Ornella Russo e Pietro Paolo Di Dia (ISPO Firenze), Paola Capparucci (ASL Roma C) per la collaborazione alla realizzazione dell'aggiornamento 2014

e a:

Cristina Giambi (Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute-CNESPS), Istituto Superiore di Sanità, Roma. per la collaborazione alla realizzazione dell'aggiornamento 2015.

Un grazie di cuore a Gioia Montanari, CPO Piemonte

Progetto grafico:

Studio Impronte, Milano

Realizzazione editoriale:

Inferenze Scarl, Milano



Introduzione alle 100 domande sull'HPV

pag. 1



Alcune informazioni sul virus HPV: informazioni brevi per le utenti

pag. 7



Altre informazioni sul virus HPV: informazioni approfondite per le utenti

pag. 9



Virus HPV: informazioni per gli operatori

pag. 25

AGGIORNAMENTO: MAGGIO 2015

Sono state aggiornate:

- ◆ Introduzione alle 100 domande sull'HPV
- ◆ Alcune informazioni sul virus HPV: informazioni di base per le utenti.
- ◆ Altre informazioni sul virus HPV: informazioni approfondite per le utenti. Sono state modificate le domande: 1.2, 1.3, 2.8, 2.9, 2.12, 4.2, 5.21, 4.3, 5.12, 5-17, 5.19, 5.20.
- ◆ Virus HPV: informazioni per gli operatori. Sono state modificate le domande: 1.1, 1.2, 1.3, 5.20.

La versione elettronica di questo documento è accessibile dai siti:
www.osservatorionazionale screening.it - www.gisci.it

L'Osservatorio Nazionale Screening ha favorito la nascita e ha supportato alcune iniziative del Gruppo di Lavoro Interscreening sulla comunicazione (GDLIS), che raccoglie operatori del Gruppo Italiano per lo Screening Cervicale (GISCI), del Gruppo Italiano per lo Screening Mammografico (GISMa) e del Gruppo Italiano per lo screening coloretale (GISCoR).

Tra gli obiettivi del GDLIS c'è quello di sviluppare un'informazione di qualità sugli screening oncologici.

L'Osservatorio Nazionale Screening svolge le sue attività grazie alla convenzione con il Ministero della Salute-Dipartimento di Prevenzione.

Introduzione alle 100 domande sull'HPV

Che cosa sono le 100 domande sull'HPV?

- ◆ Sono tre documenti di domande e risposte sul papilloma virus umano (HPV).
- ◆ Due sono rivolti sia alle utenti sia agli operatori dei programmi di screening per la prevenzione del tumore del collo dell'utero, dei consultori e degli ambulatori vaccinali. Un documento è rivolto ai soli operatori. I tre documenti sono i seguenti:

Alcune informazioni sul virus HPV: informazioni brevi per le utenti

Altre informazioni sul virus HPV: informazioni approfondite per le utenti

Virus HPV: informazioni per gli operatori

I documenti si possono scaricare dai siti dell'Osservatorio Nazionale Screening e del GISCi.^{1,17}

Che cosa è l'HPV?

- ◆ E' un virus associato in modo causale al cancro della cervice ed è presente praticamente in tutti i tumori invasivi. Negli ultimi anni è diventato disponibile un test per la sua identificazione. Dal febbraio 2007 è disponibile un vaccino preventivo.

Perché fare le 100 domande sull'HPV?

- ◆ Da gennaio 2008 è partita la vaccinazione gratuita per le ragazze nel 12° anno di vita. Attualmente il test HPV è raccomandato come test di screening primario, come test di triage di ASC-US, e in altri contesti particolari.^{2,3}
- ◆ Anche oggi sia le utenti sia gli operatori degli screening si devono confrontare con domande sull'HPV, non tutte di facile risposta. A parte poche eccezioni,^{4,5} non è facile trovare in rete un'informazione di qualità e in lingua italiana sul papillomavirus.
- ◆ L'HPV comporta anche sfide comunicative non indifferenti,^{6,7} legate a due tematiche difficili come le malattie sessualmente trasmissibili e i tumori. Alcuni studi evidenziano che, comunque utilizzato, il test HPV tende a indurre un preciso carico d'ansia, aggiuntivo rispetto a quello legato alla diagnosi di Pap-test anormale.⁸⁻¹¹ Questa consapevolezza ha spinto i ricercatori ad analizzare il fenomeno e far emergere indicazioni utili su come comunicare sull'HPV, in particolare cercando di individuare temi e domande chiave sull'HPV.¹²⁻¹⁶

Come è nato il Progetto 100 domande?

- ◆ L'Osservatorio Nazionale Screening¹ ha tra i suoi scopi quello di promuovere la qualità della comunicazione. Nel 2003 ha favorito la nascita del Gruppo di lavoro interscreening sulla comunicazione (GDLIS), che raccoglie operatori di GISCi¹⁷ GISMa¹⁸ e GISCoR¹⁹.
- ◆ Tra gli obiettivi del GDLIS c'è quello di sviluppare un'informazione di qualità sugli screening oncologici. I primi due progetti realizzati riguardano l'HPV e lo screening del carcinoma del colon retto.

Sono davvero 100 le 100 domande?

- ◆ No, ma continuano a crescere e potrebbero diventare molte di più.
- ◆ Inoltre, questo titolo ci piaceva molto. Usarlo è stato anche un modo per riconoscere il contributo dato allo screening da due documenti^{20,21} che sono stati una risorsa preziosa per molti operatori.

A chi sono destinate?

- ◆ Due documenti sono destinati sia alle utenti sia agli operatori: uno contiene le informazioni brevi sull'HPV²² un altro delle informazioni più estese²³.
- ◆ Il terzo documento contiene informazioni specifiche per gli operatori²⁴.

Quale è l'obiettivo delle 100 domande?

- ◆ Fornire alle utenti e agli operatori dei programmi di screening citologico, dei consultori e degli ambulatori vaccinali un'informazione di qualità sull'HPV.

Che cosa vuol dire una informazione di qualità?

- ◆ Una informazione di qualità²⁵ deve essere chiara, accessibile, aggiornata, basata sull'evidenza, trasparente sui propri limiti e capace di indicare ulteriori fonti di informazione. Deve inoltre identificare chiaramente i propri destinatari e obiettivi, e fornire informazioni coerenti con questi dal punto di vista grafico, dei contenuti e del linguaggio.
- ◆ Idealmente, dovrebbe essere sviluppata assieme ai destinatari, o comunque aver messo in atto un meccanismo di verifica con questi.
- ◆ Sottolineiamo però che l'informazione scritta non è mai sostitutiva di una buona comunicazione interpersonale, ma complementare ad essa.

Come sono state sviluppate Alcune informazioni sull'esame per il papilloma virus, le informazioni brevi sull'HPV?

- ◆ Il documento *Alcune informazioni sull'esame per il papilloma virus*²⁴ utilizza i risultati della revisione dei materiali informativi utilizzati nel triage per l'HPV dello screening citologico di Firenze.²⁶
- ◆ L'indagine è stata condotta mediante gruppi focus con utenti, una tecnica di ricerca qualitativa²⁷ che esamina nel corso di una discussione guidata da un moderatore il maggior numero di aspetti, positivi e negativi, associati a un argomento di cui tutti i partecipanti hanno esperienza specifica.
- ◆ Tra febbraio e giugno 2006 sono stati effettuati sei gruppi focus della durata di circa 1 ora e mezzo ciascuno.

Quali sono stati i risultati di questa prima fase del lavoro?

- ◆ L'indagine ha confermato la difficoltà di comunicare sull'HPV. I materiali testati sono risultati scarsamente comprensibili e capaci di provocare ansia e disagio. L'incomprensibilità è risultata collegata al lessico utilizzato, alla lunghezza del testo, al numero dei temi trattati, alla loro sequenza logica e alla frammentazione con cui le informazioni erano fornite nel corso del triage. Il disagio era acuito dal fatto che l'invito a eseguire il test non forniva informazioni sul virus né consentiva di ottenerle tramite un front office telefonico.
- ◆ L'ansia osservata nelle utenti era provocata dalla difficoltà di capire i punti chiave dell'informazione fornita e di contestualizzare il reale rischio di tumore e le modalità del contagio. Tali risultati sono in linea con quanto sottolineato successivamente da uno studio analogo.⁶

Il nuovo materiale è risultato comprensibile?

- ◆ Dall'indagine è emerso che le informazioni brevi sull'HPV diventano comprensibili

solo quando sono sintetiche e concentrate sugli aspetti essenziali della sequenza infezione-cancro.²⁶

- ◆ E' anche importante che le informazioni siano fornite assieme all'invito a eseguire il test HPV e che specifichino come se ne possano ottenere altre di più approfondite.

Come sono state sviluppate le informazioni più estese per le utenti e quelle per gli operatori?

- ◆ La prima fase del lavoro aveva identificato una serie di domande sull'HPV aggiuntive rispetto a quelle contenute nel materiale di base. Le utenti avevano considerato queste domande rilevanti ma ritenevano che le risposte dovessero essere fornite a voce dagli operatori oppure che fossero disponibili in rete.
- ◆ Nell'autunno del 2006 si è riunito un gruppo di operatori con esperienza diretta del contatto con le utenti degli screening. Il gruppo ha completato la lista delle domande supplementari e ha formulato la prima bozza delle risposte.
- ◆ Queste risposte sono state testate in due ulteriori gruppi focus che si sono tenuti a Rimini alla fine del 2006.
- ◆ Il gruppo ha anche sottolineato la necessità di formulare un documento informativo specifico per gli operatori, complementare ma più approfondito rispetto ai due documenti per le utenti.
- ◆ Nel 2007 sono stati completati il documento esteso per utenti²³ e quello per operatori²⁴. Tutti i materiali sono stati rivisti dagli altri membri del gruppo, a cui è stato richiesto un particolare rigore nella verifica della correttezza dei contenuti.

Da chi è formato il gruppo di lavoro delle 100 domande HPV?

- ◆ E' formato da operatori con diversi profili professionali: infermieri, ostetriche, biologi, ginecologi, patologi, oncologi, epidemiologi, medici di sanità pubblica, la maggior parte membri del GISCi.¹⁷
- ◆ Gli operatori sono coinvolti nello screening con varie modalità: dal contatto diretto con le utenti nei front office telefonici e negli ambulatori di 1° e di 2° livello alla gestione dei programmi di screening e alla partecipazione a studi sull'HPV.

Che tipo di donne hanno partecipato ai gruppi focus?

- ◆ In totale 62 donne hanno partecipato a otto gruppi focus. L'età media era di 46 anni (25 la più giovane e 73 la più anziana). Il 41% era inferiore ai 45 anni.
- ◆ Il 3% aveva completato le elementari, il 21% le medie inferiori, il 56% le medie superiori. Il 20% era laureato.
- ◆ Il 71% aveva un'occupazione, il 25% erano casalinghe, il 2% pensionate, il 2% studentesse.

Come è proseguito il lavoro delle 100 domande HPV?

- ◆ Dal 2007 abbiamo aggiornato le 100 domande 7 volte. Inoltre, nel 2008 e nel 2009 abbiamo ritestato le informazioni brevi in altri tre gruppi focus con utenti.

Che difficoltà ha presentato questo lavoro?

- ◆ Abbiamo cercato di coniugare la correttezza dei contenuti con la loro rilevanza per i destinatari (utenti e operatori) e la loro comprensibilità da parte di questi.

- ◆ E' un approccio che ci ha posto continuamente il problema di scegliere: scelte lessicali, scelte tematiche (quali argomenti mantenere e quali togliere e in quali documenti), scelte riguardanti la struttura logico-organizzativa dei testi. E ovviamente abbiamo anche dovuto saper spiegare e condividere queste scelte con tutti i membri del gruppo e con i revisori esterni.
- ◆ Non è stato facile, in quanto noi operatori della sanità tendiamo a privilegiare la correttezza di quanto affermiamo rispetto alla sua comprensibilità da parte dei destinatari. La comprensibilità, in genere, tendiamo a darla per scontata, un non problema, "l'altra faccia della luna".^{28,29}

Desideriamo ringraziare:

- ◆ gli utenti che hanno partecipato ai gruppi focus;
- ◆ i membri del GISCi che hanno inviato le loro osservazioni;
- ◆ Marco Zappa e Marco Petrella per il supporto fornito;
- ◆ la Prof.ssa Maria Emanuela Piemontese per la revisione linguistica dei testi della prima edizione del 2007.

Ci farà piacere ricevere osservazioni e suggerimenti. Vi preghiamo di indirizzarli a: segreteria@gisci.it specificando in oggetto: "100 domande HPV".

Le 100 domande sono state prodotte nel luglio 2007. Ultimo aggiornamento: maggio 2015.

BIBLIOGRAFIA

1. Osservatorio Nazionale Screening. www.osservatorionazionalescreening.it
2. GISCi, Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma. Utilizzo del test HPV-HR nel triage delle ASC-US, del L-SIL in donne con più di 35 anni, nel follow-up delle donne con citologia ASC-US+ dopo un approfondimento di secondo livello negativo per CIN2+ e nel follow-up dopo un trattamento delle lesioni CIN2-3. 2012 www.gisci.it
3. Ministero della salute. Direzione generale della prevenzione. Screening oncologici. Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della cervice uterina, del cancro della mammella, del cancro del colon retto. Gruppi di lavoro nominati dal Decreto del Ministro della salute del 18 ottobre 2005, in applicazione della Legge 138 del 2004 (art. 2 bis) Roma, 2006. www.osservatorionazionalescreening.it
4. Sito di Epicentro. www.epicentro.iss.it/focus/hpv/aggiornamenti.asp
5. ECCA, European Cervical Cancer Association. www.ecca.info/it
6. Goldsmith MR, Bankhead CR, Kehoe ST et al. Information and cervical screening: a qualitative study of women's awareness, understanding and information needs about HPV. *J Med Screen* 2007;14:29-33.
7. Klug SJ, Hukelmann M, Blettner M. Knowledge about infection with human papillomavirus: a systematic review. *Prev Med* 2008;46(2):87-98.
8. Maissi E et al. Psychological impact of human papilloma virus testing in women with borderline or mildly dyskaryotic cervical smear test results: cross sectional questionnaire study. *BMJ* 2004;328:1293.

9. Anhang R et al. HPV communication: review of existing research and recommendations for patient education. *CA Cancer J Clin* 2004;54(5):248-59.
10. Pirotta M, Ung L, Stein A et al. The psychosocial burden of human papillomavirus related disease and screening interventions. *Sex Transm Infect* 2009;85(7):508-13.
11. Waller J, Marlow LA, Wardle J. Anticipated shame and worry following an abnormal Pap test result: the impact of information about HPV. *Prev Med* 2009;48(5):415-19.
12. Marlow LA, Wardle J, Grant N, Waller J. Human papillomavirus (HPV) information needs: a theoretical framework. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2009;35(1):29-33.
13. Pitts MK, Heywood W, Ryall R et al. Knowledge and awareness of human papillomavirus (HPV): attitudes towards HPV vaccination among a representative sample of women in Victoria, Australia. *Sex Health* 2010;7(3):299-303
14. Morales-Campos DY, Markham CM, Peskin MF, Fernandez ME. Hispanic Mothers' and High School Girls Perceptions of Cervical Cancer, Human Papilloma Virus, and the Human Papilloma Virus Vaccine. *J Adolesc Health* 2013;52(5 Suppl):S69-75.
15. Marlow LA, Waller J, Wardle J. The impact of human papillomavirus information on perceived risk of cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(2):373-76.
16. Sharpe PA, Brandt HM, McCree DH et al. Development of Culturally Tailored Educational Brochures on HPV and Pap Tests for American Indian Women. *J Transcult Nurs* 2013;24(3):282-90.
17. GISCI - Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma. www.gisci.it
18. GISMa - Gruppo Italiano Screening Mammografico. www.gisma.it
19. GISCoR - Gruppo Italiano Screening Coloretale. www.giscor.it
20. "Come rispondere alle 100 domande più frequenti negli screening dei tumori del collo dell'utero. Vademecum per gli operatori di front-office" – Dossier 35. Regione Emilia-Romagna, CDS Aziende 13. USL Città di Bologna e Ravenna. Ravenna, 1998.
http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss035/link/doss35.pdf
21. "Come rispondere alle 100 domande più frequenti negli screening dei tumori della mammella. Vademecum per gli operatori di front-office" – Dossier 36. Regione Emilia-Romagna. CDS Aziende USL Città di Bologna e Ravenna. Ravenna, 1998.
<http://asr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier/doss036>
22. Alcune informazioni sull'esame per il papilloma virus. Osservatorio Nazionale Screening. www.osservatorionazionalecreening.it
23. Altre informazioni sul papilloma virus (HPV) Osservatorio Nazionale Screening. www.osservatorionazionalecreening.it
24. Papilloma virus umano (HPV): informazioni per gli operatori. Osservatorio Nazionale Screening. www.osservatorionazionalecreening.it
25. Qualità dei materiali informativi. In: *Comunicazione. Bibliografia ragionata*. Osservatorio Nazionale Screening. www.osservatorionazionalecreening.it
26. Cogo C, Iossa A. Triage di ASCUS con HPV: revisione del materiale informativo mediante gruppi focus con utenti. In: *CSPO Istituto Scientifico Prevenzione Oncologica. I programmi di screening della regione Toscana. Settimo rapporto annuale*. Pag 107-21. Firenze, dicembre 2006. www.ispo.toscana.it/public/user_files/crr/7rapporto.pdf
27. Ricerca qualitativa. In: *Comunicazione. Bibliografia ragionata*. Osservatorio Nazionale Screening. www.osservatorionazionalecreening.it

28. Piemontese ME. Capire e farsi capire. Teorie e tecniche della scrittura controllata. Tecnodid, 1996.
29. De Mauro T. Guida all'uso delle parole. Parlare e scrivere semplice e preciso per capire e farsi capire. Editori Riuniti, 2003 (12° ed., 223 p.).



