

gata a diversi fattori, quali differenze di segnalazione, procedure e algoritmi di screening, differenti comportamenti sessuali (età media di inizio dell'attività sessuale, numero di partner) e carenza di cultura della prevenzione, fattori che, nel loro insieme, espongono precocemente all'HPV (5,8). In generale, si evidenzia un rapporto di proporzionalità inversa tra tasso di prevalenza del carcinoma cervicale dell'infezione e grado di sviluppo socio-industriale del Paese analizzato (13). Un altro fattore importante nell'infezione da HPV è costituito dall'età: i tassi massimi di prevalenza si riscontrano nelle donne più giovani (15-25 anni) (13).

Dall'ultimo rapporto sui tassi di sopravvivenza dai tumori HPV-correlati in Italia, si evince il basso tasso di sopravvivenza dopo 5 anni dalla diagnosi di questi tumori. Solo per il cancro del collo dell'utero la sopravvivenza è piuttosto elevata, grazie anche allo screening, mentre i tumori in sede extra-cervicale sono gravati da elevata morbosità e letalità, anche perchè spesso diagnosticati tardivamente (14).

Lo sviluppo di vaccini in grado di prevenire le infezioni da HPV, e di conseguenza l'evoluzione a lesioni precancerose, ha offerto la possibilità, per la prima volta in oncologia, di intervenire nei soggetti sani con una vera e propria prevenzione primaria. Scopo di questo articolo è esaminare lo stato dell'arte dell'offerta vaccinale, nonché le nuove prospettive che si aprono con il nuovo vaccino 9-valente, unitamente ad aspetti di counselling, utili per una prevenzione completa e consapevole.

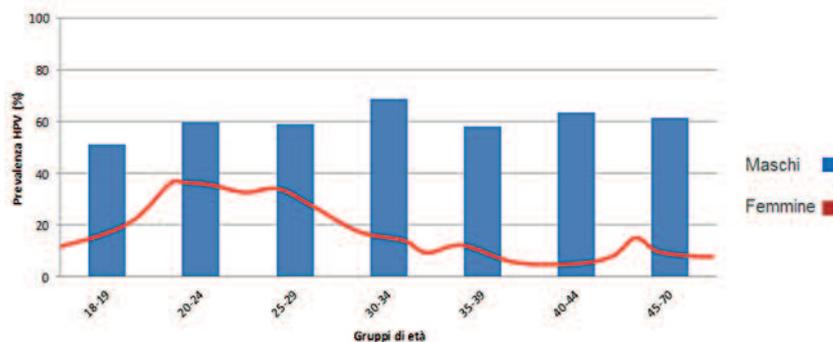
### IMPATTO EPIDEMIOLOGICO DELLE PATOLOGIE HPV-CORRELATE IN ITALIA E NEL MONDO

Il 5% circa di tutti i cancri sono causati dall' HPV, per un totale di oltre 600 mila nuovi casi all'anno su scala mondiale. Le sedi anatomiche per le quali l'IARC di Lione ha riconosciuto il valore causale diretto del virus, seppure con percentuali di attribuzione diverse, sono: cervice, vulva, vagina, ano, pene ed orofaringe (Tab. 1) (15).

I 45 tipi di HPV che si trovano nella mucosa e nella cute umana possono essere suddivisi in tipi a basso ed alto rischio oncogeno:

- le infezioni causate dai tipi a basso rischio (es HPV 6 e 11), sono di solito associate allo sviluppo dei condilomi nella regione genitale.
- Le infezioni persistenti, correlate ai tipi HPV del genere  $\alpha$ -papillomavirus, sono invece as-

FIGURA 1. Prevalenza dell'infezione da HPV nella popolazione maschile e femminile per gruppi di età



Ricostruzione di Mariani L. In: SOLE 24 ore Sanità. 2014 (13)

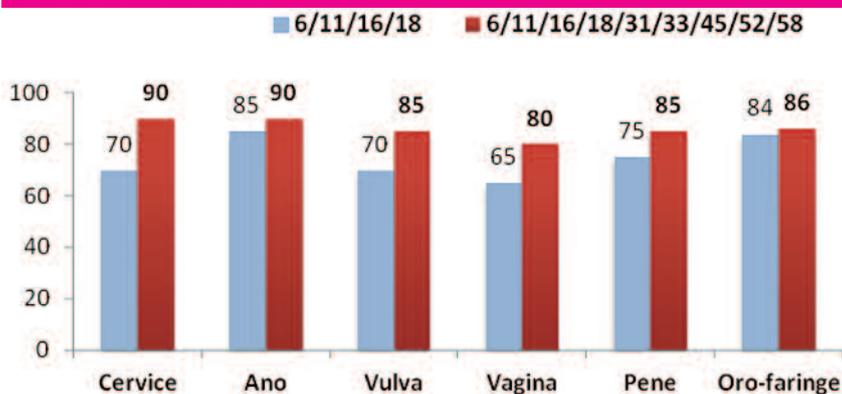
TABELLA 1. Classifica a livello mondiale dei 7 tipi di HPV più frequenti responsabili dei tumori HPV correlati

