

VACCINAZIONE ANTI-HPV: UN'OPPORTUNITÀ PER LE NUOVE GENERAZIONI

Nel nuovo Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019, incluso nei livelli essenziali di assistenza (LEA), la vaccinazione anti-HPV è stata estesa ai maschi adolescenti con l'obiettivo di immunizzare gli adolescenti di entrambi i sessi, per la massima protezione da tutte le patologie HPV correlate direttamente prevenibili con la vaccinazione.

In questo dossier un quadro dell'incidenza in Italia delle lesioni precancerose e dei tumori causati dal Papillomavirus nelle donne e negli uomini, delle conseguenze sulla qualità di vita e sulla fertilità delle pazienti e dei pazienti, e un approfondimento sull'importanza del ruolo del medico di medicina generale e del pediatra nel fare corretta informazione e spiegare l'importanza della vaccinazione attraverso le interviste a esperti del settore.

*Queste interviste scaturiscono dall'incontro **G9 Per generazioni libere dal Papillomavirus**, organizzato da MSD Italia il 28 febbraio 2017, in occasione del quale è stato anche presentato il primo e unico vaccino diretto contro nove tipi di Papillomavirus umano ora disponibile anche in Italia.*

Incidenza e conseguenze delle lesioni precancerose da Human Papilloma Virus

A colloquio con **Giovanni Scambia**

Presidente SIGO, Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia

Come si contrae lo Human Papilloma Virus?

Prevalentemente per trasmissione sessuale. L'infezione da Human Papilloma Virus (HPV) rappresenta una delle malattie sessualmente trasmesse più diffuse al mondo: si stima che fino all'80% delle donne sessualmente attive acquisisca l'infezione almeno una volta nella propria vita. La maggior parte delle infezioni da HPV è transitoria e asintomatica. Il virus viene generalmente eliminato dal sistema immunitario e il 60-90% delle infezioni, incluse quelle da genotipi oncogeni, si risolve spontaneamente entro 1-2 anni dal contagio. C'è un alto picco di incidenza dell'infezione subito dopo i primi rapporti sessuali, soprattutto in età giovanile, perché l'epitelio che riveste il collo dell'utero, già fisiologicamente sottoposto a rimaneggiamenti maturativi, è più facilmente 'aggregabile' dal virus. Per questo abitudini sessuali come precocità

sessuale e promiscuità rappresentano dei fattori di rischio. L'HPV si trasmette durante rapporti intimi, anche con il contatto tra pelle e pelle (non è necessaria la penetrazione e il preservativo può non proteggere del tutto, anche se riduce notevolmente il rischio di trasmissione). Il virus non sopravvive al di fuori delle cellule; questo spiega perché la possibilità di trasmissione non sessuale sia estremamente rara, sia per autoinoculazione, sia attraverso oggetti, strumenti o indumenti intimi. Inoltre, come in ogni infezione virale, la risposta del sistema immunitario dell'ospite gioca un ruolo molto importante e per questo situazioni di immunodepressione (per esempio, malattie come l'AIDS/HIV, terapie cortisoniche croniche per patologie autoimmuni, terapie per trapianti d'organo) costituiscono categorie a maggior rischio. Infine l'abitudine al fumo e l'uso protratto e continuativo di estroprogestinici possono rallentare l'eliminazione virale, favorendone la persistenza nel tempo. Sebbene la persistenza virale sembra la causa prevalente di infezione da HPV nella donna adulta, si ipotizza che nuove infezioni potrebbero verificarsi, ed è impossibile discriminare se una nuova infezione rappresenti una nuova acquisizione o una riattivazione di un'infezione latente.

Infine, alla modalità di trasmissione sessuale, si aggiunge la possibilità, molto più rara, di trasmissione verticale dalla madre al feto nel corso della gravidanza e/o in fase perinatale. Quest'ultima si associa allo sviluppo di neoformazioni benigne recidivanti, principalmente a carico della laringe e delle corde vocali, note come papillomatosi respiratoria giovanile.

Che incidenza hanno in Italia i tumori e le lesioni precancerose causate da Papillomavirus nelle donne?

Il tumore della cervice è il quarto tumore più frequente nelle donne nel mondo e il secondo più comune nelle giovani donne (15-44 anni). In Europa ogni anno si riportano circa 33.000 nuovi casi di tumore della cervice uterina e 15.000 morti.

In Italia l'incidenza del cervico-carcinoma è in calo grazie ai programmi di screening, pur con differenze territoriali, con un tasso di incidenza di circa 10/100.000 e un tasso di mortalità di 4/100.000. Si stima che ogni anno le donne colpite da questo tumore siano circa 3000 e ne muoiano circa 1100. In Italia si stima che, nel corso della propria vita, 1 donna su 162 andrà incontro ad un tumore della cervice e 1 donna su 129 morirà per questa causa. Le neoplasie intraepiteliali della cervice uterina (CIN), in particolare quelle di grado moderato o grave (rispettivamente CIN2 e CIN3/carcinoma in situ), rappresentano i precursori del tumore della cervice uterina, insieme agli adenocarcinomi in situ (AIS), che tuttavia sono notevolmente meno frequenti. In Italia si stima un numero annuo di circa 21.000 CIN1 e di circa 7000 CIN2+ (di cui 3218 CIN2, 3518 CIN3 e 245 AIS).

CLASSIFICA DEI 7 TIPI PIÙ FREQUENTI DI HPV RESPONSABILI DI DIVERSI TUMORI HPV CORRELATI

Classifica	Cervice	Vulva	Vagina	Pene	Ano	Orofaringe
1	HPV16	HPV16	HPV16	HPV16	HPV16	HPV16
2	HPV18	HPV18	HPV40	HPV18	HPV18	HPV33
3	HPV33	HPV33	HPV6/11	HPV6/11	HPV33	HPV35
4	HPV45	HPV6/11	HPV31	HPV22	HPV31	HPV18
5	HPV31	HPV45	HPV33	HPV74	HPV6/11	HPV26
6	HPV58	HPV52	HPV18	HPV31	HPV45	HPV45
7	HPV52	HPV51	HPV58	HPV45		HPV52

L'HPV può essere responsabile non solo del tumore della cervice uterina, ma anche dei tumori del basso tratto genitale, vulva, vagina, ano, pene, e tumori del distretto testa-collo. In Italia sono stati stimati circa 1078 cancri della vulva, 237 cancri della vagina, 457 cancri anali nei maschi e 673 casi di cancro anale/anno nelle donne. A questi dati si aggiungono circa 120.000 nuovi casi ogni anno di lesioni genitali benigne (condilomi), dovuti agli HPV a basso rischio, in entrambi i sessi.

Il tumore della vulva è responsabile di circa il 2% dei tumori genitali femminili (con stime di incidenza che vanno da 0,5 a 1,5 su 100.000 donne). Le lesioni precancerose a carico della vulva (VIN) sono in aumento, soprattutto nelle donne intorno ai 40 anni.

Le lesioni precancerose a carico della mucosa vaginale (VaIN) sono rare, così come il tumore della vagina, che è responsabile dell'1-2% dei tumori maligni del tratto genitale femminile.

Il tumore dell'ano ha un'incidenza nel mondo di 0,1-3,0 su 100.000 abitanti all'anno, colpisce più frequentemente le donne rispetto agli uomini ed è fortemente associato all'infezione da HPV. In Italia il numero di casi incidenti è pari a circa 1100 casi all'anno, 450 negli uomini e 650 nelle donne. Le neoplasie intraepiteliali anali (AIN) sono rare: l'esatta prevalenza nella popolazione generale non è stimata precisamente, ma si ritiene sia inferiore all'1%. Maggiori dati si hanno riguardo alla popolazione HIV positiva, con una prevalenza di AIN molto più alta, riportata tra il 26% e l'89%.

Diverse evidenze suggeriscono che l'infezione da HPV possa rendersi responsabile, insieme ad altri fattori, dell'insorgenza di alcuni tumori del distretto testa-collo, in particolar modo quelle che originano dall'orofaringe e coinvolgono le tonsille o la base della lingua. Guardando ai dati nazionali, al 2015 sono stati stimati 12.984 nuovi casi di tumore testa-collo, principalmente a carico del genere maschile. Stando alle stime dell'AIRTUM si può asserire che 1 uomo su 40 e 1 donna su 187 possa sviluppare un tumore del distretto testa-collo nel corso della vita (e 1 uomo ogni 78 e 1 donna ogni 450 possano morire per tale patologia).

Quali sono per la donna le conseguenze dei tumori causati dal Papillomavirus?

Le conseguenze della chirurgia radicale nel tumore della cervice

sono perdita della fertilità in seguito ad isterectomia, linfedema degli arti inferiori e linfocisti dopo linfadenectomie, menopausa chirurgica precoce in caso di annessiectomie (asportazione delle ovaie) nei tumori in fase avanzata. Ma le complicanze a lungo termine della chirurgia radicale, che impattano sulla qualità di vita soprattutto delle giovani pazienti, sono anche: disfunzioni urinarie (16-80%), disfunzioni sessuali, ad esempio dispareunia (8-54%) e disfunzioni ano-rettali (0-3,4%), spesso peggiorate dai trattamenti radioterapici frequentemente associati nel trattamento del tumore della cervice.

Purtroppo, la recidiva di malattia ha un forte impatto sulla qualità di vita di queste pazienti per: dolore pelvico per infiltrazione dei plessi nervosi; insufficienza renale con necessità di nefrostomie o a volte di dialisi; fistole retto-vaginali e vescico-vaginali con necessità di stomie; metrorragia severa con necessità di trasfusioni fino alla radioterapia emostatica; terapia di palliazione nella fase terminale.

I carcinomi vulvare e vaginale, fortunatamente molto più rari ma spesso devastanti nelle loro manifestazioni cliniche, frequentemente richiedono interventi demolitivi con tecniche di chirurgia plastica ricostruttiva.

La ricerca di fattori prognostici favorevoli in grado di identificare pazienti da poter sottoporre a terapie conservative, per esempio ampie conizzazioni per mantenere la capacità procreativa (*fertility sparing*), o radicali meno demolitive (*nerve sparing*), nel tentativo di limitare il danno sulle strutture nervose della pelvi, diventa sempre più pressante, anche considerando l'aumento della frequenza di donne con neoplasia cervicale iniziale che non hanno ancora completato il loro percorso riproduttivo. Quindi in quest'ottica e con questa nuova sensibilità clinica, tutti questi fattori devono essere considerati nelle scelte e nella modulazione dei trattamenti, pur garantendone la massima efficacia, per ridurre il loro impatto sulla qualità di vita soprattutto nelle giovani pazienti.

Infine, contrariamente al cancro del collo dell'utero, per gli altri cancri HPV-correlati (vulva, vagina, ano, testa-collo) non esistono, ad oggi, programmi di screening organizzato per la diagnosi precoce. I tumori in sede extracervicale sono, per questo, spesso diagnosticati in una fase avanzata ed associati a un'elevata mortalità e morbilità, con tassi di sopravvivenza a 5 anni bassi, rispetto a quelli del tumore della cervice. ■ ML