

## Battere sul tempo l'HPV (a meno che il tempo non batta il vaccino)

**Daniela Condorelli**  
Occhio Clinico

**A pochi giorni dall'approvazione del vaccino contro il papilloma virus, il Ministero della salute ha annunciato la volontà di renderlo gratuito per le adolescenti non ancora infette. Tuttavia la controversia in ambito scientifico sull'efficacia di questa misura nel prevenire il cancro della cervice non è affatto risolta.**

Nel mondo sono 493 mila ogni anno le donne che sviluppano un cancro della cervice uterina e 273 mila ne muoiono. Ma l'80 per cento dei casi e l'85 per cento delle morti avviene nei paesi poveri. «La mortalità in Europa occidentale è pari a un decimo di quella in Africa orientale: 3,4 contro 34,6 ogni centomila donne», spiega Vittorio Basevi del CEVEAS, il Centro per la valutazione dell'efficacia dell'assistenza sanitaria di Modena.

In Europa, il cancro della cervice è al settimo posto per incidenza e mortalità tra i tumori che colpiscono le donne e, in Italia, sono 3.500 ogni anno le donne che sviluppano il tumore e circa mille quelle che ne muoio-

no. Incidenza e mortalità per cancro della cervice sono poi in diminuzione, soprattutto grazie alla diffusione dello screening basato sul Pap test triennale delle donne tra 25 e 64 anni (vedi il box 1).

«Rischia di sviluppare un tumore della cervice uterina una donna italiana su 163 e di morirne una su 1.250», precisa Basevi, «e si pensi, a paragone, che una donna ogni 11 rischia di sviluppare un tumore alla mammella e una ogni 50 di morirne».

### L'invisibile responsabile

L'Organizzazione mondiale della sanità ha riconosciuto che il carcinoma della cervice uterina è totalmente riconducibile all'infezione del tratto genitale da parte di tipi oncogeni del papilloma virus umano (HPV). Anche se oltre il 75 per cento delle donne si infetta nel corso della vita (e il 50 per cento con un tipo potenzialmente oncogeno), la maggior parte (70-90 per cento) delle infezioni è transitoria, perché il virus viene eliminato dal sistema immunitario prima di sviluppare un effetto patogeno (*Bollettino d'informazione sui farmaci*, Anonimo 2007; *Occhio Clinico* 2004; 2: 12).

La persistenza dell'infezione è la condizione necessaria per l'instaurarsi di lesioni precancerose che, se non trattate, possono progredire in tumori cervicali nell'arco di 20-30 anni. «Nel 70 per cento dei casi, lesioni di lieve entità regrediscono entro tre anni dalla diagnosi», puntualizza Basevi.

Sono 40 i diversi papilloma virus che possono infettare il tratto genitale umano, 12 sierotipi sono riconosciuti a basso rischio e associati a lesioni benigne come i condilomi e 15 ad alto rischio, associati al carcinoma della cervice uterina e ad altri tumori ano genitali o orofaringei. Tra questi vi sono gli HPV 16 e 18, contro i quali agisce il vaccino oggi in commercio, ma sulla cui prevalenza scarseggiano i dati epidemiologici.

Uno studio statunitense dello scorso febbraio condotto su 2.000 donne tra i 14 e i 59 anni, ha evidenziato una prevalenza piuttosto bassa di

### LA STORIA

#### Primi o precipitosi?

L'Italia è tra i primi paesi europei ad adottare una strategia vaccinale pubblica contro il papilloma virus umano (HPV). Nel 2008, infatti, 280 mila dodicenni saranno chiamate a una vaccinazione con una dose iniziale e due richiami. Sto cercando di capire se bisogna andare fieri di questo primato: è vero che il vaccino, autorizzato lo scorso ottobre dall'European Medicines Agency (EMA), previene le lesioni causate dai ceppi HPV 16 e 18, che sono responsabili del 70 per cento circa dei carcinomi della cervice e da quelli 6 e 11, responsabili del 90 per cento circa dei condilomi genitali. E' vero pure che i Centers for Disease Control and Prevention hanno raccomandato la vaccinazione a 30 milioni di americane tra gli 11 e i 26 anni. Tuttavia, ho letto che quest'operazione costerà 75 milioni di euro, con la possibilità di aumentare il finanziamento per vaccinare altre fasce d'età. Ma, a fronte di tanto investimento, quanta certezza c'è rispetto all'efficacia a lungo termine nel determinare una flessione del cervicocarcinoma? Non sarà prematura questa vaccinazione di massa, tanto caldeggiata anche da alcune associazioni di medicina generale?