Alcune informazioni sul virus HPV: informazioni brevi per le utenti

Queste informazioni sono rivolte in particolar modo alle donne invitate a fare un test per la ricerca del virus HPV (test HPV) nell'ambito dei programmi di screening per la prevenzione del tumore del collo dell'utero.

1. Che cos'è il virus HPV?

- ◆ L'HPV (papilloma virus umano) è un virus che provoca un'infezione molto frequente, che la maggior parte delle donne prende almeno una volta nella vita.

2. Che cosa fa questa infezione?

- ◆ In genere non causa alcuna alterazione e si risolve da sola.
- ◆ In una minoranza di casi provoca delle lesioni a livello del collo dell'utero. La maggior parte delle lesioni guarisce spontaneamente ma alcune, se non curate, progrediscono lentamente verso forme tumorali.
- ◆ Ci vogliono però molti anni perché le lesioni si trasformino, e solo pochissime delle donne con infezione da papilloma virus sviluppano un tumore del collo dell'utero.

3. Quanto tempo dura l'infezione?

- ◆ La grande maggioranza delle infezioni scompare spontaneamente, circa il 50% nel corso di un anno e circa l'80% in due anni.
- ◆ Quando l'infezione scompare anche il rischio scompare.

4. Come si prende?

- ◆ Si prende per via sessuale, anche se non necessariamente in seguito ad un rapporto sessuale completo.
- ◆ In alcuni casi l'infezione può essere trasmessa da una persona all'altra molti anni dopo che una delle due persone l'ha presa.
- ◆ Il fatto di avere l'infezione può quindi non avere nulla a che fare con l'attuale compagno.

5. Come si cura?

- ◆ Non ci sono ancora medicine per curare questa infezione. In particolare, si è visto che non servono gli antibiotici, gli ovuli o le lavande vaginali.
- ◆ La cosa più importante però è identificare in tempo le alterazioni provocate dal virus, che sono quelle che cerchiamo con il Pap-test.
- ◆ Quindi partecipare allo screening è la cosa più efficace che una donna possa fare per proteggersi.

6. Si può prevenire?

- ◆ E' molto difficile prevenirla: infatti è un'infezione molto comune, soprattutto fra le persone giovani, e il preservativo non garantisce una prevenzione del 100%.
- ◆ Da alcuni anni c'è un vaccino contro alcuni tipi di virus responsabili di circa il 70% dei tumori del collo dell'utero.



7. Che cos'è il test HPV e come si fa?

- ◆ E' un esame che si effettua in maniera simile al Pap-test. Il materiale prelevato però non è letto al microscopio, come nel Pap-test, ma sottoposto a un esame di laboratorio per la ricerca del virus.

8. Perché si fa il test HPV?

Il test HPV si può fare per diversi motivi:

- ◆ per selezionare, tra le donne che hanno alcune alterazioni cellulari nel Pap-test (chiamate ASC-US o L-SIL), quelle che devono fare una colposcopia (vedi 9). In questo caso il test HPV è un esame di completamento;
- ◆ per seguire nel tempo le donne che hanno un test HPV o un Pap-test positivi e una colposcopia negativa o che ha evidenziato lesioni di scarsa rilevanza;
- ◆ per seguire nel tempo le donne che hanno avuto un trattamento per lesioni pretumorali del collo dell'utero;
- ◆ infine, il test HPV si può fare come test di screening, al posto del Pap-test. In questo caso se il test HPV è positivo il Pap-test diventa un esame di completamento, che viene chiamato test di *triage*.

9. Che cosa è la colposcopia?

- ◆ La colposcopia è un controllo simile alla visita ginecologica: il ginecologo usa uno strumento chiamato colposcopio, che serve a illuminare il collo dell'utero e a vederlo ingrandito.
- ◆ Se il ginecologo vede delle alterazioni, fa una biopsia, cioè un piccolo prelievo di tessuto dal collo dell'utero.
- ◆ In genere la colposcopia non è dolorosa. Se le facessero una biopsia, potrebbe sentire un modesto fastidio, come una puntura o un lieve dolore.
- ◆ Talvolta dopo la colposcopia si può avere una piccola perdita di sangue che generalmente cessa da sola in poco tempo.

10. Che cosa succederà dopo aver fatto la colposcopia?

- ◆ Se il suo collo dell'utero risulterà normale o presenterà solo lesioni di scarsa rilevanza non avrà bisogno di cure particolari e il ginecologo le indicherà quali controlli fare successivamente (vedi 8).
- ◆ Se invece il ginecologo troverà delle piccole lesioni, lei potrà curare gratuitamente tutte le lesioni al di sopra di un certo livello di gravità presso un centro specializzato di riferimento del programma di screening.

11. Come posso avere altre informazioni sul virus HPV?

- ◆ Guardi le *Altre informazioni sul virus HPV: informazioni approfondite per le utenti* agli indirizzi: www.osservatorionazionale screening.it oppure www.gisci.it.

Altre informazioni sul virus HPV: informazioni approfondite per le utenti

Questo è un documento di approfondimento sull'HPV. Prima di leggerlo consultate il documento *Alcune informazioni sul virus HPV* (a pagina 7).

1. CHE COSA E' E CHE COSA FA IL VIRUS HPV

1.1 Che cosa è il virus HPV?

- ◆ L'HPV (papilloma virus umano) è un virus che provoca un'infezione molto frequente, che la maggior parte delle donne prende almeno una volta nella vita.

1.2 Che cosa fa questa infezione?

- ◆ Nella maggior parte dei casi si risolve da sola.
- ◆ In alcuni casi l'infezione provoca delle lievi modificazioni alle cellule del collo dell'utero.
- ◆ Queste modificazioni si trovano con il Pap-test, e vengono generalmente descritte utilizzando delle sigle (per esempio ASC-US o L-SIL) che fanno parte di una classificazione internazionale. Se vuole avere ulteriori informazioni sulla classificazione e sulle sigle può leggere la scheda informativa *Le sigle dello screening* all'indirizzo www.gisci.it/comunicazione.

1.3 Quanto tempo durano le modificazioni cellulari?

- ◆ Le modificazioni cellulari in genere si risolvono da sole nel giro di qualche mese.
- ◆ E' importante però controllarle nel tempo (vedi 2.2) perché in pochi casi possono diventare lesioni del collo dell'utero, chiamate CIN. Per avere maggiori informazioni sulla CIN può leggere la scheda informativa *Le sigle dello screening* all'indirizzo www.gisci.it/comunicazione.

1.4 Che cosa succede se le lesioni provocate dall'HPV non vengono trattate?

- ◆ La maggior parte delle lesioni guarisce spontaneamente, ma alcune, se non curate, possono progredire e diventare tumori. Questo però è un evento molto raro e richiede generalmente molti anni.
- ◆ Ancora gli studi non ci permettono di capire quali lesioni guariranno e quali no. Forse però presto potremo capirlo, perché ci sono molti studi in corso.
- ◆ Per ora è importante tenere sotto controllo tutte le lesioni e trattare solo quelle al di sopra di una certa gravità. Infatti le complicanze, dopo i piccoli interventi utilizzati per trattare queste lesioni, sono rare ma esistono. Quindi è giusto riservare i trattamenti a quelle lesioni che rischiano di progredire, cioè, in genere, a quelle che vengono chiamate CIN2 e CIN3 (vedi 4.2).
- ◆ Nella maggior parte dei casi le lesioni più piccole, che sono chiamate CIN1, vengono controllate nel tempo con il test HPV o con la colposcopia (vedi 2.9).

1.5 L'HPV causa il tumore del collo dell'utero?

- ◆ Sì, ma solo pochissime delle donne con infezione da HPV sviluppano un tumore del collo dell'utero (vedi 1.9).
- ◆ Inoltre ci vogliono molti anni perché le lesioni provocate dal virus si trasformino in tumore.



1.6 Le modificazioni cellulari sono sempre provocate dal virus HPV o possono essere dovute ad altri motivi?

- ◆ Oltre che al virus HPV alcune modificazioni cellulari possono essere dovute a un processo infiammatorio o a un particolare stato ormonale, per esempio la menopausa.

1.7 Le lesioni sono sempre provocate dal virus HPV o possono essere dovute ad altri motivi?

- ◆ Generalmente le lesioni sono provocate dal virus HPV.
- ◆ Però non sappiamo ancora, perché solo pochissime delle donne che hanno il virus sviluppano una lesione. Sicuramente il sistema immunitario, il fumo e altri fattori, hanno un ruolo importante.

1.8 L'infezione da virus HPV è più frequente adesso o c'è sempre stata?

- ◆ L'infezione c'era anche prima, ma solo da pochi anni è stato scoperto che il virus HPV può causare il tumore del collo dell'utero e sono stati sviluppati test utili per la sua diagnosi.

1.9 Il virus HPV che causa il tumore del collo dell'utero è lo stesso che fa venire i condilomi genitali?

- ◆ Sono virus della stessa famiglia, ma i virus HPV che causano le verruche e i condilomi non provocano il tumore del collo dell'utero (*vedi 6.2*).
- ◆ Per questo motivo i virus HPV che causano il tumore del collo dell'utero sono chiamati virus ad alto rischio oncogeno, e quelli che causano i condilomi genitali sono chiamati virus a basso rischio oncogeno.
- ◆ Il test HPV che si fa nello screening serve a identificare solo i virus HPV ad alto rischio oncogeno (*vedi Sezione 2*).



2. IL TEST HPV E IL PAP-TEST

2.1 Come si fa il test per il papilloma virus (HPV)?

- ◆ E' un esame simile al Pap-test. Il materiale prelevato però non è letto al microscopio, come nel Pap-test, ma sottoposto a un esame di laboratorio per la ricerca del virus.
- ◆ Il test HPV che si fa nello screening per la prevenzione del tumore del collo dell'utero serve a identificare solo i virus HPV ad alto rischio oncogeno (*vedi 1.9*).

2.2 Perché si fa il test HPV?

- ◆ Il test HPV si può fare per diversi motivi:
 - per selezionare, tra le donne che hanno alcune modificazioni cellulari nel Pap-test (ASC-US o L-SIL), quelle che devono fare una colposcopia (*vedi 2.9*). In questo caso il test HPV è un esame di completamento;
 - per seguire nel tempo le donne che hanno un test HPV o un Pap-test positivi e una colposcopia negativa o che ha evidenziato lesioni di scarsa rilevanza (*vedi 1.4*);
 - per seguire nel tempo le donne che hanno avuto un trattamento per lesioni pretumorali del collo dell'utero (*vedi 4.2*);
 - infine, il test HPV si può fare come test di screening, al posto del Pap-test. In questo caso, se il test HPV è positivo il Pap-test diventa un esame di completamento che viene chiamato test di *triage* (*vedi 2.8*).

2.3 Tutto quello che abbiamo cercato con il Pap-test non c'entra niente con questo nuovo virus?

- ◆ No, c'entra moltissimo, perché con il Pap-test possiamo vedere al microscopio proprio le modificazioni cellulari provocate dal virus HPV.
- ◆ Il Pap-test rimane un esame molto utile, che è servito a diminuire tantissimo la mortalità per il tumore del collo dell'utero, e che è ancora usato come test di screening in molti programmi italiani.

2.4 Perché si può fare lo screening con il test HPV al posto del Pap-test?

- ◆ Lo screening con il test HPV al posto del Pap-test si può fare perché molti studi hanno dimostrato che il test HPV trova più lesioni del collo dell'utero di quelle che trova il Pap-test ed è quindi più protettivo.
- ◆ Inoltre, il test HPV trova queste lesioni più precocemente, e quindi deve essere ripetuto ogni cinque anni invece che ogni tre anni come il Pap-test.

2.5 Perché lo screening con HPV è raccomandato dopo i 30-35 anni?

- ◆ Lo screening con HPV è raccomandato dopo i 30-35 anni perché nelle donne più giovani le infezioni da HPV sono molto frequenti, ma nella maggior parte dei casi regrediscono spontaneamente.
- ◆ Lo screening con HPV nelle donne sotto i 30-35 anni porta a trovare, e quindi a trattare, delle lesioni che sarebbero regredite spontaneamente.
- ◆ Sotto i 30-35 anni è raccomandato lo screening con il Pap-test.



2.6 Come si fa lo screening con HPV?

- ◆ Se sarà invitata a fare lo screening con il test HPV, farà un prelievo sia per il test HPV sia per il Pap-test. Il Pap-test però sarà letto solo se il test HPV sarà positivo. Nello screening con HPV, infatti, il Pap-test è un esame di completamento che viene fatto in caso di test HPV positivo.

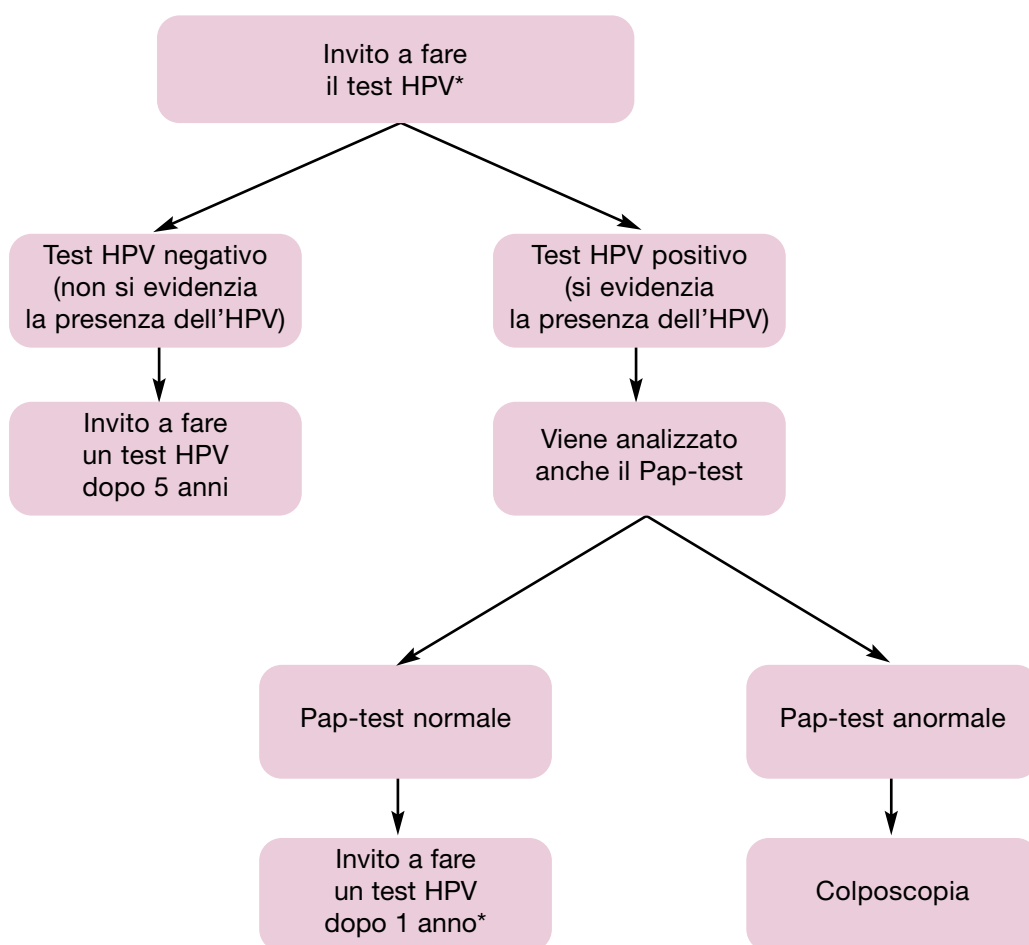
2.7 Nello screening con HPV che cosa succede se il test HPV è negativo?