Classifica	Cervice	Vulva	Vagina	Pene	Ano	Orofaringe
1	HPV 16	HPV 16	HPV 16	HPV 16	HPV 16	HPV 16
2	HPV 18	HPV 18	HPV 40	HPV 18	HPV 18	HPV 33
3	HPV 33	HPV 33	HPV 6/11	HPV 6/11	HPV 33	HPV 35
4	HPV 45	HPV 6/11	HPV 31	HPV 22	HPV 31	HPV 18
5	HPV 31	HPV 45	HPV 33	HPV 74	HPV 6/11	HPV 26
6	HPV 58	HPV 52	HPV 18	HPV 31	HPV 45	HPV 45
7	HPV 52	HPV 51	HPV 58	HPV 45		HPV 52

Mod da: De San Jose S, et al. Vaccine. 2012 (15)

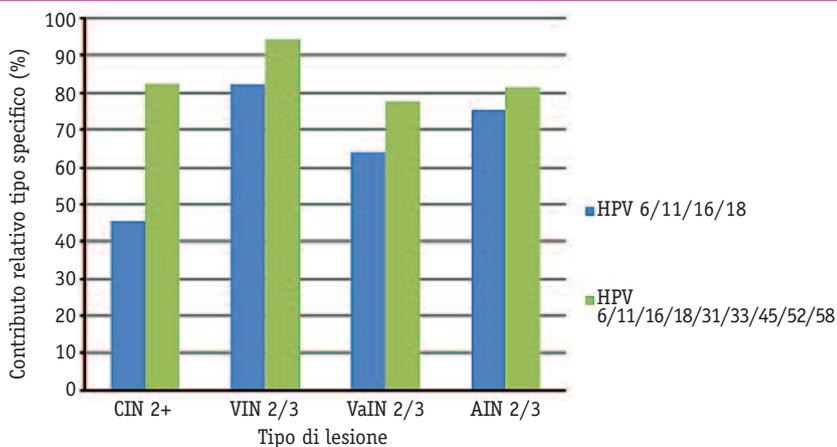
**Lo sviluppo di vaccini in grado di prevenire le infezioni da HPV, e di conseguenza l'evoluzione a lesioni precancerose, ha offerto la possibilità, per la prima volta in oncologia, di intervenire nei soggetti sani con una vera e propria prevenzione primaria**

FIGURA 2. Prevalenza e contributo dei tipi HPV 6,11,16,18 e dei tipi HPV 6,11,16,18, 31,33,35,45,52 e 58



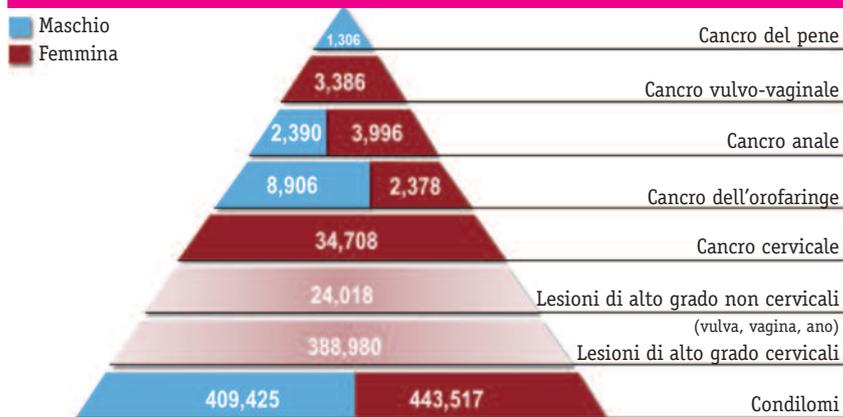
Mod. da: Markowitz L, et al. ACIP meeting. (19)

FIGURA 3. Contributo relativo dei tipi HPV 6,11, 16 e 18 vs i tipi HPV 6,11,16,18,31,33,45, 52 e 58, nelle lesioni precancerose



CIN 2+ (include CIN 2/3 e AIS); VIN: neoplasia vulvare intraepiteliale, VaIN: neoplasia vaginale intraepiteliale; AIN: neoplasia anale intraepiteliale  
Mod. da: Hartwig S, et al. Papillomavirus Res. 2015 (16)

FIGURA 4. Nuovi casi/anno delle patologie HPV-correlate, in Europa, in entrambi i sessi



Dati elaborati da: Hartwig S, et al. Papillomavirus Res. 2015 (16)

sociate ai tipi ad alto rischio, quindi al pericolo di sviluppare il cancro del collo dell'utero ed altri cancri HPV-correlati.

- Sono considerati ad alto rischio i tipi HPV 16, 18, 31,33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82, mentre i tipi 26, 53 e 66 sono considerati come probabilmente cancerogeni.
- I tipi HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 e 58 sono i tipi più comunemente coinvolti nella patogenesi del cancro cervicale e di altri cancri e lesioni HPV-correlate (11,16), con un contributo relativo, a livello mondiale, di circa il 90% (Fig. 2 e 3) (16-19).

I tipi ad elevato rischio oncogeno possono essere presenti, anche in maniera silente, nei soggetti con lesioni benigne causate da ceppi a basso rischio.

In Europa, ogni anno ci sono circa 50.000 nuovi casi di cancro causati da HPV; anche se il carico maggiore è relativo al cancro cervicale, con più di 34.000 nuovi casi/anno in Europa. Altre forme di cancro costituiscono quasi un terzo di tutti i casi di cancro HPV-correlato, infatti si registrano, nel maschio, circa 15.500 nuovi casi fra cancro dell'ano, del pene e della testa e collo (cavità orale, orofaringe e tonsille) (Tab. 2, