

# INTEGRAZIONE TRA VACCINAZIONE E SCREENING DI POPOLAZIONE

Silvano Costa, Guido Formelli, Paolo Casadio, Tullio Ghi, Patrizia Terzano,  
Cristina Meriggiala, Giuseppe Pelusi

I Clinica Ginecologica ed Ostetrica, Policlinico S. Orsola- Malpighi, Bologna

*Indirizzo per corrispondenza:* Dott. Silvano Costa

I Clinica Ginecologica ed Ostetrica, Policlinico S. Orsola- Malpighi, Bologna

Via Massarenti 13, 40138 Bologna (BO) Italia

tel: +39 051 ???; fax: +39 051 ???; e-mail: rostigin@mnlpubmed.com

## ABSTRACT

Cervical cancer is the most common cause of death from cancer for women in low-income countries and is increased within high-income countries for women who have decreased access to health care. Disease trend studies based on birth cohort analysis and serological studies indicate that recent generations have a higher prevalence of oncogenic Human Papilloma Virus (HPV) types, and are likely to be at higher risk of cancer than previous generations. HPV is a sexually communicable disease for which the burden of death and disability falls disproportionately on women. HPV subtypes 16 and 18 are the proximate cause of 70% of cervical cancer worldwide with regional patterns that include multiple other oncogenic subtypes. Cervical cancer is now a virtually preventable disease through a combination of early vaccination and screening strategies to identify and treat preinvasive disease. This implies that prevention strategies to protect young and older populations from HPV-associated cancers need to be strengthened, and hence organized implementation of vaccination and better screening programs are being considered. In this context, large-scale evaluations will be effective in accelerating disease control and improve effective prevention programs.

**Key words:** *cervico-carcinoma; screening di popolazione; prevenzione secondaria vaccinale anti HPV*

## RIASSUNTO

L'evidenza del significato protettivo del Pap test nel ridurre la morbilità e la mortalità per il cervico-carcinoma è una realtà. La dimostrazione di ciò è stata ulteriormente sottolineata dal fatto che nei Paesi ove è stato organizzato un programma di screening citologico, l'incidenza della neoplasia e della mortalità per il cervico-carcinoma si è ridotta in modo drastico e proporzionale all'ampiezza del programma stesso. Non vi è dubbio tuttavia che l'introduzione della vaccinazione HPV avrà delle ripercussioni sulla prevenzione secondaria. Le indicazioni vaccinali approvate dalla European Agency for the Evaluation of Medicinal Products riguardano essenzialmente la prevenzione: i) della displasia di alto grado del collo dell'utero (CIN 2/3), ii) del carcinoma del collo dell'utero, unitamente a quella delle lesioni displastiche di alto grado della vulva (VIN 2/3) e delle lesioni genitali esterne causate dal Papillomavirus Umano (HPV) tipi 6, 11, 16 e 18. L'indicazione è basata sulla dimostrazione di efficacia in donne adulte di età compresa tra 16 e 26 anni e sulla dimostrazione dell'immunogenicità in bambine ed adolescenti di età compresa tra 9 e 15 anni. Appare tuttavia evidente che lo screening di popolazione non dovrà essere interrotto poiché il vaccino non prevede nella sua composizione la totalità degli HPV HR. E' importante inoltre considerare che sarà necessario un periodo di tempo sufficientemente lungo per raggiungere tassi di copertura vaccinali efficaci. E' comunque probabile che in futuro si renda necessario rivedere i programmi di screening nell'ottica di una minore prevalenza di patologia, riconsiderando gli intervalli di applicazione e la successione dei test.

**Parole chiave:** *cervico-carcinoma; screening di popolazione; prevenzione secondaria vaccinale anti HPV*

## INTRODUZIONE

L'evidenza del significato protettivo del Pap test nel ridurre la morbilità e la mortalità per il cervico-carcinoma è una realtà. La dimostrazione di ciò è stata ulteriormente sottolineata dal fatto che nei Paesi ove è stato organizzato un programma di screening citologico, l'incidenza della neoplasia e della mortalità per il cervico-carcinoma si è ridotta in modo drastico e proporzionale all'ampiezza del programma stesso.