- ◆ Se il suo test HPV sarà negativo, lei sarà invitata di nuovo a fare lo screening dopo 5 anni.
- ◆ In questi cinque anni non sarà necessario fare un Pap-test: infatti il test HPV è il nuovo test di screening che sostituisce il Pap-test.

2.8 Nello screening con HPV che cosa succede se il test HPV è positivo?

- ◆ Se il suo test HPV sarà positivo sarà esaminato anche il suo Pap-test:

Figura 1. Percorsi nello screening con test HPV.



*viene effettuato un prelievo sia per il test HPV sia per il Pap-test. Il Pap-test sarà letto solo se il test HPV sarà positivo

- se nel suo Pap-test saranno trovate delle modificazioni, lei sarà invitata a fare una colposcopia (*vedi figura 1 e paragrafo 2.9*);
- se invece il suo Pap-test sarà normale (significa che il virus non ha causato modificazioni), sarà invitata a fare un test HPV dopo 1 anno per capire se c'è ancora l'infezione. Sappiamo infatti che una buona parte delle infezioni scompare spontaneamente entro 1 anno.
- se dopo 1 anno il test HPV di controllo sarà ancora positivo sarà invitata a fare una colposcopia, anche se il suo Pap-test risulterà normale.

2.9 Che cosa è la colposcopia?

- ◆ La colposcopia è un controllo simile alla visita ginecologica: il ginecologo usa uno strumento chiamato colposcopio, che serve a illuminare il collo dell'utero e a vederlo ingrandito.
- ◆ Se il ginecologo vede delle modificazioni, fa una biopsia, cioè un piccolo prelievo di tessuto dal collo dell'utero.
- ◆ In genere la colposcopia non è dolorosa. Se le facessero una biopsia, potrebbe sentire un modesto fastidio, come una puntura o un lieve dolore.

2.10 Che cosa succede se la biopsia è positiva?

- ◆ Se dalla biopsia risulterà che lei ha delle lesioni al collo dell'utero, lei potrà curare gratuitamente presso un centro specializzato tutte quelle al di sopra di un certo livello di gravità (*vedi 4.2*). Per le lesioni meno gravi basterà fare i controlli che le verranno indicati presso un centro di riferimento del programma di screening.

2.11 Perché nello screening con HPV non viene sempre letto anche il Pap-test?

- ◆ Perché gli studi hanno dimostrato che se si leggesse sempre anche il Pap-test si manderebbero a fare la colposcopia molte donne che non hanno nessuna lesione.

2.12 Perché il mio programma di screening non mi ha invitato a fare il test HPV al posto del Pap-test?

- ◆ Ci sono due motivi per cui lei potrebbe non essere stata ancora invitata a fare lo screening con il test HPV:
 - perché il programma di screening della sua Azienda non è passato al test HPV come test di screening;
 - perché lei ha meno di 30-35 anni, cioè non rientra ancora nella fascia d'età giusta per fare lo screening con il test HPV (e quindi è stata invitata a fare lo screening con il Pap-test, *vedi 2.5*).

Infatti, in Italia fino al 2012 il Pap-test era l'unico test di screening, e il test HPV poteva essere adottato solo in alcuni "progetti pilota". Grazie ai risultati di grandi studi condotti in Europa e in Italia, le indicazioni sono cambiate: dal 2013, infatti, per le donne con più di 30-35 anni anche il test HPV può essere utilizzato come test di screening. Attualmente le strategie di screening possibili in Italia sono due: test HPV ogni 5 anni o Pap-test ogni tre anni.

2.13 Striscio o Pap-test sono la stessa cosa?

- ◆ Sì, spesso i due termini vengono usati per dire la stessa cosa.



- ◆ A volte però per striscio si intende solo l'esame che si fa per vedere se c'è un'infezione vaginale.

2.14 Posso fare il Pap-test se ho il sospetto di avere una vaginite?

- ◆ Se ha il sospetto di avere una vaginite (cioè sente un bruciore intenso e/o molto prurito e/o molte perdite) è sconsigliabile eseguire il Pap-test perché è più difficile riuscire a interpretarlo correttamente.
- ◆ E' preferibile rivolgersi prima al medico di fiducia che prescriverà l'eventuale terapia.

2.15 Che cosa si vede facendo il Pap-test?

- ◆ Si possono vedere eventuali modificazioni cellulari.

2.16 Con il Pap-test si vede il virus HPV?

- ◆ No, il virus HPV non si vede con il Pap-test. Però il Pap-test può mostrare le modificazioni cellulari dovute alla presenza del virus.

2.17 Ci sono esami del sangue specifici per il virus HPV?

- ◆ No, nella pratica corrente non ci sono esami del sangue specifici per il virus HPV.



3. COME SI TRASMETTE L'INFEZIONE?

3.1 Come si prende l'infezione?

- ◆ L'infezione si prende per via sessuale, anche se non necessariamente in seguito a un rapporto sessuale completo. Infatti, l'infezione da HPV è molto frequente e viene facilmente trasmessa tra uomini e donne e fra partners dello stesso sesso, anche in assenza di penetrazione.
- ◆ Non si possono escludere vie indirette di infezione, dato che il virus è stato trovato anche nella bocca e sotto le unghie.

3.2 All'infezione sono esposte solo le donne?

- ◆ No, la possono avere sia gli uomini sia le donne.
- ◆ Però il virus HPV più raramente provoca manifestazioni nell'uomo.

3.3 Il mio compagno deve fare qualche controllo?

- ◆ No, non esiste allo stato attuale una indicazione a fare il test HPV nell'uomo, perché è molto complicato fare il prelievo, ma soprattutto perché non è utile (vedi 3.8).

3.4 Come prende l'infezione un uomo?

- ◆ Generalmente per via sessuale, come la donna.

3.5 Ma io quando ho preso il virus HPV?

- ◆ Non si può conoscere il momento esatto del contagio, che può risalire a molti anni prima. Si può infatti rimanere portatori del virus HPV per molti anni senza avere sintomi: una persona, cioè, non si accorge di avere l'infezione.
- ◆ La maggior parte delle infezioni scompare spontaneamente, circa il 50% nel corso di un anno e circa l'80% in due anni.
- ◆ Una persona rimane portatrice finché l'infezione non va via.

3.6 Esistono portatori sani che trasmettono l'infezione ma non manifestano mai la malattia?

- ◆ Questo è proprio il caso più frequente. In genere infatti sia l'uomo sia la donna non hanno manifestazioni evidenti dell'infezione, ma sono in grado di trasmetterla.

3.7 Se ho avuto un solo compagno da chi ho preso l'infezione?

- ◆ Molto probabilmente lei ha preso l'infezione dal suo compagno. Ma lui può avere contratto il virus molti anni prima di conoscerla. In qualche caso infatti sia gli uomini sia le donne possono rimanere portatori del virus per molti anni.

3.8 Devo dire al mio compagno che ho questa infezione, e lui deve fare qualche controllo?

- ◆ Decida lei se parlarne con il suo compagno, non è così indispensabile: il virus HPV molto raramente provoca manifestazioni nell'uomo. Il controllo del suo compagno infatti non aggiunge informazioni utili né per lei né per lui, perché un test HPV negativo non significa



che l'infezione non ci sia stata. L'infezione, infatti, potrebbe essere avvenuta nel passato ed essere già regredita. Inoltre, il prelievo per il test HPV nei maschi è complesso, in quanto deve essere effettuato con più modalità. Quindi, non sembra utile far sottoporre il compagno al test per l'HPV.

3.9 Come mai nel caso del papilloma virus il preservativo è meno efficace che in altre infezioni?

- ◆ Probabilmente perché il virus HPV si trova anche sulla pelle non protetta dal preservativo, nella bocca e sotto le unghie.

3.10 E' necessario che cambi le mie abitudini sessuali?

- ◆ Il fatto di avere un'infezione da HPV non deve portare a un cambiamento delle abitudini sessuali. L'infezione è infatti molto comune, la trasmissione al proprio compagno o compagna può sfuggire a qualsiasi misura che potremmo mettere in atto e, infine, non provoca alcuna conseguenza nella maggioranza dei casi.

3.11 E' necessario che modifichi il mio stile di vita?

- ◆ Se fuma deve sapere che il fumo di tabacco è un importante fattore di rischio per le lesioni pretumorali e per il tumore del collo dell'utero, quindi è fondamentale smettere di fumare.

3.12 Le donne che hanno rapporti sessuali con altre donne e le donne bisessuali possono prendere l'infezione da HPV?

- ◆ Sì, alcuni studi fatti con donne che avevano rapporti sessuali con altre donne e con donne bisessuali hanno trovato che tra il 3% e il 30% di loro aveva un test HPV positivo.
- ◆ Quindi l'infezione da HPV si può prendere anche attraverso rapporti sessuali tra donne, anche se il rischio di prenderla attraverso rapporti sessuali con uomini è probabilmente maggiore.

3.13 Come mai anche le donne che non hanno rapporti sessuali con uomini possono avere l'infezione da HPV?

- ◆ Si pensa che sia dovuto al fatto che l'infezione si può trasmettere non solo con lo sperma, ma anche attraverso un contatto con la pelle e le mucose dei genitali e della bocca (vedi 3.9).
- ◆ Inoltre, si è visto che molte donne che hanno rapporti sessuali con altre donne, o le loro compagne, in passato hanno avuto rapporti sessuali con uomini.

3.14 Le donne che hanno rapporti sessuali con altre donne devono fare lo screening?

- ◆ Sì, è importante che le donne che hanno rapporti sessuali con altre donne facciano lo screening.
- ◆ Anche tra di loro, infatti, sono stati osservati casi di lesioni o di tumori del collo dell'utero.

3.15 Come posso avere altre informazioni su questo argomento?

- ◆ Può guardare nel sito dello screening inglese:



- un opuscolo informativo per le donne lesbiche e bisessuali: NHS Cervical Screening Programme. *Cervical screening for lesbian and bisexual women*.
www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/lesbian-bisexual-leaflet-sep09.pdf
(ultimo accesso 26 aprile 2015).
- uno studio della letteratura su questo argomento: Fish, J (2009). *Cervical screening in lesbian and bisexual women: a review of the worldwide literature using systematic methods*. De Montfort University, Leicester.
www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/lesbian-bi-literature-review.html
(ultimo accesso 26 aprile 2015).
- un articolo nel rapporto annuale dello screening inglese: *Dispelling the myths: cervical screening and lesbians*.
www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/cervical-annual-review-2009.pdf

3.16 Dopo la menopausa si può prendere ancora l'infezione da HPV?

- ◆ Sì, anche se l'infezione è molto più rara dopo la menopausa, sia perché le occasioni di contagio sono meno frequenti, sia perché la conformazione del collo dell'utero cambia rendendolo meno esposto alle infezioni.

3.17 Se ho il virus HPV in caso di gravidanza ci sono rischi per il bambino?

- ◆ No, finora non è stato dimostrato alcun rischio per il bambino.
- ◆ Se durante la gravidanza le trovassero delle lesioni del collo dell'utero, potrà tenerle controllate, e rimandare la terapia dopo il parto (vedi 4.2).
- ◆ Per quanto riguarda i condilomi genitali, che sono causati da un tipo di HPV diverso da quello che causa il tumore del collo dell'utero, guardi la sezione 6.

3.18 Se ho il virus HPV posso allattare il mio bambino?

- ◆ Sì, se ha il virus HPV può allattare lo stesso il suo bambino.

3.19 Se ho il virus HPV posso donare il sangue?

- ◆ Sì, perché il virus non si trova nel sangue.

3.20 Mi hanno tolto l'utero: devo fare il test HPV?

- ◆ No, perché i tumori della vagina, che possono essere provocati dal virus, sono molto rari.



4. COME SI CURA L'INFEZIONE DA HPV?

4.1 Come si cura il virus HPV?

- ◆ Non ci sono ancora medicine per curare l'infezione da HPV. Possiamo però trattare, se necessario, le lesioni provocate dal virus HPV (*vedi 1.4*).

4.2 Come si trattano le lesioni?

- ◆ Generalmente le lesioni sono trattate con piccoli interventi chirurgici, fatti in ambulatorio e con un'anestesia locale. Attualmente l'indicazione è quella di trattare solo le lesioni preinvasive CIN2 e CIN3 (*vedi 1.4*).
- ◆ Esistono vari tipi di trattamento: alcuni prevedono la distruzione dell'area alterata e sono poco utilizzati, altri permettono di asportare la lesione insieme a una piccola zona di tessuto sano circostante. In genere si preferisce questo secondo tipo di trattamento perché consente un esame del tessuto al microscopio. Questo intervento si chiama conizzazione e può essere effettuato con due tecniche:
 - la resezione con ansa, che è un filo metallico sottile che taglia e coagula contemporaneamente; questa tecnica è detta anche escissione con radiofrequenza o LEEP (sigla che deriva da termini inglesi);
 - il laser, che è uno strumento che sfrutta la capacità di un raggio di tagliare e coagulare contemporaneamente.

In alcune situazioni le due tecniche possono essere usate insieme.

- ◆ L'obiettivo della terapia è eliminare le cellule contenute nell'area interessata dalla CIN distruggendo meno tessuto sano possibile.

4.3 Dopo il trattamento la vita sessuale sarà come prima? La donna potrà ancora rimanere incinta? In caso di gravidanza ci saranno problemi?

- ◆ Il trattamento non ha conseguenze sulla futura vita sessuale e, nella maggioranza dei casi, neanche per le gravidanze successive.
- ◆ In particolare, le tecniche chirurgiche usate attualmente (chiamate tecniche di escissione con ansa diatermica-LEEP) sono meno invasive e non sembrano aumentare significativamente i rischi in una gravidanza successiva, a meno che non sia stato necessario ripetere più volte i trattamenti o non sia stata effettuata un'asportazione di una parte del collo dell'utero a forma di cono ("conizzazione") particolarmente estesa.
- ◆ Infatti, da molti studi emerge che è la quantità di tessuto rimossa dalla cervice che influenza il rischio di parto prima del termine e, di conseguenza, di partorire bambini di basso peso alla nascita. Tali condizioni possono però essere trattate con adeguata assistenza ostetrica durante la gravidanza e assistenza neonatologica alla nascita. E' necessario pertanto comunicare sempre al proprio ginecologo se in passato sono stati fatti dei trattamenti al collo dell'utero.

4.4 Dopo il trattamento il virus scompare?

- ◆ Dopo il trattamento delle lesioni il virus può andar via o, in qualche caso, rimanere. L'importante è continuare i controlli periodici previsti dal Centro in cui è seguita.

- ◆ Avere l'HPV non vuol dire infatti avere una lesione né tanto meno avere un tumore, vuol dire essere portatori di un virus da controllare nel tempo.
- ◆ La terapia delle lesioni è molto efficace: in circa il 90% dei casi non si ripresentano.

4.5 Se dopo il trattamento il test HPV è positivo si deve rifare l'intervento?

- ◆ No, bisogna solo continuare a fare i controlli che sono stati consigliati.

4.6 Quali sono questi controlli?

- ◆ In genere si consiglia di rifare il Pap-test, oppure il test HPV, o tutti e due gli esami. Alcuni centri prevedono anche la colposcopia.

4.7. Per quanto tempo bisogna fare i controlli?

- ◆ I controlli dipendono dalla gravità della lesione trattata, dal tipo di trattamento che è stato fatto e dai protocolli del centro di screening. Dipendono anche da quanto rapidamente il test HPV diventa negativo dopo il trattamento.

4.8 Se dopo il trattamento il test HPV è negativo vuol dire che non si prenderà più l'infezione?

- ◆ Nella maggior parte dei casi, se 6-12 mesi dopo il trattamento il test HPV è negativo, l'infezione causata da quel tipo di virus non si ripresenterà.
- ◆ Non si può escludere però che a volte il virus rimanga presente in quantità così piccole da non essere identificato con il test HPV. In questo caso il test potrebbe diventare positivo a un controllo successivo.
- ◆ Inoltre, è possibile prendere una nuova infezione con lo stesso tipo o con tipi diversi di HPV.



5. IL VACCINO CONTRO IL VIRUS HPV

5.1 Si può prevenire l'infezione da virus HPV?

- ◆ L'unico metodo per prevenire l'infezione da HPV è la vaccinazione. L'infezione infatti è molto comune, soprattutto fra le persone giovani, e il preservativo non garantisce una protezione al 100% (vedi Sezione 3).
- ◆ C'è ora un vaccino contro i due tipi di virus responsabili di più del 70% dei tumori del collo dell'utero.
- ◆ In tutte le Regioni italiane nel 2008 è partita la campagna di vaccinazione gratuita per le ragazze nel 12° anno di vita (cioè che hanno compiuto 11 anni). In molte Regioni la vaccinazione ha coinvolto anche ragazze di altre fasce d'età. Maggiori dettagli si possono trovare seguendo questo link: www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/aggiornamenti.asp.