questi tipi di HPV ad alto rischio oncogeno: il ceppo 16 è stato rilevato nell'1,5 per cento delle donne e il 18 nello 0,8 per cento (Dunne 2007). La prevalenza globale dell'HPV nella popolazione femminile statunitense è risultata del 27 per cento, con punte nelle donne tra i 20 e i 24 anni. In Italia, tale prevalenza tra le donne di 17-70 anni è compresa tra il 6 e il 16 per cento. E' più frequente l'HPV 16 del 18, al contrario di quanto si verifica in altri paesi europei, ma manca una descrizione completa e dettagliata che tenga conto anche del Sud e delle immigrate, come riferisce Luisella Grandori, pediatra del Servizio epidemiologia dell'AUSL di Modena e consulente per le vaccinazioni in Regione Emilia Romagna. L'epidemiologia dei tipi virali circolanti, ancora poco precisata, potrebbe poi essere modificata dall'introduzione del vaccino. «L'eliminazione dei tipi virali contro cui il vaccino è attivo potrebbe infatti accompagnarsi all'aumento di genotipi oggi più rari», ammonisce Basevi.

### Strategie vaccinali

Quello contro l'HPV è il primo vaccino specificamente sviluppato per prevenire un cancro; ne è attualmente in corso di registrazione uno bivalente prodotto dalla Glaxo Smith Klein (Cervarix) che agisce contro i tipi 16 e 18, mentre è già stato autorizzato il vaccino

quadrivalente (HPV 6, 11, 16 e 18) prodotto da Merck e distribuito in Europa da Sanofi Pasteur MSD con il nome Gardasil e da Merck con il nome Silgard.

Nel caso del quadrivalente, l'obiettivo è anche quello di ridurre le lesioni condilomato-se. La somministrazione è in tre dosi (con richiami al secondo e sesto mese).

Il vaccino è stato approvato per le donne dai 9 ai 26 anni, ma il beneficio sembra essere massimo nelle preadolescenti. In questa fascia d'età, infatti, è migliore la risposta immunitaria e minori sono la probabilità di aver già contratto l'infezione, data l'assenza di attività sessuale, e la possibilità che il ciclo vaccinale interferisca con una gravidanza. Accogliendo i suggerimenti dell'OMS, l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) ha quindi ritenuto le preadolescenti target primario della vaccinazione.

### Ancora molte le questioni aperte

«La valutazione dell'efficacia dei vaccini si basa sulla quantificazione della riduzione dell'incidenza dell'infezione persistente e delle lesioni precancerose da genotipi di HPV vaccinale», spiega Vittorio Basevi: si tratta dei cosiddetti CIN – neoplasia cervicale intraepiteliale – 2 e 3, outcome surrogati negli studi. «Nessun trial clinico randomizzato», continua Basevi, «ha finora potuto valutare l'efficacia sull'incidenza del ▶▶▶

### HPV Vaccine: why so hasty, Minister?

*Occhio Clinico* 2007; 6: 16

#### Key words

HPV vaccine; cervical cancer

#### Summary

2008 will see the launch of the public vaccination campaign against human papillomavirus (HPV). Italy is one of the first countries in Europe to launch such a campaign. However, not all doubts surrounding it have been cleared up. The vaccines that are already authorised protect against types 6, 11, 16 and 18 of the virus: only four out of more than 40 existing types. What's more, it is still not clear how effective these vaccines are: trials on young women have had a maximum follow-up of 5 years, whereas the time lapse between HPV infection and cancerous lesions is much longer: on average, 20-30 years. Trials carried out on teenage girls and children have indeed demonstrated the vaccines' immunogenicity; but their clinical effectiveness has not yet been proven, i.e. their ability to prevent cancer. Lastly, the vaccine could induce a false sense of security in women, who might attend less cervical screenings. This looks likely to be a vast experiment in public health, and intensive post-marketing surveillance will be necessary.