Gli screening di popolazione possono essere adattati nei loro diversi aspetti alle varie realtà locali ed alle esigenze dei sistemi sanitari. Esistono ad esempio, nei vari Paesi, differenze relative alle fasce di età, agli intervalli di tempo dello screening od all'integrazione con lo screening

opportunistico praticato da ginecologi e medici di famiglia, al fine di estendere il programma a donne che per motivi di età, di lavoro od altro non si sottopongono ai programmi nazionali. Pur con minime diversità, i principi fondamentali restano tuttavia invariati (1).

### Efficacia dello Screening

Secondo i modelli programmatici, estendendo la prevenzione ai gruppi di età compresi fra 20-64 anni si raggiungerebbe, con intervallo citologico triennale, una riduzione del 91% dell'incidenza del cervico-carcinoma. La riduzione, basandosi sull'effetto protettivo che un Pap test negativo ha per un definito intervallo di tempo, sarebbe dell'70% esaminando invece ogni 5 anni le donne di età compresa fra i 35 e 64

anni. Come previsto, la massima protezione si ottiene con uno striscio citologico annuale di protezione relativa rispetto alle donne mai esaminate (1-3).

Tuttavia, i buoni risultati complessivi ottenuti dagli screening organizzati non devono far dimenticare taluni aspetti lacunosi legati sia alle fasi organizzative sia a quelle operative fra cui ricordiamo:

- 1) la difficoltà nel raggiungere le fasce più a rischio della popolazione
- 2) le incertezze nel follow-up dei casi con citologia anormale
- 3) gli intervalli di screening troppo lunghi
- 4) i falsi negativi citologici (4, 5).

Recenti studi hanno infatti dimostrato come la sensibilità del Pap test sia di poco superiore al 50% sia usando come cut-off lesioni di basso grado LSIL+; (sensibilità del 51 %, range: 30-87 %) sia le lesioni ASCUS+, (sensibilità del 53 %) per il CIN-2/3 confermato istologicamente.

Poiché il Pap test ha mostrato limiti oltre i quali non è possibile andare, alcuni Autori hanno suggerito l'introduzione di misure aggiuntive, o di supporto al Pap test, (come ad es. la citologia in fase liquida su strato sottile, eventualmente associata all'automazione della lettura dei preparati citologici) e l'uso di Test biomolecolari per l'identificazione di HPV DNA, per raggiungere due fondamentali obiettivi:

- 1) aumentare la capacità diagnostica dello screening nei confronti dei precursori o degli stadi precoci della neoplasia
- 2) ridurre il tasso dei falsi negativi al Pap test. (1, 6-12).

Trattandosi, nel caso del carcinoma della cervice, di un tumore a eziologia virale, un vaccino potrebbe rappresentare la migliore strategia

nel prevenire l'infezione cronica nel 70-85% dei casi in Cina, e nel 90% in Africa con un conseguente verticale decremento dell'epatocarcinoma in tali aree (13-15).

I dati fin'ora pubblicati del vaccino quadrivalente per HPV indicano una protezione vaccinale fino al 100 % a 5 anni di follow-up per le lesioni precancerose e per il carcinoma invasivo da HPV-16/18. In considerazione di ciò, si aprono scenari che probabilmente comporteranno nuovi modelli di intervento in una visione sempre più integrata della prevenzione primaria e secondaria (16-20).

### Incidenza del cancro cervicale

Un aspetto fondamentale dei programmi di screening è rappresentato dalla proiezione nel tempo dell'incidenza del cancro cervicale, considerando:

- 1) da un lato la prevalenza dell'infezione da HPV nella popolazione sottoposta a screening (rischio di patologia)
- 2) dall'altro la diagnosi dei precursori come prevenzione delle forme invasive (effetto dello screening).

Infatti, sulla base di tali previsioni, si possono pianificare interventi sanitari volti a ridurre l'impatto sia individuale sia sociale della neoplasia.

Lo screening da una parte e la prevalenza dell'infezione da HPV dall'altra condizioneranno prospetticamente l'incidenza della malattia.