5.2 Di che vaccino si tratta?

In Italia dal 2007 è stato autorizzato l'uso di due vaccini:

- ◆ il Gardasil®, rivolto contro quattro tipi di virus HPV (vaccino quadrivalente): due di questi virus sono tra i responsabili del tumore del collo dell'utero (16 e 18); gli altri due (6 e 11) sono responsabili dei condilomi genitali;
- ◆ il Cervarix®, efficace solo contro due tipi di HPV (16 e 18) che sono tra i responsabili del tumore del collo dell'utero (vaccino bivalente).
- ◆ Il vaccino serve a prevenire le infezioni ma non a curarle.

5.3 I vaccini sono efficaci?

- ◆ Il Gardasil® e il Cervarix® si sono dimostrati molto efficaci (quasi al 100%) nei confronti delle lesioni provocate dai due tipi di papilloma virus contro cui sono diretti: il 16 e il 18, nelle donne che non sono state ancora infettate da questi tipi di HPV.
- ◆ Questi due tipi sono responsabili di oltre il 70% dei casi di tumori del collo dell'utero.
- ◆ Rimane una parte di tumori dovuta ad altri tipi contro cui questi vaccini non sono efficaci o possono avere al massimo una parziale efficacia. Molti studi hanno infatti dimostrato che i due vaccini forniscono un certo grado di protezione anche verso l'infezione provocata da alcuni tipi di HPV non contenuti nei vaccini.
- ◆ Il Gardasil® serve anche a prevenire quasi il 100% dei condilomi genitali (vedi 6.3).

5.4 Ho 40 anni: devo fare il vaccino?

- ◆ Il vaccino previene l'infezione: la sua efficacia è massima in chi non ha ancora avuto l'infezione, e quindi nelle donne che non hanno ancora avuto rapporti sessuali. L'efficacia nelle donne che hanno già avuto rapporti sessuali è minore, perché è maggiore la probabilità che abbiano un'infezione con il virus HPV. Le donne che hanno un'infezione con un tipo di HPV contenuto nel vaccino saranno comunque protette dall'infezione provocata dagli altri tipi di HPV prevenuti dal vaccino.
- ◆ Inoltre, sappiamo che l'efficacia del vaccino diminuisce con il crescere dell'età. Gli studi che hanno dimostrato l'efficacia del vaccino sono stati fatti prevalentemente in donne tra i 16 e i 25/26 anni, ma ora sappiamo che i vaccini sono efficaci anche nelle donne dai 26 ai 45 anni.
- ◆ In conclusione: riteniamo che il fatto di fare o meno il vaccino sopra i 25 anni sia una scelta individuale, che la donna può prendere dopo che ha consultato il proprio medico ed è

consapevole che la protezione offerta dal vaccino potrebbe essere minore rispetto a quella offerta dal vaccino nelle ragazze.

5.5 Insomma chi deve fare il vaccino?

- ◆ Per i motivi che abbiamo detto sopra, la vaccinazione è raccomandata e gratuita per le ragazze che hanno compiuto 11 anni.
- ◆ Il vaccino è inoltre molto efficace anche per le ragazze fino a 25/26 anni che non hanno avuto rapporti sessuali.
- ◆ Quindi le ragazze e le donne che hanno già avuto rapporti sessuali potranno avere un beneficio parziale perché potrebbero avere un'infezione con un tipo di HPV contenuto nel vaccino. Riteniamo che l'opportunità di fare o meno il vaccino vada discussa col proprio medico.

5.6 Quanto dura l'efficacia del vaccino?

- ◆ Per ora sappiamo che la protezione data dal vaccino dura almeno 8-9 anni, ovvero per tutto il periodo di osservazione fatto finora.

5.7 Dopo il vaccino non bisogna più fare lo screening?

- ◆ No, dopo aver fatto il vaccino sarà importante continuare a fare lo screening, perché il vaccino previene più del 70% dei tumori del collo dell'utero, ma non il 100%.

5.8 Come si fa il vaccino?

- ◆ Ambedue i vaccini hanno recentemente cambiato schedula vaccinale, che varia in funzione dell'età della donna.
- ◆ Cervarix®: fino a 14 anni è somministrato in due dosi, con un intervallo di 6 mesi tra la prima e la seconda dose. Dai 15 anni è somministrato in tre dosi, lasciando trascorrere un intervallo di 1 mese tra la prima e la seconda dose e un intervallo di 5 mesi tra la seconda e la terza.
- ◆ Gardasil®: fino a 13 anni può essere somministrato in due dosi con un intervallo di 6 mesi fra la prima e la seconda dose. In alternativa può essere somministrato in tre dosi con la schedula classica. Dai 14 anni viene somministrato in tre dosi, lasciando trascorrere un intervallo di 2 mesi tra la prima e la seconda dose e un intervallo di 4 mesi tra la seconda e la terza.
- ◆ Sia per Cervarix® sia per Gardasil® è necessario che l'intervallo fra le due dosi sia di almeno 6 mesi, se l'intervallo è inferiore è necessario fare anche una terza dose.
- ◆ Preferibilmente l'iniezione deve essere fatta nella parte alta del braccio.

5.9 E' sicuro questo vaccino?

- ◆ Sì, perché per fare entrambi i vaccini si usa solo il guscio vuoto del virus che non contiene il materiale genetico (DNA) indispensabile per permettere al virus di riprodursi e causare una infezione. In questo modo non c'è nessuna possibilità che il vaccino provochi l'infezione.

5.10 Che reazioni si possono avere dopo aver fatto il vaccino?

- ◆ Il vaccino provoca abbastanza spesso alcuni sintomi come febbre, dolore, gonfiore e arrossamento nella zona dove è stata fatta l'iniezione, oppure mal di testa o dolori muscolari. Questi sintomi vanno via da soli in pochi giorni.



- ◆ Il vaccino è stato sperimentato su migliaia di donne e si è dimostrato sicuro. Ma, come per tutti i nuovi farmaci, non sappiamo se può provocare delle reazioni molto rare quando verrà usato in un numero molto più grande di persone. Per questo motivo è importante segnalare al proprio medico eventuali sintomi particolari.

5.11 Il vaccino è obbligatorio? E' gratuito?

- ◆ No, il vaccino non è obbligatorio. E' raccomandato e gratuito per le ragazzine che sono nel 12° anno di vita (cioè che hanno compiuto 11 anni). In alcune Regioni il vaccino è gratuito anche per altre fasce di età al di sotto dei 25 anni (*vedi 5.21*).
- ◆ Le donne che desiderano fare il vaccino fuori da queste fasce d'età dovranno pagarlo.

5.12 Quanto costa il vaccino?

- ◆ Il prezzo al pubblico del Gardasil® è di 171,64 euro per dose. Il prezzo al pubblico del Cervarix® è di 156,79 euro per dose.
- ◆ Per le donne fino ai 26 o fino ai 45 anni (anche in questo caso ci sono variazioni fra Regioni) il vaccino può essere disponibile a un prezzo "agevolato" presso le strutture del Servizio sanitario nazionale deputate all'erogazione delle vaccinazioni. La fascia d'età e il contributo variano da Regione a Regione. I dettagli sono reperibili sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità (www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/2014.asp) e sul sito dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/#.VT9ylbAJ9JM.mailto).

5.13 Bisogna andare dal medico per farsi ordinare il vaccino?

- ◆ No, per le ragazzine che hanno compiuto 11 anni non è necessario, perché ricevono l'invito a fare il vaccino direttamente dalla propria ASL.
- ◆ Per le altre fasce d'età per comprare il vaccino occorrerà la richiesta del medico. Alcune indicazioni, però, possono cambiare da Regione a Regione, quindi per avere informazioni precise è meglio telefonare ai centri vaccinali della propria ASL.

5.14 Bisogna fare un test HPV prima di vaccinarsi?

- ◆ Sotto i 25 anni non si dovrebbe fare il test HPV, infatti a quest'età l'infezione da HPV è molto frequente, e sia l'infezione sia le modificazioni che essa può provocare tendono a scomparire da sole nella maggior parte dei casi. Un test HPV positivo porterebbe ad altri controlli e trattamenti non necessari. Anche l'Organizzazione Mondiale della Sanità non consiglia di fare un test prima di vaccinarsi.
- ◆ Se una donna ha più di 25 anni e desidera vaccinarsi, non ci sono indicazioni sull'opportunità di fare un test HPV. Anche se fosse positiva ad uno dei virus contro cui è diretto il vaccino, la donna potrebbe avere un certo beneficio vaccinandosi contro gli altri tipi (*vedi 5.3, 5.4*). Se risultasse negativa, potrebbe davvero non avere avuto l'infezione in passato, oppure potrebbe averla avuta ed essere guarita. In questo caso il vaccino sarebbe ancora efficace, ma non sappiamo ancora dire quanto.
- ◆ Inoltre, la donna dovrebbe anche sapere che il test è a suo carico.

5.15 Dopo il vaccino si devono fare controlli? E se sì, solo con il Pap-test o anche con il test HPV?

- ◆ Non servono controlli specifici per il vaccino. Dato che la vaccinazione non protegge da tutti i tipi di HPV ad alto rischio oncogeno bisogna continuare a fare regolarmente lo screening.



ning a partire dai 25 anni (ogni tre anni per i programmi che utilizzano il Pap-test come test di screening, ogni 5 anni per i programmi che utilizzano il test HPV) (vedi 5.7 e 2.6).

5.16 Dopo le prime tre dosi del vaccino bisogna fare dei richiami?

- ◆ Per ora sappiamo che la protezione data dal vaccino dura almeno 8-9 anni.
- ◆ Nei prossimi anni sapremo se e quando occorrerà fare dei richiami.

5.17 Perché la vaccinazione è offerta gratuitamente ai maschi solo in alcune Regioni?

- ◆ Perché nell'uomo il virus HPV provoca molto più raramente tumori (in genere all'ano, al pene e alla bocca). Dagli studi più recenti sembra però che questi tumori siano in aumento.
- ◆ Inoltre, dagli studi che sono stati fatti sappiamo che per ridurre in futuro il rischio di tumore nelle donne sarebbe sufficiente vaccinare la maggior parte delle ragazzine (vedi 5.3, 5.5). Quello che succede, però, è che solo una parte delle ragazzine si vaccina.
- ◆ In più, occorre considerare che se si vaccinassero anche i maschi aumenterebbero molto anche i costi.
- ◆ Il vaccino è efficace anche nei maschi, e per questo motivo alcune Regioni hanno cominciato la vaccinazione nei giovani maschi, mentre altre hanno valutato che fosse più conveniente concentrare le risorse nella vaccinazione delle ragazze. Comunque, come raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) la vaccinazione per le giovani donne è la strategia di sanità pubblica che comporta il migliore rapporto tra i costi e i benefici contro il carcinoma della cervice uterina.
- ◆ Ci sono comunque alcuni gruppi di uomini, in particolare gli omosessuali che hanno rapporti sessuali con molti partner, che hanno un rischio molto alto di sviluppare tumori all'ano o al pene, tumori che sono spesso causati dal virus HPV. A questi gruppi di persone il vaccino può portare un vantaggio di salute rilevante.
- ◆ Anche gli uomini e le donne positivi al virus HIV (responsabile della sindrome da immunodeficienza acquisita, AIDS) dovrebbero essere vaccinati, perché hanno un rischio maggiore di sviluppare tumori provocati dal virus HPV.

5.18 Se una donna ha fatto un trattamento per lesioni del collo dell'utero, può fare il vaccino?

- ◆ Se una donna ha fatto un trattamento per delle lesioni del collo dell'utero, potrebbe avere già avuto l'infezione con uno dei tipi contenuti nel vaccino (vedi 4.2). In questi casi il vaccino rimane efficace per prevenire le infezioni provocate dagli altri contenuti nel vaccino, e potrebbe essere utile per prevenire lesioni successive.

5.19 Stanno facendo altri studi sul vaccino?

- ◆ Sì, ci sono studi sull'efficacia del vaccino nelle donne sopra i 26 anni e nei maschi, e studi su nuovi vaccini in grado di prevenire l'infezione provocata da un numero maggiore di tipi.
- ◆ Si sta anche studiando un vaccino che possa curare le infezioni e non soltanto prevenirle.
- ◆ Ci sono poi studi sull'effetto che il vaccino avrà sullo screening, sui suoi costi, su come sarà accettato dalle donne e su eventuali reazioni rare o a lungo termine.

5.20 Come posso avere altre informazioni sul vaccino HPV?

- ◆ Può chiederle al suo medico di fiducia.
- ◆ Può guardare il sito di Epicentro: www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/studi.asp



6. CONDILOMI E VERRUCHE

6.1 Il virus HPV che causa il tumore del collo dell'utero è lo stesso che fa venire le verruche delle mani e dei piedi?

- ◆ Sono virus della stessa famiglia, ma i virus HPV che causano le verruche non provocano il tumore del collo dell'utero.

6.2 Il virus HPV che causa il tumore del collo dell'utero è lo stesso che fa venire i condilomi genitali?

- ◆ Sono virus della stessa famiglia, ma i virus HPV che provocano i condilomi genitali generalmente non provocano il tumore del collo dell'utero.
- ◆ Per questo motivo i virus HPV che provocano i condilomi sono chiamati virus a basso rischio oncogeno (vedi 1.9).

6.3 Che cosa sono i condilomi genitali?

- ◆ I condilomi genitali (chiamati anche condilomi floridi o condilomi acuminati o creste di gallo) sono delle piccole escrescenze che possono comparire sui genitali della donna e dell'uomo. Provocano bruciore e prurito ma non sono pericolose.

6.4 Come si curano?

- ◆ In genere si curano con il laser. Quando i condilomi sono piccoli si possono usare anche delle creme che vanno applicate regolarmente per un certo periodo.

6.5 Il mio compagno mi può attaccare i condilomi?

- ◆ Sì, i condilomi possono essere trasmessi dal partner.

6.6 Se ho dei condilomi genitali, in caso di gravidanza ci sono rischi per il bambino?

- ◆ Se durante la gravidanza le trovassero dei condilomi genitali, nella maggior parte dei casi questi potranno essere trattati con un'anestesia locale. Dopo la terapia lei potrà partorire normalmente per via vaginale.
- ◆ Avere dei condilomi genitali non è di per sé un'indicazione al taglio cesareo. A volte però il cesareo può essere consigliato se nella vagina o nella vulva i condilomi sono molto numerosi. Inoltre, anche se molto raramente, in questi casi il virus HPV potrebbe passare al bambino e causare dei problemi respiratori.
- ◆ Sarà il suo ginecologo, dopo averla visitata, a consigliarle che cosa è meglio fare nel suo caso.

Virus HPV: informazioni per gli operatori

**Documento complementare al foglio per utenti:
Altre informazioni sul virus HPV (a pagina 9).**

Commenti alla sezione 1:

CHE COSA È E CHE COSA FA IL VIRUS HPV?

1.1 Che cosa è il virus HPV?

- ◆ L'HPV è il papilloma virus umano. Conosciamo più di 100 tipi di HPV. Questi virus possono provocare lesioni delle mucose dell'apparato genitale e di altre parti del corpo o della cute (per esempio, le verruche delle mani e dei piedi).
- ◆ I virus responsabili delle infezioni genitali si distinguono in: virus a basso rischio e virus ad alto rischio oncogeno.¹
- ◆ I virus a basso rischio sono responsabili dei condilomi floridi, che possono localizzarsi a livello della cute del perineo e delle mucose della vagina, dell'utero o del perineo. In realtà, nonostante siano stati definiti "a basso rischio", questi virus non comportano alcun rischio oncogeno. Infatti, i due tipi detti "a basso rischio" più comuni, il 6 e l'11, si trovano con la stessa frequenza sia nella cervice di donne sane sia nei cancri.
- ◆ I virus ad alto rischio oncogeno (a cui appartengono 12 tipi di virus HPV² chiamati anche oncogenici) sono la causa del carcinoma della cervice uterina e di una parte dei tumori di ano, vagina, vulva, pene, oro-faringe. E' però fondamentale sapere che solo l'infezione persistente può determinare l'insorgenza di lesioni pretumorali e carcinoma. Lo screening per il carcinoma del collo dell'utero ha proprio l'obiettivo di individuare le infezioni persistenti che determinano alterazioni sulle cellule della cervice uterina.

1.2 Quanto frequente è l'infezione da HPV?

- ◆ L'infezione da HPV è molto frequente soprattutto nelle persone giovani.³ Si calcola che circa l'80% della popolazione sessualmente attiva la contragga almeno una volta nel corso della vita.
- ◆ Benché la presenza di HPV sia necessaria, molto meno dell'1% delle donne infettate con un tipo di HPV oncogeno sviluppa lesioni preneoplastiche e neoplastiche. Ciò significa che altri fattori, ancora oggetto di studio, concorrono allo sviluppo della neoplasia (vedi 1.3).