### CARO VECCHIO PAP-TEST

BOX 1

E' grazie al Pap-test che si è riusciti a ridurre la mortalità per il cervicocarcinoma del 60-90 per cento negli ultimi dieci anni. Ma, tuttora, il Pap-test non arriva dappertutto. L'Osservatorio nazionale screening ([www.osservatorionazionale screening.it](http://www.osservatorionazionale screening.it)) ha rilevato un aumento progressivo dell'adesione a programmi organizzati. Nel 2004, infatti, la percentuale di popolazione target invitata allo screening è stata di circa il 65 per cento delle donne italiane di 25-64 anni, rispetto al 15 per cento del 1998. L'adesione all'invito resta però insufficiente (un po' sotto il 40 per cento) se confron-

tata con le raccomandazione delle linee guida europee e della Commissione oncologica nazionale (85 per cento del target). Esistono inoltre importanti variazioni geografiche di adesione all'invito (46 per cento al Nord, 36 al Centro e 24 al Sud). L'efficacia dei programmi di screening organizzato è confermata dallo studio Progetti delle aziende sanitarie per la salute in Italia (PASSI) realizzato nel 2005. Solo il 27 per cento delle donne che non hanno ricevuto né una lettera d'invito nell'ambito di un programma organizzato né i consigli di un medico ha effettuato il Pap test, a fronte del

56 per cento di chi ha ricevuto l'invito e dell'83 per cento di chi ha avuto sia il consiglio da parte di un sanitario sia l'invito da parte della ASL. Rafforzare i programmi di screening organizzato e aumentare la consapevolezza dell'importanza dell'adesione sono dunque passi sostanziali per raggiungere la totalità della popolazione target. Eppure, a fronte dei 75 milioni di euro impegnati per la vaccinazione delle dodicenni, nella Legge finanziaria 2007 sono previsti solo venti milioni di euro per l'anno in corso e 36 per il biennio 2008-2009 per incrementare gli screening femminili.

## IL DIBATTITO NEGLI STATES

BOX 2

«Vaccinare le dodicenni? Un immenso esperimento di salute pubblica». Diane Harper, direttore del Gynecologic Cancer Prevention Research Group della Medical School di Dartmouth in New Hampshire, vent'anni di esperienza nella ricerca di un vaccino per l'HPV, è lapidaria.

Secondo Harper l'ideale sarebbe vaccinare le diciottenni dopo aver verificato se hanno già incontrato il virus (in caso positivo il vaccino è inefficace). I motivi? «Vaccinare le dodicenni ora non le proteggerà domani. Non sappiamo ancora infatti quando è il momento giusto per fare un richiamo. Se poi le donne dovessero vaccinarsi e abbandonare gli screening, il tumore della cervice sarebbe destinato ad aumentare».

Negli USA il dibattito è in corso. Texas e Virginia hanno proposto di rendere la vaccinazione obbligatoria per le preadolescenti e altri venti stati ne stanno discutendo.

Un gruppo di donne, riunite nell'associazione Women in Government, finanziata da Merck, ha attivato una campagna per rendere la vaccinazione obbligatoria nel maggior numero di Stati possibili. I problemi etici sollevati dalla comunità scientifica e dalla società civile hanno portato a ridiscutere la validità di questa scelta (Hopkins Tanne 2007, Sheldon 2007, Susan 2007, Lawrence 2007).

A suscitare polemiche è il costo del vaccino, 360 dollari per le tre dosi. Scott Emerson, professore di biostatistica al-

l'Università di Washington, membro dell'assemblea consultiva della FDA, non è convinto che il vaccino valga i miliardi di dollari che costerà. «Credo che protegga dall'HPV 16 e 18», ha detto al *Wall Street Journal*, «ma l'effetto che avrà sul cancro della cervice è un'altra questione» (Carreyrou 2007).

E non manca chi fa notare che la posta è alta. Gli analisti stimano che le vendite annuali supereranno i 4 miliardi di dollari entro il 2010.