L'accuratezza della previsione dipende dalle informazioni e dalla conoscenza riguardo i livelli e le frequenze, nella popolazione generale, della infezione sostenuta da tipi di HPV ad alto rischio e l'impatto dei diversi

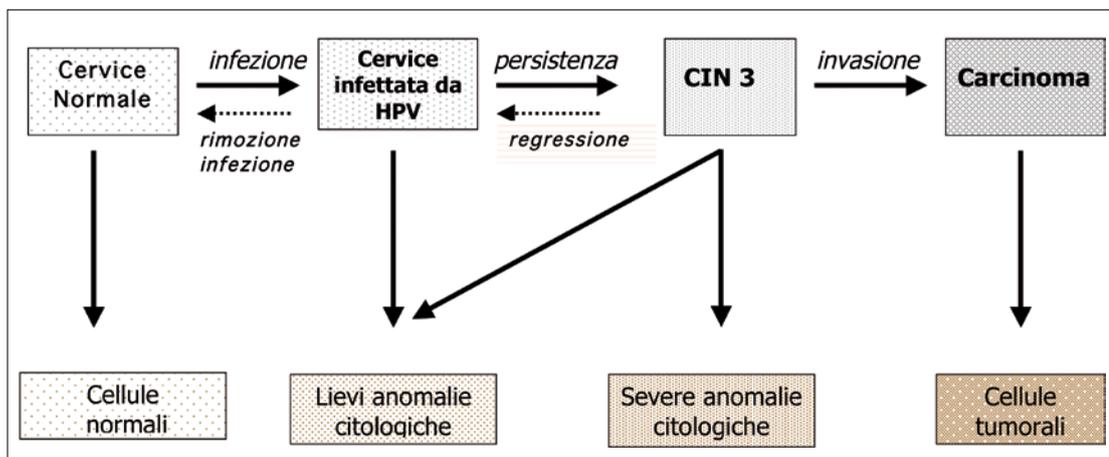
interventi di tipo sanitario su larga scala.

Tali valutazioni si fondano su modelli matematici che tengono conto delle tendenze rilevate, dei coefficienti di rischio e degli interventi di prevenzione(21, 22).

I dati ricavati da tali estrapolazioni possono risultare di notevole utilità e permettono di valutare l'efficacia degli interventi confrontando il numero atteso con il numero osservato di eventi.

Se si proiettano i tassi attuali di incidenza nei prossimi anni, si può ottenere un quadro presuntivo del numero atteso di nuovi casi di cancro cervicale per gli anni 2010 e 2020; in assenza di variazioni del rischio globale o di ulteriori e diversi interventi di tipo preventivo, la probabile stima prevede 700.000 casi in più nel 2020, con un aumento di circa il 40 % rispetto al 2002 (23). Tabella I

Figura 1. Andamento dell'infezione da HPV HR ed evoluzione delle lesioni cervicali



preventiva sia per i Paesi più ricchi che per quelli in via di sviluppo. Figura 1

Esiste un solo precedente di vaccino efficace contro un tumore, il vaccino contro l'epatite B (HBV) e, di fatto, contro l'epatocarcinoma. La vaccinazione alla nascita con l'attuale vaccino anti-HBV, è risultata efficace

Tabella 1. Carcinomi della sfera genitale femminile HPV correlati

Sito	Carcinomi totali	Carcinomi attribuibili ad HPV	% attribuibile ad HPV	Carcinomi attribuibili ad HPV 16/18	% attribuibile ad HPV 16/18
<b>Cervice</b>	<b>493,000</b>	<b>493.000</b>	<b>100</b>	<b>344.900</b>	<b>70</b>
<b>Vulva, vagina</b>	<b>40.000</b>	<b>16.000</b>	<b>80</b>	<b>13.000</b>	<b>80</b>

### Prevenzione primaria (Vaccini) e secondaria (Pap test)

Non vi è dubbio che l'introduzione della vaccinazione HPV avrà delle ripercussioni sulla prevenzione secondaria. Appare subito evidente che lo screening di popolazione non dovrà essere interrotto, poiché il vaccino non prevede nella sua composizione la totalità degli HPV HR. La vaccinazione non protegge quindi verso tutti i tipi di HPV HR (16). Inoltre, è importante considerare che sarà necessario un periodo di tempo sufficientemente lungo per raggiungere tassi di copertura efficaci.

Tuttavia, come abbiamo prima ricordato, i programmi di screening andranno sicuramente rivisti nell'ottica di una minore prevalenza di patologia e quindi di un aumento di specificità del test virale (11, 13, 17, 18).

### Il target primario e benefici vaccinali

La protezione delle adolescenti e delle giovani donne di età compresa tra 9 e 25 anni rappresenta il primo target della vaccinazione contro l'HPV. Le adolescenti vaccinate saranno in età di screening entro alcuni anni e comunque dopo l'inizio della attività sessuale (15, 24, 25).