1.3 Che cosa fa questa infezione?

- ◆ Nella maggior parte dei casi si risolve da sola.
- ◆ In alcuni casi l'infezione provoca delle lievi modificazioni alle cellule del collo dell'utero.
- ◆ Queste modificazioni si trovano con il Pap-test e vengono generalmente descritte utilizzando delle sigle (per esempio ASC-US o L-SIL) che fanno parte della classificazione Bethesda. Maggiori informazioni sulla classificazione e sulle sigle sono riportate sulla scheda informativa *Le sigle dello screening* all'indirizzo www.gisci.it/comunicazione.

1.4 Quanto tempo durano le modificazioni cellulari?

- ◆ Le modificazioni cellulari in genere si risolvono da sole nel giro di qualche mese.
- ◆ E' importante però controllarle nel tempo (vedi 2.2) perché in pochi casi possono diventa-



re lesioni del collo dell'utero, chiamate CIN. Per avere maggiori informazioni sulla CIN può leggere la scheda informativa *Le sigle dello screening* all'indirizzo www.gisci.it/comunicazione.

1.5 Che cosa provoca l'infezione da HPV del collo dell'utero?

- ◆ L'infezione da HPV regredisce spontaneamente nell'arco di un anno in circa la metà dei casi e nell'80% dei casi in due anni. In questo periodo può provocare delle caratteristiche anomalie cellulari a livello dell'epitelio esfoliato dal collo dell'utero. Queste lesioni corrispondono generalmente alle LSIL citologiche e alle CIN1 istologiche. Se vuole avere ulteriori informazioni sulla classificazione e le sigle può leggere la scheda informativa *Le sigle dello screening* all'indirizzo www.gisci.it/comunicazione.
- ◆ L'infezione diventa persistente solo in una minoranza delle donne e solo le donne con un'infezione persistente possono sviluppare lesioni precancerose dell'epitelio cervicale con un rischio di progressione verso il carcinoma di alto grado. Queste lesioni precancerose sono quelle definite di alto grado e si identificano con le lesioni istologiche CIN2 e CIN3.
- ◆ Il meccanismo biologico di questa progressione non è ancora conosciuto: la progressione a carcinoma è comunque estremamente rara sotto i 30 anni di età. Maggiore è il grado di displasia (da CIN1 a CIN3), maggiore è la probabilità di progressione a carcinoma invasivo. La progressione è comunque l'evenienza più rara, mentre prevalgono la regressione o la persistenza.
- ◆ Si stima che la regressione delle CIN2 avvenga nel 55% dei casi in 4-6 anni, mentre la regressione di CIN3-carcinoma in situ (CIS) può arrivare al 70% nelle donne più giovani e a circa il 30% dei casi sopra i 50 anni. Il problema è che al momento attuale non siamo ancora in grado di capire quali lesioni regrediscano e quali no, e quindi si devono sottoporre a trattamento tutte le lesioni CIN2 o più gravi.
- ◆ Un altro concetto essenziale sono i tempi molto lunghi necessari per la progressione, stimati dai 4 ai 7 anni da displasia lieve a CIS e in almeno 10 anni da CIS a carcinoma invasivo. L'unico studio in cui le lesioni CIN3 sono state seguite nel tempo per 30 anni ha dimostrato che solo il 30% evolveva in carcinoma. Tali tempi consentono l'identificazione delle lesioni precancerose nelle donne che partecipano regolarmente ai programmi di screening.
- ◆ La probabilità di persistenza e di progressione dipendono strettamente anche dal tipo di virus: il tipo 16 è quello a maggiore probabilità di persistenza e progressione nella trasformazione neoplastica. Anche il tipo 18 sembra avere una maggiore probabilità di progressione rispetto agli altri tipi ad alto rischio, ma minore del 16.
- ◆ Quello che abbiamo detto sottolinea il fatto che lo sviluppo di un tumore può essere un processo lento e, contrariamente a quanto in genere si pensa, non tutti i passaggi sono necessariamente irreversibili. Questo è particolarmente vero per lo sviluppo del carcinoma della cervice, in cui la *clearance* dell'infezione da HPV e la regressione delle lesioni preneoplastiche appaiono essere l'evenienza predominante.⁴⁻⁶

1.6 In caso di gravidanza o allattamento l'infezione da HPV comporta dei rischi per il bambino?

- ◆ Non si conoscono effetti negativi del virus sulla gravidanza. Essendo il virus HPV un virus che interessa le mucose, non è documentato, alle conoscenze attuali, una trasmissione da madre a feto durante la gravidanza.

- ### 1.7 Quali altre patologie sono associate all'infezione HPV nell'area ano-genitale?

- ## NOTE

This image shows a single page of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

Commenti alla sezione 2: IL TEST HPV E IL PAP-TEST

2.1 Che cosa è il test per il virus HPV?

- ◆ Il test HPV è un esame di laboratorio che permette di scoprire la presenza del papilloma virus umano (**HPV**) mediante l'individuazione del suo **DNA**.
- ◆ Alcuni test danno un risultato di presenza o assenza di HPV ad alto rischio oncogeno (vedi 1.1) e sono quelli usati nel contesto di programmi di screening dove è sufficiente definire se sono presenti tipi di HPV ad alto rischio.
- ◆ Con altri test possiamo invece ottenere la precisa individuazione del tipo di HPV presente (tipizzazione). Queste informazioni ulteriori non sono però utili per lo screening e dunque al momento non sono utilizzati nei programmi di screening.
- ◆ Infine, alcuni test permettono una parziale genotipizzazione distinguendo solo l'HPV 16 e l'HPV 18 dagli altri tipi ad alto rischio oncogeno. Al momento queste informazioni non sono utilizzate per la gestione della donna nei programmi di screening.

HPV: Human Papillomavirus

DNA: Deoxyribonucleic Acid
(acido desossiribonucleico)

2.2 Perché si fa il test (HPV)?

- ◆ Il test HPV si fa per individuare la presenza del virus HPV. Nella prevenzione del cervico-carcinoma la ricerca è limitata ai tipi virali oncogeni (anche detti ad alto rischio).
- ◆ L'Organizzazione mondiale della sanità ha individuato il carcinoma della cervice come totalmente riconducibile all'infezione persistente da HPV oncogeni.
- ◆ In particolare, sono stati definiti sicuramente cancerogeni almeno 12 tipi di HPV (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59). Due di questi, il 16 e il 18 sono responsabili del 70% dei casi di carcinoma della cervice.²
- ◆ E' importante sottolineare che solo in una minoranza di casi l'infezione persistente da HPV porta a sviluppare un tumore. Infatti il carcinoma della cervice è stato definito la "conseguenza rara di un'infezione comune" (vedi 1.3).

2.3 Perché si usa il test HPV nello screening?

- ◆ Il test HPV (cioè la ricerca dei soli tipi ad alto rischio oncogeno, vedi 1.1 e 2.1) si usa nello screening perché trova più lesioni del collo dell'utero di quelle che trova il Pap-test, cioè è più sensibile e quindi più protettivo.
- ◆ Inoltre, il test HPV trova queste lesioni più precocemente.
- ◆ Il test HPV, però, è meno specifico del Pap-test, vale a dire



che identifica anche infezioni che regrediranno spontaneamente senza provocare lesioni, per cui determina l'invio ad approfondimenti di un maggior numero di donne, soprattutto di giovane età, in cui non si riscontra alcuna lesione.

- ◆ Per capire quale possa essere il migliore utilizzo del test HPV nello screening è stato quindi necessario condurre diversi studi,¹⁰⁻²⁶ il maggiore dei quali, NTCC Trial, è stato realizzato in Italia.¹³⁻²⁶ I dati italiani sono stati pubblicati insieme a quelli di altri studi europei e i risultati hanno confermato che il test HPV è molto più protettivo del Pap test.²⁷

2.4 Quando si usa il test HPV nello screening?

Il test HPV nello screening può essere usato:

- ◆ come test di screening primario, al posto del Pap-test (*vedi 2.5*);^{28,29}
- ◆ come test di *triage* delle diagnosi citologiche "borderline" (ASC-US) – il test in questo caso serve per individuare, fra le donne che hanno un Pap-test con lievi alterazioni, quelle che devono effettuare una colposcopia;³⁰
- ◆ come test di follow-up delle donne che hanno effettuato un trattamento per lesioni pretumorali della cervice uterina – il test in questo caso serve come indicatore di rischio di recidiva;³⁰
- ◆ come test di *triage* delle L-SIL nelle donne oltre i 35 anni, specialmente se il valore predittivo positivo di tale categoria è basso – il test in questo caso serve per individuare fra le donne che hanno una diagnosi citologica di L-SIL quelle che devono effettuare una colposcopia;
- ◆ come test di follow-up di donne con HPV e/o Pap-test positivi e approfondimenti di secondo livello negativo.³⁰

Quello però cui si sta assistendo, soprattutto nel settore privato, è una pressione crescente verso l'utilizzo del test anche in contesti in cui non è ancora stato dimostrato che comporti vantaggi aggiuntivi. Tale pressione non è priva di conseguenze. In particolare, se non vengono seguiti dei protocolli validati, per le donne con test HPV positivo esiste un rischio di sovra-diagnosi e sovratrattamento conseguenti all'identificazione di lesioni con una elevata probabilità di regressione. Questo rischio è particolarmente rilevante nelle donne più giovani.

2.5 Quali sono gli elementi essenziali di uno screening organizzato con HPV come test primario?

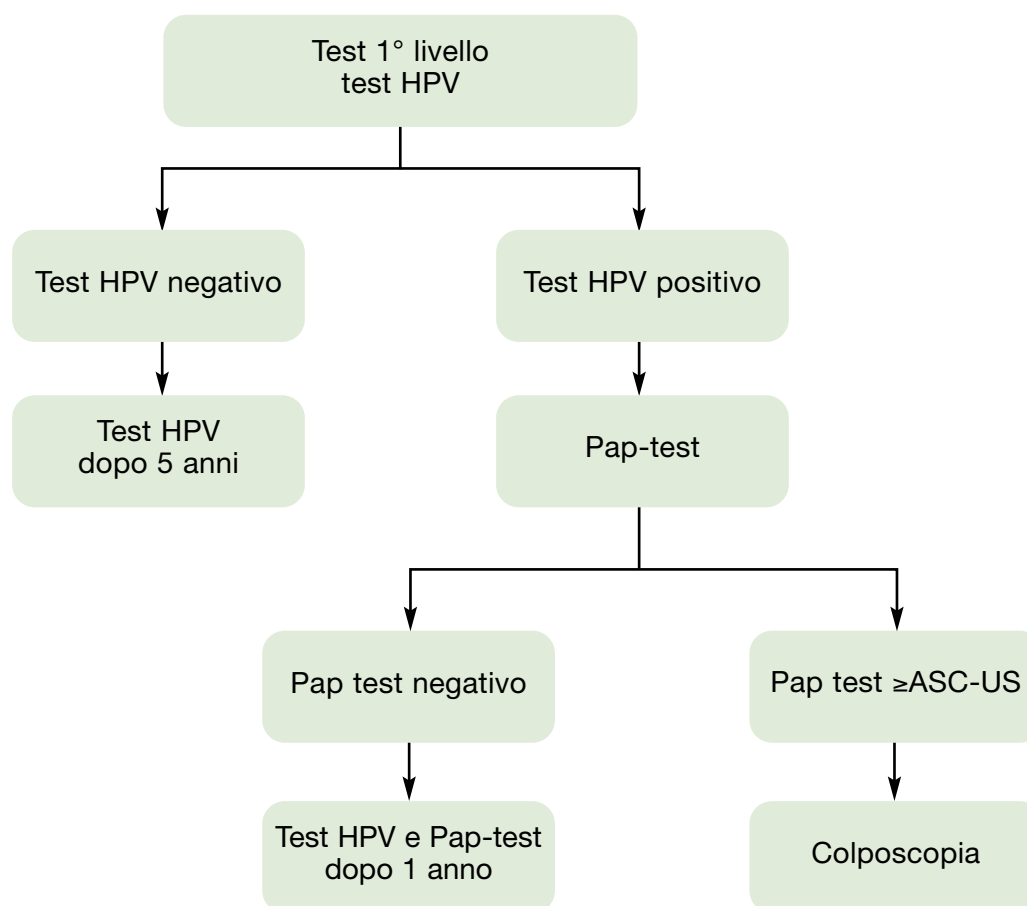
In base alle indicazioni del documento di Health technology assessment del 2012, recepito dal Ministero della salute,^{29,31} gli elementi essenziali di uno screening organizzato di popolazione con HPV come test primario sono:

- ◆ le donne positive al test HPV non devono essere inviate direttamente in colposcopia, ma è necessario utilizzare sistemi di *triage* per distinguere le donne che necessitano di approfondimenti immediati da quelle che richiedono solo un follow-up ravvicinato;
- ◆ il metodo di *triage* attualmente raccomandabile è la citologia: vengono inviate in colposcopia le donne che hanno sia un test HPV positivo sia un Pap-test positivo;
- ◆ dopo un test HPV primario negativo l'intervallo di screening deve essere di almeno 5 anni;
- ◆ lo screening con HPV non deve iniziare prima dei 30 anni;
- ◆ i test per il DNA di HPV oncogeni utilizzati devono essere riproducibili²⁸ e validati quanto a sensibilità e specificità clinica per lesioni di alto grado, secondo ciò che è riportato nelle Linee guida europee.²⁹

2.6 Nello screening con HPV come test primario che cosa succede se il test HPV è positivo?

- ◆ Se il test HPV è positivo, viene letta anche la citologia, cioè il Pap-test.
- ◆ Se il Pap-test risulta anormale, la donna viene inviata immediatamente in colposcopia.
- ◆ Se il Pap-test risulta inadeguato, in alcuni protocolli locali la donna viene inviata a ripetere il Pap-test, in altri la donna viene inviata immediatamente in colposcopia con ripetizione contestuale del Pap-test.
- ◆ Se il Pap-test è negativo, la donna viene invitata a eseguire un nuovo test HPV dopo un anno.
- ◆ Se il test HPV ripetuto dopo un anno è ancora positivo, la donna sarà inviata in colposcopia.
- ◆ Se la colposcopia è negativa e il Pap-test positivo, la donna farà altri controlli prima di rientrare nello screening.

Figura 1. Protocollo dello screening organizzato con test HPV come test primario.



2.7 Perché nello screening con HPV come test primario l'intervallo di screening deve essere almeno di 5 anni?

- ◆ L'intervallo di screening deve essere di almeno 5 anni perché ci sono prove che il rischio di CIN di alto grado che una donna ha fino a 5 anni dopo un test HPV negativo è inferiore al rischio di CIN di alto grado che una donna ha fino a 3 anni dopo un Pap-test negativo.



Invece, ripetere un test HPV tre anni dopo un test HPV negativo, aumenta in modo rilevante la probabilità di effettuare colposcopie e trattamenti inutili.

2.8 Perché lo screening con HPV come test primario non deve iniziare prima dei 30 anni?

- ◆ Lo screening non deve iniziare prima dei 30 anni perché ci sono prove che sotto i 30 anni lo screening con HPV come test primario conduce alla sovradiagnosi di CIN2+ che sarebbero regredite spontaneamente, e al conseguente rischio di sovratrattamento. Qualche sovradiagnosi è plausibile anche tra 30 e 34 anni. Al di sotto dei 30 anni si raccomanda lo screening citologico, cioè con il Pap-test.

2.9 Perché nello screening con HPV come test primario non viene sempre letto anche il Pap-test?

- ◆ Non esistono prove che il doppio test (cioè Pap-test + HPV) sia più protettivo del solo test HPV come test primario: il doppio test, infatti, determina un sostanziale aumento del numero di donne inviate in colposcopia e un minor valore predittivo per CIN2+, mentre comporta un incremento della sensibilità non rilevante. Per questo motivo, nel caso si utilizzi il test HPV come test primario, si raccomanda di non aggiungere la citologia in parallelo.

2.10 Come si fa il prelievo per il test HPV nello screening con HPV come test primario?

- ◆ Per fare il test HPV è necessario prelevare un campione di cellule dalla cervice uterina, in maniera simile a quanto si fa per il Pap-test. Il materiale prelevato è poi immerso in un liquido di conservazione contenuto in un apposito barattolo (vedi 2.1).³²
- ◆ L'indicazione a inviare in colposcopia solo le donne con test HPV positivo e citologia positiva implica che, per evitare di far ritornare la donna, il prelievo per entrambi i test deve essere effettuato nella stessa seduta. Attualmente a questa esigenza si può rispondere con due strategie:
 - un doppio prelievo per un Pap-test "convenzionale", cioè un Pap-test in cui il materiale prelevato viene strisciato su un vetrino, e un altro prelievo per il test HPV. In questo caso deve essere effettuato per primo il prelievo per il Pap-test, utilizzando il citobrush e la spatola di Ayre. Subito dopo si esegue il prelievo per il test HPV, utilizzando una spazzolina conica (vedi 2.1);³³
 - un prelievo unico per la citologia in fase liquida, che permette sia l'effettuazione del test HPV, sia l'allestimento di un vetrino in strato sottile (LBC- liquid based cytology, vedi 2.1).³³ Le cellule cervicali, prelevate con appositi strumenti, vengono immerse in un liquido di conservazione contenuto in un barattolo. Un'aliquota della sospensione cellulare viene utilizzata per l'esecuzione del test HPV. In caso di risultato positivo, la fase successiva prevede l'allestimento del Pap-test mediante l'utilizzo di una macchina che consente l'adesione delle cellule su un vetrino attraverso un processo di filtrazione o di sedimentazione.

In entrambi i casi la citologia viene allestita e/o colorata solo se il test HPV risulta positivo.

◆ Sì, nel caso si faccia solo il test HPV, perché questo non viene inficiato dalla presenza di un'infezione. Ma nel caso dello screening in cui in alcuni casi viene letto anche il Pap-test è preferibile non effettuare il test (*vedi 2.12*).

- ◆ E' sconsigliabile. C'è infatti un effetto oscurante sia da parte della flora batterica/fungina sia da parte delle cellule della flogosi che tendono a coprire le cellule epiteliali della cervice.
- ◆ Inoltre, in tali circostanze spesso vengono strisciate sul vetrino solo le cellule dell'epitelio di rivestimento del collo presenti nell'essudato. Queste cellule sono desquamate dal collo prima del prelievo. Quindi sono già degenerate e risultano di difficile interpretazione.
- ◆ L'effetto di oscuramento è minore nel caso in cui l'allestimento del Pap-test venga effettuato con la metodica "su strato sottile".³²

- ◆ In alcune Regioni italiane i due termini vengono usati come sinonimi. Anzi, la parola “striscio” serve in alcuni casi a far capire alla donna che cosa è il Pap-test che le viene proposto.
- ◆ In altre Regioni per striscio si intende una metodica di prelievo usata per l’esame batteriologico.

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

34

Commenti alla sezione 3:

COME SI TRASMETTE L'INFEZIONE DA HPV?

3.1 Come si trasmette l'infezione da HPV?

- ◆ Sia nell'uomo sia nella donna l'infezione si trasmette per via sessuale, tra uomini e donne e fra partner dello stesso sesso, anche in assenza di penetrazione. La trasmissione infatti può avvenire anche per contatto pelle-pelle o pelle-mucosa, e questo spiega la limitata efficacia del preservativo nel prevenire l'infezione da HPV.
- ◆ Il rischio di contrarre l'infezione è correlato al numero di partner e all'età di inizio dell'attività sessuale. Nelle popolazioni a prevalente monogamia femminile il rischio di carcinoma della cervice è direttamente correlato al numero di partner che il proprio compagno ha nel corso della vita.
- ◆ Cofattori che aumentano il rischio di carcinoma della cervice in donne HPV positive sono l'uso prolungato di contraccettivi orali, un alto numero di figli, il fumo e l'infezione da HIV.

3.2 Esistono altre vie di trasmissione?

- ◆ Non si possono escludere vie indirette di infezione, dato che il virus è stato trovato anche nella bocca e sotto le unghie. Una trasmissione esclusivamente non sessuale dell'HPV, comunque, è stata documentata in alcuni casi, ma si ritiene abbia una rilevanza marginale.
- ◆ La trasmissione per via ematica è ritenuta improbabile, mentre è possibile una trasmissione attraverso lo sperma. Non è stata documentata una trasmissione tramite il latte materno né una convincente associazione con fattori dietetici.

3.3 Le donne che hanno rapporti sessuali con altre donne e le donne bisessuali possono prendere l'infezione da HPV?

- ◆ Sì, alcuni studi fatti con donne che avevano rapporti sessuali con altre donne e con donne bisessuali hanno trovato che fra il 3% e il 30% di loro avevano un test HPV positivo.
- ◆ Quindi l'infezione da HPV si può prendere anche attraverso rapporti sessuali tra donne, sebbene il rischio di contrarla attraverso rapporti sessuali con uomini sia probabilmente maggiore.

3.4 Come mai anche le donne che non hanno rapporti sessuali con uomini possono avere l'infezione da HPV?

- ◆ Si pensa che questo sia dovuto al fatto che l'infezione si può trasmettere anche attraverso un contatto con la pelle o con le mucose genitali e orali, non soltanto attraverso lo sperma.
- ◆ Inoltre, si è visto che molte donne che hanno rapporti sessuali con altre donne, o le loro compagne, in passato hanno avuto rapporti sessuali con uomini.

3.5 Le donne che hanno rapporti sessuali con altre donne devono fare lo screening?

- ◆ Sì, è importante che le donne che hanno rapporti sessuali con altre donne facciano lo screening. Anche tra di loro, infatti, sono stati osservati casi di lesioni o di tumori del collo dell'utero.



3.6 Dove si possono trovare altre informazioni su questo argomento?

Dal sito dello screening inglese si possono scaricare:

- ◆ Una revisione sistematica della letteratura:
Fish J (2009). *Cervical screening in lesbian and bisexual women: a review of the world-wide literature using systematic methods*. De Montfort University, Leicester.
www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/lesbian-bi-literature-review.html
- ◆ Un articolo nel rapporto annuale dello screening inglese:
Dispelling the myths: cervical screening and lesbians.
www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/cervical-annual-review-2009.pdf
- ◆ Un opuscolo informativo per le donne lesbiche e bisessuali:
NHS Cervical Screening Programme. Cervical screening for lesbian and bisexual women.
www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/lesbian-bisexual-leaflet-sep09.pdf

3.7. Il preservativo protegge dall'infezione?

- ◆ L'uso del preservativo riduce, ma non elimina, il rischio di trasmissione al partner. Probabilmente questo avviene perché il virus HPV può trovarsi anche sulla cute non protetta dal preservativo, e sulle mucose genitali e orali.
- ◆ Il preservativo però protegge dalle altre malattie a trasmissione sessuale. E' importante informare sempre le utenti su questo aspetto, sottolineando che per la prevenzione di tali malattie il preservativo deve essere usato fin dalle prime fasi del rapporto.

3.8 Solo le donne hanno questo virus? Il partner deve fare qualche controllo?

- ◆ Il virus può interessare sia l'apparato genitale femminile sia quello maschile.
- ◆ E' da sottolineare che l'analisi di entrambi i partner è poco informativa, perché un test HPV negativo non significa che l'infezione non ci sia stata. L'infezione, infatti, potrebbe essere avvenuta nel passato ed essere già regredita. Bisogna inoltre tenere presente che i test HPV usati per lo screening dei tumori del collo dell'utero non identificano tutti i tipi di HPV, ma solo quelli di interesse per il rischio oncogeno. Un test HPV di questo tipo non esclude infatti la presenza di una infezione da HPV a basso rischio oncogeno che però può causare patologie infettive genitali.
- ◆ Bisogna anche tener conto del fatto che fare il test al partner potrebbe costituire la base per un conflitto di coppia. Inoltre, il prelievo è complesso in quanto deve essere effettuato con più modalità (esame dello sperma, scraping balano-prepuziale ecc). In generale, quindi, non sembra utile sottoporre il partner al test per l'HPV. Se la persona insiste per fare il test, è essenziale che questo sia accompagnato da un'adeguata informazione.
- ◆ In caso di condilomatosi florida è consigliabile il controllo del partner dal medico, da un dermatologo o presso un centro specializzato in malattie sessualmente trasmissibili.

3.9 E' necessario cambiare le proprie abitudini sessuali?

- ◆ Il fatto di avere un'infezione da HPV non deve portare a un cambiamento delle abitudini sessuali. L'infezione è infatti molto comune, la trasmissione al proprio compagno o compagna può sfuggire a ognuna delle misure che potremmo mettere in atto e, infine, non provoca alcuna conseguenza nella maggioranza dei casi.

3.10 E' necessario modificare il proprio stile di vita?

- ◆ Un grande studio prospettico conferma che il fumo di tabacco è un importante fattore di rischio per CIN/CIS e per il tumore del collo dell'utero, quindi è fondamentale smettere di fumare.³⁴

3.11 L'infezione da HPV è più comune nelle donne che utilizzano i contraccettivi orali?

- ◆ Gli studi che valutano l'associazione tra positività all'HPV e utilizzo di contraccettivi orali (CO) sono limitati ed eterogenei. Probabilmente l'associazione tra infezione da HPV e utilizzo dei CO è di tipo indiretto: gli ormoni contenuti nei CO sembrano aumentare la suscettibilità delle cellule cervicali all'infezione da HPV e influenzare la loro capacità di eliminare l'infezione. Inoltre, i CO faciliterebbero la progressione dell'infezione a cancro della cervice. Uno studio che ha analizzato la relazione fra CO, prevalenza di infezione da HPV e progressione a lesioni precancerose e a carcinoma invasivo ha dimostrato che l'utilizzo dei CO non è il reale fattore di rischio, ma solo espressione del comportamento sessuale, vera causa di maggior rischio di infezione e di progressione di malattia.^{35,36}

3.12 Come mai nella stessa persona a volte il test può risultare prima positivo, poi negativo e infine di nuovo positivo?

- ◆ Può essere che l'infezione si sia veramente risolta, e che sia stata poi seguita da una reinfezione. Infatti l'infezione naturale non dà una protezione completa contro le nuove infezioni dallo stesso tipo di virus e non dà quasi nessuna protezione verso infezioni da altri tipi di HPV.
- ◆ Oppure possiamo ipotizzare un abbassamento della carica virale tale da essere inferiore al limite di sensibilità del test (che pertanto risulterà negativo) e poi un nuovo innalzamento. Questa situazione è solitamente dovuta alla riattivazione di un'infezione latente.
- ◆ Inoltre, se una donna fa un test HPV fuori dallo screening, questo potrebbe risultare positivo perché è stato utilizzato un test che riconosce anche minime quote di copie virali che possono comunque essere presenti ma senza comportare per la donna un aumentato rischio di avere una lesione. Al contrario, i test utilizzati nello screening sono validati per essere predittivi di una lesione cervicale e non per rilevare poche copie.

NOTE

38

Commenti alla sezione 4: COME SI CURA L'INFEZIONE DA HPV?

4.1 Come si cura l'infezione da HPV?

- ◆ Allo stato attuale non esiste una cura per l'infezione virale. Le sperimentazioni relative ai vaccini terapeutici sono ancora in corso.
- ◆ Possiamo però trattare le lesioni di alto grado provocate dal virus.

4.2 Si devono trattare tutte le lesioni provocate dall'HPV?

- ◆ Attualmente l'indicazione è quella di trattare solo le lesioni preinvasive CIN2 e CIN3.
- ◆ Considerata l'alta percentuale di regressione delle lesioni CIN1, queste devono essere invece seguite con un follow-up ravvicinato e trattate solo se persistono nel tempo o se mostrano una progressione.

4.3 Come si trattano le lesioni?

- ◆ Si preferiscono le terapie ablative o escissionali che consentono l'asportazione del tessuto con successivo esame istologico del frammento di tessuto asportato. Questo è importante perché consente il riconoscimento di lesioni microinvasive non individuate con la biopsia.
- ◆ Generalmente le lesioni vengono asportate con un trattamento ambulatoriale e in anestesia locale (LEEP e cono laser), solo raramente viene effettuata l'asportazione chirurgica con anestesia generale (cono chirurgico). In questo caso infatti le complicanze per la donna sono maggiori e non pare ci sia un numero minore di recidive.

4.4 Dopo il trattamento la vita sessuale è come quella di prima?

- ◆ Il trattamento non ha conseguenze sulla vita sessuale.

4.5 La donna può ancora rimanere incinta? In caso di gravidanza ci sono problemi?

- ◆ Nella stragrande maggioranza dei casi il trattamento non comporta problemi neanche per le gravidanze successive. In casi molto particolari alcune delle donne trattate, soprattutto quelle che hanno avuto più trattamenti, necessitano di cerchiaggio per proseguire la gravidanza.
- ◆ E' importante sapere che le tecniche chirurgiche usate attualmente (chiamate tecniche di escissione con ansa diatermica-LEEP*) sono meno invasive delle tecniche chirurgiche tradizionali con bisturi (metanalisi Arbyn³⁷) e, come risulta dalla letteratura,³⁸ non sembrano aumentare significativamente i rischi in una gravidanza successiva, a meno che non sia stato necessario ripetere più volte i trattamenti o non sia stata effettuata una conizzazione estesa. Infatti, da molti studi³⁸⁻⁴⁴ emerge che è la quantità di tessuto rimossa dalla cervice che influenza l'aumentato rischio di parto pretermine. Sembra possibile, infatti, che la rimozione o la distruzione di molto tessuto possa causare un'inefficace continenza della cervice uterina. Ciò può comportare un aumentato rischio di parto pretermine e quindi di partorire bambini di basso peso alla nascita. Però solo uno studio retrospettivo finlandese⁴⁵ riporta un aumentato rischio di parto pretermine nelle donne sottoposte a conizzazione con LEEP. Tale dato non è tuttavia confermato da uno studio molto recente che dimostra che non c'è un

*acronimo derivante da termini inglesi che sta per "escissione con ansa diatermica".



aumentato rischio di parto pretermine, taglio cesareo o basso outcome neonatale nelle donne con precedente conizzazione cervicale.⁴⁶ Comunque, un eventuale parto pretermine può essere gestito con un'adeguata assistenza ostetrica durante la gravidanza e un'attenta assistenza neonatologica alla nascita. Nell'anamnesi ostetrica è quindi opportuno indagare sempre se la donna ha effettuato dei trattamenti al collo dell'utero.

In ogni caso, i ginecologi che effettuano i trattamenti nell'ambito dei programmi di screening sono formati per impiegare la tecnica meno invasiva possibile, nel rispetto della gravità e topografia della lesione. Al fine di ridurre il rischio di conseguenze ostetriche negative, soprattutto nelle giovani donne, andranno identificate bene le sedi delle lesioni da trattare. A volte, per ridurre la perdita di tessuto possono essere utilizzate tecniche combinate, escissionali e distruttive.

Bibliografia Sezioni 1-4

1. IARC. International Agency for Research on Cancer, WHO. Cervix Cancer Screening. *IARC Handbooks of Cancer Prevention*. Lione 2005.
2. Bouvard V, Baan R, Straif K et al. A review of human carcinogens – Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009;10(4):321-22.
3. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007;370:890-907
4. Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. *Obstet Gynecol* 2009;113(1):18-25.
5. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH. Epidemiologic natural history and clinical management of Human Papillomavirus (HPV) Disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model. *BMC Infect Dis* 2009;9:119 [PubMed:19640281].
6. Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, Darragh TM et al. Rate of and Risks for Regression of CIN-2 in adolescents and young women. *Obstet Gynecol* 2010;116(6):1373-80.
7. Alexander RE, Davidson DD, Lopez-Beltran A, Montironi R et al. Human papillomavirus is not an etiologic agent of urothelial inverted papillomas. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1223-8.
8. Nakazaki N, Zaitse M, Mikami K, Yui S, Kanatani A et al. Coincidence of HPV11-positive urethral condyloma acuminatum and HPV-negative multiple bladder papillomas in a female. *Case Rep Med* 2012;2012:602819 (doi:10.1155/2012/602819)
9. Miliaras D, Vakalopoulos I, Anagnostou E. Squamous cell papilloma of the urinary bladder endoscopically mimicking cancer. *Case Rep Pathol* 2013;2013:486312 (doi:10.1155/2013/486312).
10. Bulkman N et al. 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;370:1764-72.
11. Naucler P et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1589-97.
12. Arbyn M, Ronco G, Anttila A et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012;30 (Suppl 5):F88-99.