Interrogativi anche sulla sicurezza: nella sua lettera d'approvazione la FDA prescrive al produttore di seguire un «numero sufficientemente ampio di dodicenni» in uno studio postmarketing. Studio che non sarà completato prima del 2009.

canco, dal momento che il vaccino è stato somministrato nelle donne giovani (con meno di 25 anni) e il follow up è durato al massimo 5 anni, mentre il tempo che intercorre tra l'infezione da HPV e il cervicocarcinoma è mediamente di 20-30 anni e il picco di incidenza è intorno ai 45 anni».

Allo stato attuale delle conoscenze, la durata dell'immunità è di 5 anni. «Non è ancora noto se la sieropositività si correla con l'efficacia clinica e se sarà necessaria una dose di richiamo del vaccino ed eventualmente dopo quanto», ribadisce Vittorio Basevi che, insieme a Simona Di Mario e Daniela Spetoli del CeVEAS, ha curato un documentato approfondimento sul tema disponibile sul sito SaPeRiDoc ([www.saperidoc.it](http://www.saperidoc.it)).

Per quanto riguarda la fascia d'età più adulta, anche secondo l'AIFA la vaccinazione è meno efficace nelle donne sessualmente at-

tive, in parte già infettate con tipi di HPV presenti nel vaccino; inoltre, vanno tenute presenti le possibili ricadute negative sui programmi di screening. «La vaccinazione può indurre un falso senso di sicurezza nelle donne, che potrebbero parteciparvi meno», teme Grandori.

Infatti il vaccino non elimina quel 30 per cento di cervicocarcinomi causati da altri genotipi (peraltro presenti anche in Italia); la sua efficacia interesserà la coorte di dodicenni del 2008, manifestandosi intorno al 2030 e, su questa popolazione, lo screening sarà ancora più importante, perché la mutata prevalenza modificherà la capacità del Pap-test di identificare correttamente i casi di malattia.

FDA e AIFA concordano sulla necessità di un'attiva sorveglianza post marketing per valutare la reale efficacia di prevenzione del cancro, la durata dell'immunità e la sicurezza in una popolazione più ampia, nonché la possibilità di somministrazione contemporanea ad altre vaccinazioni e l'effetto selettivo sui ceppi oncogeni HPV diversi da 16 e 18.

Dolente, poi, è la nota economica: il quadrivalente è il vaccino più costoso della storia della medicina.

Secondo un editoriale pubblicato su *Nature Biotechnology*, in USA, un programma di immunizzazione di 4 milioni di 11-12enni nell'arco di vent'anni potrebbe costare 30 miliar-

## ENFASI ITALIANA GIUSTIFICATA?

BOX 3

«Sconcerta il fatto che in Italia non ci sia stato dibattito», confida Grandori, «ma solo acclamazioni entusiastiche. Dovunque si parla di un vaccino contro il tumore, ma non è così. Abbiamo un vaccino che protegge per cinque anni dalle lesioni precancerose dovute a due papilloma virus».

La versione nostrana dell'associazione Women in Government è l'Osservatorio sulla salute nazionale della donna ([www.ondaosservatorio.it](http://www.ondaosservatorio.it)) che ha lanciato una campagna contro l'HPV durante la quale il ministro della Salute ha annunciato la vaccinazione della coorte di dodicenni. Onda annovera Sanofi tra i suoi sostenitori.

di di dollari per salvare una singola vita umana (a. Anonimo 2007). Come scrive in un editoriale sul *New England Journal of Medicine* Lindsey Baden, «il vaccino anti papillomavirus apre una nuova interfaccia tra scienza di base, clinica e politiche di salute pubblica, ma occorre avere in mente che ogni nuovo trattamento porta con sé molti interrogativi scientifici, medici, economici e sociologici: questo cammino è eccitante, ma va percorso nella giusta direzione» (Baden 2007). ■

## Bibliografia

- a. Anonimo. Il vaccino per il cancro della cervice. *Bif* 2007; 1: 1.
- b. Anonimo. Flogging Gardasil. *Nat Biotechnol* 2007; 25: 261.
- Baden L et al. Human Papillomavirus Vaccine: opportunity and challenge. *New Engl J Med* 2007; 356: 1990.
- Carreyrou J. Questions Efficacy of HPV Vaccine. *Wall Street Journal*, 10 maggio 2007.
- Dunne EF et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007; 297: 813.
- Hopkins Tanne J. Texas governor is criticised for decision to vaccinate all girls against HPV. *BMJ* 2007; 334: 332.
- Lawrence O et al. Mandatory HPV Vaccination: Public Health vs Private Wealth. *JAMA* 2007; 297: 1921.
- Sheldon T. Drug company campaign adds to pressure on Dutch doctors to vaccinate against HPV. *BMJ* 2007; 334: 819.
- Susan C et al. Estimating the Population Prevalence of HPV. *JAMA* 2007; 297: 876.