Tenuto conto della storia naturale dell'infezione virale, i benefici della vaccinazione visibili entro breve tempo saranno rappresentati dalla diminuzione dei condilomi genitali e della maggior parte (circa il 60-70%) delle lesioni squamose di basso grado (CIN1), mentre la diminuzione delle lesioni preinvasive ed invasive (di cui sono responsabili nel 70% i genotipi 16 e 18), risulterà evidente solo nel tempo.

E' comunque probabile che la riduzione dei tassi di CIN1 e CIN 2/3 sarà valutabile in periodi più lunghi per le giovani vaccinate prima dei 18 anni, mentre nelle donne oltre i 20 anni i tempi potrebbero risultare più brevi (26-28).

Per quel che riguarda invece le lesioni invasive, poichè è eccezionale che il cancro del collo dell'utero compaia in donne di età inferiore ai 30-35 anni, saranno necessari (tenuto conto della progressione a cancro invasivo delle lesioni intraepiteliali) come minimo 15-20 anni prima che si comincino ad osservare gli effetti della vaccinazione relativamente alla protezione sui tipi di papillomavirus ad alto rischio, mentre benefici più precoci saranno evidenziabili valutando anche la componente di tipi di HPV a basso rischio del vaccino (29-32) Figura 1.

Nel frattempo si rende necessaria un'attiva sorveglianza non solo dei soggetti vaccinati, ma anche dell'andamento delle infezioni virali nella popolazione in generale, nonché dell'incidenza delle lesioni intraepiteliali ed invasive della cervice e dell'area genito-ale nei soggetti femminili e maschili. Attualmente, non è possibile prevedere se sarà necessaria a distanza di anni una dose di richiamo. Tuttavia, con i dati in questo momento a disposizione, che confermano ancora elevati titoli anticorpali a 5 anni, è possibile guardare con ottimismo al futuro.

### Vaccinazione e programmi di screening

A questo punto, è importante considerare come l'attesa riduzione delle lesioni cervicali potrà portare nel tempo ad una modificazione strutturale dei programmi di screening. Infatti, la diminuzione dei casi comporterà un aumento della specificità del test virale, conseguente al notevole decremento dei casi HPV positivi, ma negativi per displasia, mantenendo peraltro una elevata sensibilità.

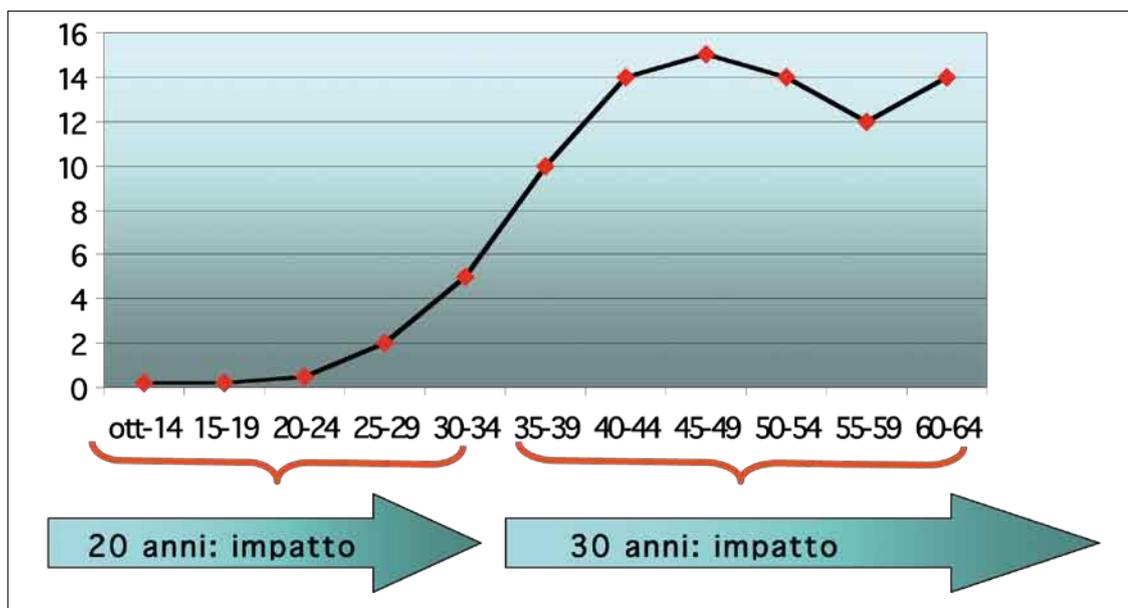
Una simile situazione fornirebbe le basi per un nuovo approccio allo screening, dove il test primario potrebbe risultare l'HPV test (più sensibile), mentre la citologia (più specifica) sarebbe riservata alla gestione delle donne HPV-positive (33-40)