13. Ronco et al. Livello di attivazione ed indicatori di processo dei programmi organizzati di screening dei tumori del collo dell'utero in Italia. Osservatorio Nazionale Screening. Nono rapporto. 2011. www.osservatorionazionale screening.it
14. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised trial. *Lancet Oncol* 2006;7:547-55.
15. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(11):765-74.
16. Ronco G, Brezzi S, Carozzi F et al. The new technologies for cervical cancer screening randomised controlled trial. An overview of results during the first phase of recruitment. *Gynecol Oncol* 2007;107 (1 Suppl 1).
17. Giorgi-Rossi P, Segnan N, Zappa M et al. The impact of new technologies in cervical cancer screening: results of the recruitment phase of a large randomised controlled trial from a public health perspective. *Int J Cancer* 2007;121(12):2729-34.
18. Confortini M, Bondi A, Cariaggi MP et al. Interlaboratory reproducibility of liquid-based equivocal cervical cytology within a randomized controlled trial framework. *Diagn Cytopathol* 2007;35(9):541-44.
19. Ronco G, Cuzick J, Pierotti P et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial. *BMJ* 2007;335:28.
20. Ronco G, Cuzick J, Segnan N et al. HPV triage for low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. *Eur J Cancer* 2007;43:476-80.
21. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F et al. Results at recruitment from a randomised controlled trial comparing Human Papillomavirus testing alone to conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:492-501.
22. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F et al. New technologies for cervical cancer screening (NTCC) working group. Efficacy of Human Papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:249-57.
23. Carozzi F, Gillio-Tos A, Confortini M et al.; NTCC working group. Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia during follow-up in HPV-positive women according to baseline p16-INK4A results: a prospective analysis of a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:168-76.
24. Giorgi Rossi P, Carozzi F, Collina G et al.; NTCC Working Group. HPV testing is an efficient management choice for women with inadequate liquid-based cytology in cervical cancer screening. *Am J Clin Pathol* 2012;138:65-71.
25. Carozzi F, Ronco G, Gillio-Tos A, De Marco L et al.; New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Concurrent infections with multiple human papillomavirus (HPV) types in the New Technologies for Cervical Cancer (NTCC) screening study. *Eur J Cancer* 2012;48:1633-7.
26. Gillio-Tos A, De Marco L, Carozzi FM, Del Mistro A et al; New Technologies for Cervical Cancer Screening Working Group. Clinical impact of the analytical specificity of the hybrid



- capture 2 test: data from the New Technologies for Cervical Cancer (NTCC) study. *J Clin Microbiol* 2013;51:2901-7.
27. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S et al; International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomized controlled trials. *Lancet* 2014;383:524-32.
 28. GISCi, Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma. Raccomandazioni sul test HR-HPV come test di screening primario e rivisitazione del ruolo del Pap-test. 2010 www.gisci.it
 29. Ronco G, Biggeri A, Confortini M et al. Health technology assessment report: HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors. *Epidemiol Prev* 2012;36 (3-4 Suppl 1):e1-72.
 30. GISCi, Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma. Utilizzo del test HPV-HR nel triage delle ASC-US, del L-SIL in donne con più di 35 anni, nel follow-up delle donne con citologia ASC-US+ dopo un approfondimento di secondo livello negativo per CIN2+ e nel follow-up dopo un trattamento delle lesioni CIN2-3. 2012. www.gisci.it
 31. Ministero della salute. Dipartimento di sanità pubblica e dell'innovazione. Direzione generale della prevenzione. Piano nazionale della prevenzione 2010-2012. Documento di indirizzo sullo screening per il cancro della prostata, per il tumore del polmone con CT scan a bassa dose e sull'utilizzo dell'Hpv-Dna come test primario per lo screening del cancro del collo dell'utero. www.osservatorionazionalescreening.it
 32. GISCi, Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma. Indicazioni per il prelievo citologico nello screening per il carcinoma cervicale. 2008. www.gisci.it
 33. Ministero della salute. Direzione generale della prevenzione. Screening oncologici. Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della cervice uterina, del cancro della mammella, del cancro del colon retto. Gruppi di lavoro nominati dal Decreto del Ministro della salute del 18 ottobre 2005, in applicazione della Legge 138 del 2004 (art. 2bis) Roma, 2006. www.osservatorionazionalescreening.it
 34. Roura E, Castellsagué X, Pawlita M, Travier N et al. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort. *International Journal of Cancer* 2014;135:453-66.
 35. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 2007;91:74-84.
 36. Syrjanen K et al. Oral contraceptives are not an independent risk factor for cervical intraepithelial reoplasia or hight-risk human papillomavirus infections. *Anticancer Res* 2006;26(6C):4729-40 [Medline].
 37. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoons C et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1284.
 38. Castanon A, Brocklehurst P, Evans H et al. for the PaCT Study Group. Risk of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia among women attending colposcopy in England: retrospective-prospective cohort study *BMJ* 2012;345:e5174.
 39. Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, Tabor A, Kjaer SK. Loop electrosurgical excision of the

- ## NOTE

44

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.



Commenti alla sezione 5: IL VACCINO CONTRO IL VIRUS HPV

5.1 Da quando c'è un vaccino per l'HPV?

- ◆ Nel settembre 2006 la Commissione europea ha rilasciato alla casa farmaceutica SANOFI PASTEUR-MSD l'autorizzazione per l'immissione in commercio per Gardasil® (vaccino papilloma virus umano), valida in tutta l'Unione europea.
- ◆ Il 28 febbraio 2007 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha autorizzato la commercializzazione del Gardasil®.
- ◆ Nel settembre 2007 la Commissione europea ha rilasciato a GLAXO SMITH KLINE BIOLOGICALS S.A. l'autorizzazione all'immissione in commercio per Cervarix® valida in tutta l'Unione europea.
- ◆ Il 29 ottobre 2007 l'AIFA ha autorizzato la commercializzazione del Cervarix®.

5.2 Di che tipo di vaccini si tratta?

- ◆ Si tratta di vaccini costituiti da "involucri" vuoti che non contengono né DNA né altre proteine del virus; sono quindi non infettanti e non oncogeni. I vaccini, infatti, sono ottenuti con la tecnologia DNA-ricombinante, che permette di produrre gli antigeni virali purificati, i quali vanno a costituire le particelle simil-virali (VLP). I vaccini, inoltre contengono un adiuvante, cioè una sostanza che aumenta la risposta immunitaria.
- ◆ Il Gardasil® è un vaccino quadrivalente. Protegge dall'infezione dei tipi virali ad alto rischio 16 e 18, responsabili del 70% dei carcinomi della cervice uterina. Protegge inoltre dai tipi a basso rischio 6 e 11 responsabili dei condilomi genitali. L'adiuvante è alluminio idrossifosfato solfato amorfo.
- ◆ Il Cervarix® è un vaccino bivalente, diretto contro i tipi ad alto rischio 16 e 18. L'adiuvante è AS04 (3-O-desacyl-4'-monofosforil lipide A + alluminio idrossido).
- ◆ L'azione del vaccino è preventiva e non terapeutica, e si esplica mediante la produzione di anticorpi neutralizzanti.

5.3 Che studi sono stati fatti? Che cosa ci dicono questi studi?

- ◆ Sono stati condotti trial randomizzati che hanno coinvolto circa 20.000 donne per ciascuno dei due vaccini, in particolare, donne tra i 15 e i 25 anni per il vaccino bivalente, e tra i 15 e i 26 anni per il vaccino quadrivalente. Gli studi sono stati effettuati confrontando il vaccino con un placebo, cioè con un vaccino fittizio.
- ◆ In questi studi sono state valutate la **sicurezza**, l'**immunogenicità** e l'**efficacia clinica** dei vaccini, ossia la loro capacità di produrre anticorpi specifici e di prevenire le lesioni preinvasive di alto grado (CIN2/3) nel gruppo delle vaccinate.
- ◆ E' stata inoltre valutata la durata della protezione indotta: per ambedue i vaccini la valutazione è stata fatta anche per le lesioni preinvasive della vagina e della vulva, per il vaccino quadrivalente anche per i condilomi floridi.
- ◆ Gli studi non si sono proposti di esaminare il numero di donne che sviluppavano una lesione invasiva. Questo infatti avrebbe implicato un tempo lunghissimo per la sperimentazione: le donne partecipanti erano giovani, le lesioni impiegano più di 20 anni a progredire, e il picco di incidenza del cervicocarcinoma è intorno ai 45 anni. Inoltre, non sarebbe stato etico attendere, senza intervenire, lo sviluppo di lesioni invasive.

- ◆ I dati finora pubblicati sono relativi alle donne seguite con un follow-up di almeno 8-9 anni, ovvero per tutto il periodo possibile dopo la conclusione degli studi.
- ◆ La **risposta anticorpale** è stata studiata inizialmente nelle donne dai 10 ai 25 anni, poi anche in altre fasce di età. Nelle donne vaccinate si è sviluppata una risposta anticorpale molto più elevata di quella indotta dall'infezione naturale: da 50 a 100 volte maggiore. Il picco degli anticorpi viene raggiunto dopo la terza dose di vaccino, poi c'è un parziale declino e dopo 24 mesi si raggiungono valori stabili. Per il vaccino bivalente è stata recentemente dimostrata una persistenza della risposta immunitaria contro i ceppi HPV-16 e HPV-18 per più di 9 anni. Per il vaccino quadrivalente è stato osservato un calo della risposta immunitaria contro HPV-18 dopo circa 4 anni, mentre l'efficacia clinica persiste per tutto il follow-up disponibile al momento (7-8 anni).
- ◆ Si deve comunque tenere presente che al momento non è possibile definire un **correlato anticorpale** per l'efficacia clinica, cioè non conosciamo il valore di anticorpi corrispondente a un livello di protezione certo. Per questo motivo gli studi sulla risposta anticorpale non possono essere utilizzati per stimare direttamente la durata dell'immunità.
- ◆ Per entrambi i vaccini è stato dimostrato che la somministrazione di una dose addizionale anche dopo anni dall'inizio del ciclo vaccinale induce una rapida e forte risposta anamnestica, con livelli anticorpali superiori a quelli osservati un mese dopo la dose 3 (**memoria immunitaria**).

5.4 I vaccini sono efficaci?

- ◆ I risultati di efficacia derivano dagli studi randomizzati in cui le donne sono state attivamente seguite per 4 anni. La grande maggioranza delle donne giovani arruolate erano *naïve* per i tipi di HPV compresi nel vaccino (cioè non erano mai venute a contatto in precedenza con il virus HPV) e hanno correttamente ricevuto le tre dosi di vaccino/placebo. Le analisi sono state fatte oltre che per questo gruppo anche per la popolazione *non-naïve*, cioè le donne che avevano ricevuto meno di tre dosi o avevano evidenza di infezione o alterazioni citologiche al momento dell'arruolamento. Il follow-up sta continuando in un sottogruppo di donne. Sono stati anche condotti studi su donne adulte e uomini.

Efficacia in donne giovani (15/16-24/26 anni) su lesioni dai tipi di HPV contenuti nei vaccini.

- Nelle donne che non hanno ancora contratto l'infezione con i tipi 16/18 i vaccini hanno dimostrato un'efficacia del 100% nel prevenire per almeno 5 anni le lesioni preinvasive di alto grado (CIN2/3) dovute a questi tipi.
- Nelle donne che avevano evidenza di infezione o alterazioni citologiche o non avevano ricevuto tutte le dosi di vaccino l'efficacia si abbassava al 45-55%, risultato di una efficacia del 100% nelle donne non infette e una non efficacia protettiva contro le infezioni già in atto.
- In donne con infezione in atto i vaccini non hanno alcun effetto né sulla *clearance* del virus né sulla progressione a lesione.
- Una recente analisi retrospettiva sulle donne degli studi che erano state sottoposte a terapia escissionale per lesioni cervicali di alto grado dopo la somministrazione del vaccino (o placebo) ha indicato un possibile beneficio del vaccino nel ridurre le successive recidive. Questi risultati necessitano di ulteriore conferma.



- Per quanto riguarda la prevenzione dei condilomi genitali, il vaccino quadrivalente ha dimostrato un'efficacia superiore al 95% nelle donne che non avevano ancora contratto l'infezione con i tipi 6/11. In Australia, dove il vaccino è usato da più tempo, è già stata registrata una riduzione dell'incidenza dei condilomi genitali, riduzione elevatissima nelle donne sotto i 21 anni e significativa anche in donne e uomini eterosessuali sotto i 30 anni.

Efficacia in donne adulte (24-45 anni) su lesioni dai tipi di HPV contenuti nei vaccini.

- Per le donne tra i 25 e i 45 anni senza evidenza di precedente esposizione ai tipi vaccinali il vaccino quadrivalente si è dimostrato efficace nel prevenire tutte le CIN complessivamente, le infezioni persistenti e le lesioni genitali esterne. In questi studi la riduzione di CIN2/3 non ha raggiunto la significatività statistica, ma i risultati vanno comunque nella direzione di una forte efficacia anche per queste lesioni.
- L'efficacia cumulativa in tutte le donne vaccinate è stata inferiore al 50%, con riduzioni modeste del numero di colposcopie, biopsie e trattamenti escissionali.

Efficacia in donne giovani (15/16-24/26 anni) su lesioni da tipi di HPV non contenuti nei vaccini (cross-protezione).

- Alcuni studi hanno dimostrato per entrambi i vaccini una risposta anticorpale parziale verso tipi di virus non contenuti nel vaccino ma geneticamente correlati con i tipi 16 e 18. Tale fenomeno viene chiamato cross-protezione, e potrebbe rappresentare una protezione aggiuntiva contro il carcinoma della cervice.
- Comunque, anche se la protezione verso il carcinoma è verosimilmente maggiore del 70%, rimane una parte di tumori dovuta ad altri tipi contro cui il vaccino non può fare nulla.

5.5 A quale età si può fare il vaccino?

- ◆ In Italia e in Europa è stata autorizzata la commercializzazione di entrambi i vaccini per le donne e per le ragazze di età superiore ai 9 anni.
- ◆ Le indicazioni d'uso indicano ambedue i vaccini come efficaci fino a 45 anni.

5.6 A quale età è consigliato fare il vaccino?

- ◆ Quello che sappiamo è che per sfruttare al massimo la sua efficacia profilattica il vaccino va fatto prima di avere acquisito l'infezione da HPV, e quindi prima di avere il primo rapporto sessuale. L'unico modo per ottenere questo in una vaccinazione di massa è vaccinare ragazze all'inizio dell'adolescenza.
- ◆ Per tale motivo in Italia il vaccino è raccomandato e gratuito (campagna vaccinale con invito) per le ragazze nel 12° anno di vita (cioè nelle ragazze che hanno compiuto 11 anni).
- ◆ In diverse Regioni il vaccino è disponibile per le donne fino ai 25-26 anni o fino ai 45 anni a un prezzo agevolato, e può essere fatto presso le strutture sanitarie deputate all'erogazione delle vaccinazioni.
- ◆ Le ragazze e le donne che hanno già avuto rapporti sessuali potrebbero avere un'infezione provocata da un tipo di HPV contenuto nel vaccino: in questo caso riceveranno un beneficio parziale dal vaccino, perché saranno protette solo per gli altri tipi. Occorre inoltre considerare che la risposta anticorpale diminuisce con l'aumentare dell'età.

5.7 Che cosa possiamo consigliare allora a una donna sopra i 26 anni?

- ◆ Di fare lo screening: infatti il Pap-test fatto regolarmente ogni tre anni conferisce una protezione superiore a quella del vaccino (vedi 5.11).
- ◆ Se una donna sopra i 26 anni decide di fare il vaccino, deve essere informata che potrebbe avere un vantaggio, ma minore (vedi 5.6) e deve comunque continuare a fare lo screening.

5.8 E' consigliabile per le donne che hanno già avuto rapporti sessuali o che hanno più di 26 anni di fare un test HPV prima di vaccinarsi?

- ◆ No, il test HPV non è consigliato prima della vaccinazione, come indicato anche dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS). Sappiamo infatti che:
 - **sotto i 25 anni** l'infezione da HPV è molto frequente, e sia l'infezione sia le alterazioni che essa può provocare tendono a scomparire da sole nella maggior parte dei casi. Se facessero il test, molte giovani donne risulterebbero positive: questo comporterebbe un rischio consistente di sovradiagnosi e sovratrattamento, oltre che un elevato carico d'ansia;
 - la massima efficacia del vaccino è dimostrata in donne mai esposte al virus;
 - il vaccino è efficace e sicuro anche in donne che sono state esposte al virus in passato (cioè che hanno un test positivo per la presenza di anticorpi verso i tipi contenuti nel vaccino), ma che non hanno evidenza di un'infezione in atto (cioè che hanno un test HPV negativo). I dati che abbiamo, però, non sono ancora sufficienti per stimare con esattezza l'entità di questa protezione, che potrebbe essere simile a quella delle donne mai esposte, o minore. Occorre inoltre considerare che il test per cercare la presenza di anticorpi e quindi identificare questo gruppo di donne non è commercialmente disponibile;
 - se una donna **sopra i 25 anni** desidera fare un test HPV prima di vaccinarsi, può farlo, ma deve essere informata sul fatto che, anche se fosse positiva a uno dei virus contro cui è diretto il vaccino, avrebbe beneficio vaccinandosi contro gli altri;
 - se risultasse negativa, potrebbe davvero non avere avuto l'infezione in passato; oppure potrebbe averla avuta (e noi non saremmo in grado di dirglielo). In questo caso il vaccino sarebbe efficace, anche se non sappiamo esattamente in quale misura;
 - inoltre, la donna dovrebbe anche sapere che il test è a suo carico.
- ◆ In conclusione, le informazioni che una donna con più di 25 anni potrebbe avere dal fare un test HPV prima del vaccino potrebbero essere utili, ma non esaustive. Attualmente, non ci sono raccomandazioni sul fatto di eseguire un test HPV prima della vaccinazione. Questa decisione, come quella di vaccinarsi, rientra nella sfera delle scelte individuali che una donna può operare dopo, e questo è il punto cruciale, essere stata correttamente informata dal proprio medico.