## QUESITO E RISPOSTA

### Statine e controllo delle CPK

*Un mio paziente settantenne, in seguito a un infarto e a un bypass, assume ormai da 10 anni la simvastatina. Ha controllato i valori del colesterolo, della creatinfosfochinasi (CPK) e delle transaminasi con scadenza annuale. Recentemente, su consiglio del cardiologo a cui si era rivolto, perché si sentiva stanco, ha controllato di nuovo le CPK (che nove mesi fa erano normali); sono risultate alte e lo specialista gli ha detto che, durante la terapia con le statine, le CPK e le transaminasi andrebbero controllate almeno ogni sei mesi. Vi sono prove documentate di questa asserzione?*

Il rischio che le statine inducano miopatia è dose dipendente. Il meccanismo non è del tutto noto: si ipotizzano un deficit di ubiquinone nei mitocondri delle cellule muscolari o l'interazione con il sistema del citocromo P-450. Vi possono essere mialgia senza incremento di CPK o l'inverso (1-5 per cento dei trattati); la miopatia sintomatica associata a valori molto elevati di CPK è rara (0,08-0,09 per cento). Se non riconosciuta, la miosite grave porta a rhabdomiolisi, con mioglobinuria e necrosi renale acuta. Come comportarsi? Una volta iniziata l'assunzione del farmaco, la tossi-

cià muscolare può comparire in qualsiasi momento: per tale motivo, andrebbe controllata la CPK contestualmente alla determinazione routinaria del profilo lipidico. La periodicità non è stabilita in letteratura, ma dipende dall'esistenza di fattori di rischio predisponenti alle miopatie:

- ipotiroidismo;
- trattamento con altri farmaci metabolizzati dal CYP3A4;
- età superiore a 70 anni;
- abuso di bevande alcoliche;
- precedenti personali o familiari di disturbi muscolari;
- sesso femminile;
- basso indice di massa corporea;
- diabete;
- periodo post operatorio;
- disfunzione renale o epatica.

Se durante i controlli di routine si riscontra un innalzamento lieve o moderato della CPK in un paziente asintomatico, vanno escluse altre cause, come l'attività fisica intensa, e si può proseguire la terapia, chiedendo al paziente di segnalare la comparsa di sintomi quali mialgia, spossatezza o febbre e misurando i livelli della CPK ogni 7-10 giorni.

Nel caso, invece, in cui un paziente riferisca la comparsa di mialgia, occorrerà eseguire una determinazione ad hoc dei livelli dell'enzima.

Se non si riscontra alcun aumento o se l'incremento della CPK è di moderata entità (tra 3 e 10 volte il limite normale) e se il dolore è tollerabile, si può proseguire la terapia, verificando, però, l'andamento dei sintomi e controllando con la frequenza già detta l'enzima. Se i sintomi si aggravano e aumenta la CPK, è prudente sospendere temporaneamente la terapia; si può provare a riprenderla quando il paziente ridiventa asintomatico, impiegando un'altra statina, ma, in molti casi, la sintomatologia si ripresenta. Il riscontro di valori di CPK dieci volte al di sopra del limite normale impone l'interruzione del trattamento, indipendentemente dal fatto che il paziente sia o meno sintomatico.

**Simonetta Pagliani**  
Occhio Clinico

Bozzini L. Statine: un anno dopo il caso «cerivastatina». *Informazioni sui farmaci* 2003; 1.

Bradford RH et al. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. I. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1991; 151: 43.

Farmer JA. Learning from cerivastatin experience. *Lancet* 2001; 358: 1383.

Thompson PD et al. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003; 289: 1681.

Pasternak RC et al. ACC/AHA/NHLBI Clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 567.