Inoltre, dato l'elevato Valore Predittivo Negativo (VPN) del test virale, nei casi HPV HR negativi si potrebbe ridurre la frequenza dei controlli, estendendo magari a cinque anni l'intervallo di screening, invece degli attuali 2-3 anni.

Come sopra detto, la prevenzione primaria (vaccinazione) e secondaria (screening) sono di reciproco sostegno, ed è auspicabile che l'integrazione tra le due strategie possa ulteriormente ridurre l'incidenza e la mortalità del cancro della cervice (16, 22, 41).

Data infatti la situazione attuale di diversa e non uniforme attivazione, copertura ed aderenza allo screening nelle diverse regioni italiane, la rinnovata attenzione per la prevenzione oncologica determinerà una maggiore adesione alle campagne di screening. Tali campagne potranno peraltro rappresentare da parte degli operatori sanitari un importante momento di incontro e counseling, fornendo informazioni, suggerimenti e consigli su come attuare una prevenzione integrata per una sempre più valida tutela della salute (41).

**Fig 2 Tempi necessari per osservare l'effetto della vaccinazione con HPV sul cervicocarcinoma. Se la vaccinazione viene eseguita a 9-14 anni, bisognerà aspettare circa 20 anni prima che si osservi una riduzione nell'incidenza del cancro invasivo, e fino a 50 prima che l'effetto complessivo della vaccinazione sia divenuto evidente.**