5.9 Le donne vaccinate dovranno continuare a fare lo screening?

- ◆ Assolutamente sì: anche le donne vaccinate dovranno continuare a fare lo screening, per il momento con il Pap-test ogni tre anni a partire dai 25 anni di età.
- ◆ Bisognerà poi valutare l'opportunità di altre strategie di screening, incluso un intervallo più lungo, o il fatto di ritardare il primo test nelle donne vaccinate, che hanno un rischio minore e dovuto a virus con un minore potenziale oncogeno.



5.10 I programmi di screening dovranno continuare a esistere?

- ◆ Assolutamente sì, e almeno per due ragioni:
 - La prima è che il vaccino è offerto gratuitamente alle ragazze nate dal 1996 in poi. Molto difficilmente verrà offerta una vaccinazione di massa a donne con più di 25 anni, perché ne ricevono un vantaggio minore rispetto alle donne più giovani. Dunque, per le donne con più di 25 anni la migliore prevenzione possibile è lo screening.
 - La seconda è che il vaccino copre solo due ceppi, responsabili del 70% dei cancri invasivi, mentre il Pap-test triennale offre una protezione che può arrivare fino al 90%. Dunque, fare solo il vaccino e non fare lo screening comporterebbe un aumento del rischio residuo di cancro invasivo, una vera sconfitta per la sanità pubblica.

5.11 Se il tumore della cervice è ben controllabile attraverso lo screening, perché allora si è pensato a un vaccino?

- ◆ A questa domanda si possono dare molte e diverse risposte, alcune sicuramente opinabili da un punto di vista di sanità pubblica, altre invece poco discutibili.
- ◆ Per le donne la prevenzione primaria (no infezione) è sicuramente meglio della prevenzione secondaria (diagnosi precoce e trattamento).
- ◆ Perché il Pap-test possa proteggere dal cancro della cervice deve essere ripetuto ogni 3-5 anni. Non tutte le donne lo fanno: dal 20 al 35% delle donne italiane non è coperto e proprio in queste donne si verifica la maggior parte dei cancri invasivi.
- ◆ In caso di Pap-test positivo bisogna percorrere un complesso iter di accertamenti che non tutte le donne completano: una parte consistente dei cancri in Italia si verifica in donne con un Pap-test anormale e accertamenti non completati nel recente passato.
- ◆ Il vaccino è efficace anche nella prevenzione degli adenocarcinomi, per i quali lo screening offre una protezione limitata.
- ◆ Il vaccino protegge anche da altre forme di cancro (orofaringe, ano, vulva, vagina), azione che da sola non giustifica una campagna di vaccinazione, ma comunque costituisce un vantaggio aggiuntivo.
- ◆ Inoltre, non dobbiamo dimenticare che il vaccino potrebbe essere in futuro la risposta più valida per i paesi poveri in cui l'attuazione dello screening ha incontrato enormi difficoltà. Ovviamente, al momento attuale il costo del vaccino rende proibitiva tale ipotesi, al di fuori di programmi umanitari.

5.12 Quando è iniziata la vaccinazione gratuita nelle ragazze di 11 anni?

- ◆ In molte Regioni la vaccinazione è iniziata nel 2008, e attualmente tutte le Regioni hanno attivato la campagna di vaccinazione. In alcune Regioni sono state vaccinate anche altre coorti d'età.

5.13 Dove si compra il vaccino? Quanto costa?

- ◆ In tutte le Regioni il vaccino è gratuito per le ragazze nel 12° anno di vita (cioè che hanno compiuto 11 anni). Il vaccino viene generalmente somministrato presso i servizi vaccinali pubblici delle aziende sanitarie. Il diritto alla gratuità viene mantenuto fino ai 16, o ai 18 o ai 25 anni, a seconda della Regione.
- ◆ Per le donne fino ai 26 o fino ai 45 anni (anche in questo caso varia fra Regioni) il vaccino

può essere disponibile a un prezzo “agevolato” presso le strutture del Servizio sanitario nazionale deputate all'erogazione delle vaccinazioni. La fascia d'età e il contributo variano da Regione a Regione. I dettagli sono reperibili sul sito dell'Istituto superiore di sanità (<http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/aggiornamenti.asp>). Per tutte le altre donne il vaccino è disponibile per l'acquisto in farmacia dietro presentazione di prescrizione medica.

- ◆ Il prezzo al pubblico del Gardasil® è di 171,64 euro per una dose. Il prezzo al pubblico del Cervarix® è di 156,79 euro a dose.

5.14 Come si fa il vaccino?

- ◆ Il vaccino deve essere somministrato per iniezione intramuscolare. Il sito preferito è la regione deltoidea del braccio.
- ◆ Il vaccino non deve essere iniettato per via intravascolare. Le somministrazioni per via sottocutanea e intradermica non sono state studiate.
- ◆ Ambedue i vaccini hanno recentemente cambiato schedula vaccinale, che varia in funzione dell'età della donna.
- ◆ Cervarix®: fino a 14 anni viene somministrato in due dosi, con un intervallo di 6 mesi tra la prima e la seconda dose. Dai 15 anni viene somministrato in tre dosi, lasciando trascorrere un intervallo di 1 mese tra la prima e la seconda dose e un intervallo di 5 mesi tra la seconda e la terza.
- ◆ Gardasil®: fino a 13 anni può essere somministrato in due dosi con un intervallo di 6 mesi fra la prima e la seconda dose. In alternativa può essere somministrato in tre dosi con la schedula classica. Dai 14 anni viene somministrato in tre dosi, lasciando trascorrere un intervallo di 2 mesi tra la prima e la seconda dose e un intervallo di 4 mesi tra la seconda e la terza.
- ◆ Sia per Cervarix® sia per Gardasil® è necessario che l'intervallo fra le due dosi sia di almeno 6 mesi, se l'intervallo è inferiore è necessario fare anche una terza dose.

5.15 Quanto dura l'efficacia del vaccino?

- ◆ Non conosciamo ancora la durata della protezione né il livello anticorpale necessario a garantirla (correlato anticorpale, vedi 5.3). Dai dati di follow-up disponibili finora emerge che un richiamo non è necessario fino a circa 9 anni dopo la vaccinazione, ma probabilmente per tempi ancora più lunghi, secondo la stima fornita da modelli matematici). Il follow-up continua e garantisce la pronta segnalazione dell'eventuale necessità di un richiamo.

5.16 E' sicuro questo vaccino?

- ◆ Entrambi i vaccini sono preparati con particelle dell'involucro del virus (capsidi virali), che esternamente sono del tutto simili al virus. Però non contengono DNA e quindi non possono infettare le cellule, riprodursi o causare malattia.

5.17 Che reazioni può provocare?

- ◆ Per il Gardasil® gli effetti indesiderati classificati come molto comuni (cioè più di 1 su 10) sono febbre e rossore, dolore e gonfiore nel sito di iniezione. Quelli classificati come comuni (cioè da 1 su 10 a 1 su 100) sono sanguinamento e prurito nel sito di iniezione.
- ◆ Per il Cervarix® gli effetti indesiderati classificati come molto comuni (cioè più di 1 su 10) sono: dolore, gonfiore e arrossamento nel sito d'iniezione; cefalea; mialgia. Quelli classificati



come comuni (cioè da 1 su 10 a 1 su 100) sono: sintomi gastrointestinali; prurito, rash cutaneo, orticaria; artralgia; febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$.

- ◆ I vaccini si sono rivelati sicuri, ovvero non ci sono stati aumenti di reazioni avverse gravi, per quanto permette di valutare la dimensione delle popolazioni su cui sono stati testati. Come sempre, infatti, quando si immettono sul mercato nuovi farmaci sono teoricamente possibili degli effetti collaterali rari che si manifestano solo quando i farmaci sono usati da un numero altissimo di persone. Il Cervarix[®] inoltre utilizza un adiuvante di nuova formulazione per il quale non vi è esperienza di vaccinazioni di massa.
- ◆ Per questo è importante avvertire le persone che si vaccineranno di segnalare al proprio medico sintomi particolari; infatti ciascun medico è tenuto alla segnalazione di tutte le sospette reazioni avverse da vaccino.
- ◆ Ricordiamo inoltre che, come per tutti i vaccini, è buona pratica chiedere alle persone vaccinate di aspettare 15'-30' circa prima di lasciare l'ambulatorio. Inoltre, l'AIFA ha previsto che i vaccini siano sottoposti a sorveglianza e monitoraggio da parte dell'Istituto superiore di sanità.
- ◆ Segnaliamo anche che né il Gardasil[®] né il Cervarix[®] contengono mercurio o thimerosal o squalene. Lo specifichiamo perché alcuni utenti potrebbero chiederlo. Questi composti, che sono o erano contenuti in alcuni vaccini pediatrici, sono stati oggetto negli ultimi anni di un acceso dibattito. Sono stati infatti messi in relazione con l'aumento di incidenza dell'autismo infantile. Studi recenti ed estesi hanno escluso l'esistenza di un nesso di causalità ma questa ipotesi gode ancora di vasto credito in certi settori dell'opinione pubblica.
- ◆ Dal 2006 i due vaccini sono stati autorizzati in più di 110 nazioni e sono state distribuite più di 120 milioni di dosi: il profilo di sicurezza è stato simile a quello trovato negli studi randomizzati, e non è stato segnalato l'aumento di malattie autoimmuni in relazione alla vaccinazione o all'età.

5.18 Ci sono delle controindicazioni all'uso del vaccino?

- ◆ Non dovrebbero usare il vaccino le persone che sono allergiche ai principi attivi o a uno qualsiasi degli eccipienti.
- ◆ Le persone che sviluppano sintomi indicativi di ipersensibilità dopo aver ricevuto una dose di vaccino non devono ricevere le dosi successive.
- ◆ La somministrazione del vaccino deve essere rimandata nelle persone con malattie febbrili gravi in fase acuta. Tuttavia un'infezione minore, come una lieve infezione del tratto respiratorio o un lieve rialzo febbrile, non rappresenta una controindicazione al vaccino.
- ◆ Il vaccino deve essere somministrato con cautela in chi è affetto da disturbi della coagulazione, perché si può verificare un sanguinamento a seguito dell'iniezione intramuscolare.
- ◆ Non ci sono dati sull'uso del vaccino in persone con risposta immunitaria ridotta.
- ◆ Come per tutti i vaccini iniettabili deve sempre essere disponibile un adeguato trattamento medico nel caso si verifichi una reazione anafilattica.
- ◆ Come per tutti i nuovi farmaci, non sappiamo ancora se il vaccino può provocare delle reazioni molto rare o che si sviluppano dopo molti anni. Le donne che hanno partecipato agli studi sul vaccino non hanno avuto nessuna reazione grave.

5.19 Le donne in gravidanza possono vaccinarsi?

- ◆ Il vaccino non deve essere somministrato alle donne in gravidanza.

- ◆ Gli studi sul vaccino non hanno dimostrato problemi particolari per la madre o per il feto, ma l'evidenza è limitata e sono necessari ulteriori studi.
- ◆ Se una donna scopre di essere incinta dopo che ha fatto la prima dose di vaccino deve aspettare la fine della gravidanza prima di completare il ciclo vaccinale.

5.20 Perché la vaccinazione è offerta gratuitamente ai maschi solo in alcune Regioni?

- ◆ Perché nell'uomo il virus HPV provoca più raramente il cancro. Sarebbe quindi una strategia molto costosa vaccinare i maschi per prevenire tumori meno frequenti (e i condilomi).
- ◆ La vaccinazione maschile potrebbe ridurre la trasmissione del virus alle donne. E' stato però stimato che se la vaccinazione femminile fosse molto estesa il vantaggio aggiuntivo di vaccinare anche i maschi sarebbe molto limitato.
- ◆ Gli studi effettuati sui maschi hanno dimostrato che il vaccino quadrivalente ha un'efficacia dell'86% nel prevenire infezioni persistenti e un'efficacia del 90% nel prevenire le lesioni esterne indotte dai tipi virali vaccino-correlati. Gli studi hanno coinvolto 4.065 maschi dai 16 ai 26 anni seguiti per tre anni. Quindi il vaccino è efficace anche nei maschi, e per questo motivo alcune Regioni hanno cominciato la vaccinazione nei giovani uomini, mentre altre hanno valutato che fosse più conveniente concentrare le risorse nella vaccinazione delle ragazze. Comunque, come raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la vaccinazione per le giovani donne è la strategia di sanità pubblica che comporta il migliore rapporto tra i costi e i benefici contro il carcinoma della cervice uterina.
- ◆ Vi sono alcuni gruppi di uomini che hanno un rischio molto alto di sviluppare tumori HPV correlati all'ano o al pene, in particolare gli omosessuali che hanno rapporti sessuali con molti partner. A queste persone il vaccino può portare un vantaggio di salute rilevante.
- ◆ Anche gli uomini e le donne positivi al virus HIV (*human immunodeficiency virus*, agente responsabile della sindrome da immunodeficienza acquisita, AIDS) dovrebbero essere vaccinati attivamente perché hanno un rischio maggiore di sviluppare tumori HPV-correlati.
- ◆ In alcune Regioni il vaccino è disponibile a un prezzo "agevolato" presso le strutture del Servizio sanitario nazionale deputate all'erogazione delle vaccinazioni anche per i ragazzi fino ai 26 anni.

5.21 Quali sono gli studi in corso?

- ◆ Sta continuando la ricerca di base sul vaccino: sono in corso studi sull'efficacia nei maschi, sull'efficacia di un vaccino nonavalente e di un vaccino a scopo terapeutico.
- ◆ Ci sono poi studi di sanità pubblica. Alcuni riguardano l'impatto reale del vaccino sulle politiche di screening, sulla incidenza dei tumori, sulla accettabilità da parte delle donne, sulla sicurezza riguardante eventi rari o a lungo termine. Ci sono poi studi di impatto teorici e valutazioni costi-efficacia.

5.22 Dove si possono trovare altre informazioni sul vaccino HPV?

- ◆ Sul sito di Epicentro: www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/2014.asp e su quello dell'OMS: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/#.VT9ylbAJ9JM.mailto
- ◆ Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX et al. HPV PATRICIA study group. 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 doubleblind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 2161e70.



- ◆ FUTURE II Study group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Eng J Med* 2007; 356: 1915e27.
- ◆ Joura EA et al. HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine* 2008; 26: 6844-51.
- ◆ Jenkins D. A review of cross-protection against oncogenic HPV by an HPVASO4-adjuvant cervical cancer vaccine: importance of virological and clinical endpoints and implications for mass vaccination in cervical cancer prevention. *Gynecol Oncol* 2008; 110: S18-S25.
- ◆ Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Background Paper 2008 (www.who.int/immunization/documents/HPVBGpaper05032009.pdf)
- ◆ Meeting report. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. *Biologicals* 2009; 37: 338-44 (www.who.int/wer/2009/wer8415.pdf).
- ◆ *Human papillomavirus laboratory manual. First edition.* 2009, WHO (whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_IVB_10.12_eng.pdf).
- ◆ Paavonen J, Naud P, Salmeron J et al. Efficacy of Human papillomavirus (HPV)-16/18 ASO4-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.
- ◆ Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum Vaccin* 2009; 5(10): 696-704.
- ◆ Munoz N, Monalastas R, Pitisuttithum P et al. 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.
- ◆ Romanowski B. Long term protection against cervical infection with the human papillomavirus: Review of currently available vaccines. *Hum Vaccin* 2011; 7(2): 161-69.
- ◆ McKeage K, Romanowski B. ASO4-adjuvanted human papillomavirus (HPV) types 16 and 18 vaccine (Cervarix®): a review of its use in the prevention of premalignant cervical lesions and cervical cancer causally related to certain oncogenic HPV types. *Drugs* 2011; 71(4): 465-88.
- ◆ Castellsaguè X, Munoz N, Pitisuttithum P et al. End of study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 25-45 years of age. *Br J Cancer* 2011; 105(1): 28-37.
- ◆ Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Eng J Med* 2011; 364: 401-11.
- ◆ Kim JJ. Weighing the benefits and costs of HPV vaccination of young men. *N Eng J Med* 2011; 364: 393-95.
- ◆ Schiller JT, Lowy DR. Understanding and learning from the success of prophylactic human papilloma virus vaccines. *Nature Rev Microbiol* 2012;10:681-692.
- ◆ Schiller JT, Castellsaguè X, Garland SM. A review of clinical trials of human papilloma virus vaccines. *Vaccine* 2012;30S:F123-F138.
- ◆ Malagon T, Drolet M, Boily MC et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12:781-789.
- ◆ Ali H, Donovan B, Wand H et al. Genital warts in young Australian five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013;346: f2032 (published 19 April 2013).

56

In caso di gravidanza i condilomi genitali comportano dei rischi per il bambino?

- ## NOTE

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins or other markings on the paper.