## BIBLIOGRAFIA

1. Costa S, Syrjanen K. *Gestione delle pazienti con Pap test anormale Vol I*, Athena Ed., Modena, 2005, pag 29-83
2. *Worldwide. IARC Cancerbase N° 5 Version 2.0*. Lyon: IARC Press; 2004
3. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB, Editors. *Cancer incidence in five continents, Vol. VIII*. Lyon: IARC Scientific Publications No 155 IARC; 2002
4. Sant M, Aareleid T, Berrino F, et al. *EUROCORE-3: Survival of cancer patients diagnosed 1990-94-Results and Commentary*. *Ann Oncol*, 2003; 14 (suppl. 5) Modena, 2005: 289-318
5. Costa S, Negri G, Sideri M, Santini D, et al. *Human Papillomavirus (HPV) test and pap smear as predictors of outcome in conservatively treated adenocarcinoma in situ (AIS) of the uterine cervix*. *Gynecol Oncol*, 2007; 106: 170-6
6. Sørensen P, Gustafsson L, Friberg LG, Ponten J et al. *Improved control of invasive cervical cancer in Sweden over six decades by earlier clinical detection and better treatment*. *J Clin Oncol* 1995; 13:715-25
7. Miller AB. *Screening for cancer of the cervix: implications for public health policy*. *J Public Health Policy* 1985; 6: 43-57
8. Marcus AC, Crane LA. *A review of cervical cancer screening intervention research: Implications for public health programs and future research*. *Prev Med* 1998; 27: 13-31
9. Mitchell H, Hocking J, Faville M. *Cervical cytology screening history of women diagnosed with adenocarcinoma in situ of the cervix: a case-control study*. *Acta Cytol* 2004; 48(5): 595-600
10. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. *Evaluating Human Papillomavirus Vaccination Programs*. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(11): 1915-23
11. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al. *Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review*. *Ann Intern Med* 2000; 132(10): 810-19
12. Negri G, Menia E, Egarter-Vigl E, Vittadello F et al. *ThinPrep versus conventional Papanicolaou smear in the cytologic follow-up of women with equivocal cervical smears*. *Cancer* 2003; 99: 342-45
13. Parkin DM. *The global health burden of infection-associated cancers in the year 2000*. *Int J Cancer* 2006; 118(12): 3030-44
14. Trottier H, Franco EL. *The epidemiology of genital human papillomavirus infection*. *Vaccine* 2006; 24 (suppl 1): S4-S15
15. Aral SO, Holmes KK. *Social and behavioral determinants of epidemiology of STDs: industrialized and developing countries*. In: Holmes KK, Marah P-A, Sparling PF, et al. editors. *Sexually Transmitted Diseases*. New York: McGraw-Hill; 1999, p. 39-76
16. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. *Evaluating Human Papillomavirus Vaccination Programs*. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1915-23
17. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, et al. *Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening*. *Int J Cancer* 2006 ;5(3): 235-41
18. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJLM, et al. *Charter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analysis*. *Vaccine* 2006; 24: S3/78-S3/89
19. Zimet GD, Liddon N, Rosenthal S, et al. *Charter 24: Psychosocial aspects of vaccine acceptability*. *Vaccine* 2006; 24: S/201-S/209;
20. Stanley M, Lowy D, Frazer I. *Charter 12: Prophylactic HPV vaccines: Underlying mechanisms*. *Vaccine* 2006; 24 (suppl. 3): S/106-S/113 ;
21. *HPV handbook. Part 3. HPV and Cervical cancer public health perspectives. The potential public health impact of vaccines against human papilloma virus*. Barnabas RV, Garnett, GP; Taylor and Francis ED, 2005, ECCE
22. *International Agency for Research on Cancer. Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 9. Cervix Cancer Screening*, Lyon: IARC Press; 2004
23. Bartolozzi G. *I papillomavirus: il virus, la sua diffusione ed il vaccino*. *Area Pediatrica*, Elsevier Masson Ed., Milano, marzo 2007, pg19-21
24. M Harper Diane, Eduardo L Franco, Cosette M Wheeler, Anna-Barbara Moscicki, et al. *on behalf of the HPV Vaccine Study group. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial*. *Lancet*. 2006;367:1247-55
25. Luisa L Villa, Ronaldo L R Costa, Carlos A Petta, Rosires P Andrade, et al. *Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6,11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial*. *Lancet Oncol*. 2005 (6): 271-8
26. Block S, Nolan T, Sattler C, Barr E, et al. *Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women*. *Pediatrics* 2006; 118: 2133-45
27. Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, et al. *A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors*. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 263-70
28. Iwasawa A, Nieminen P, Lehtinen M, Paavonen J. *Human papillomavirus in squamous cell carcinoma of the vulva by polymerase chain reaction*. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 81-4
29. Trimble CL, Hildesheim A, Brinton LA, et al. *Heterogeneous etiology of squamous carcinoma of the vulva*. *Obstet Gynecol* 1996; 87(1): 59-64
30. Syrjanen S. *Human papillomaviruses in head and neck carcinomas*. *N Engl J Med*. 2007; 356:1993-5
31. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M. *Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer*. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1944-56
32. *The FUTURE II Study Group. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions*. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1915-27
33. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, et al. *(FUTURE I) Investigators Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases*. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1928-43
34. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P. *Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial* *Lancet Oncology* 2006; 7: 547-55

35. Koutsky LA, Holmes KK, Crichtlow CW, Stevens CC et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection *N Engl J Med* 1992; 327: 1272-78
36. Kulmala SM, Syrjänen S, Shabalova I, Petrovichev N. Human papillomavirus testing with the hybrid capture assay 2 and PCR as screening tools. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2470-75
37. Rozendaal L, Walboomers JM, van-der-Linden JC, Voorhorst FJ, et al. PCR-based high-risk HPV test in cervical cancer screening gives objective risk assessment of women with cytologically normal cervical smears. *Int J Cancer* 1996; 68: 766-69.
38. Meijer CJLM, Rozendaal L, van der Linden JC, Helmerhorst ThJM, Voorhorst FJ, *Prevention*. Blackwell Science, Oxford, 1997; pp. 338-347.
39. Bulkman NW, Rozendaal L, Snijders PJ, Voorhorst FJ, et al. POBSCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: design, methods and baseline data of 44,102 women. *Int J Cancer* 2004; 110: 94-101
40. Goldie SJ, Kim JJ, Wright TC. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in women aged 30 years or more. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 619-31
41. Cuzick J, Sasieni P. Estimates of the cost impact of introducing Human papillomavirus testing into cervical screening programme. In: Franco E, Monsonego J (eds). *New Developments in Cervical Cancer Screening and Prevention*. Blackwell Science, Oxford, 1997; pp. 364-72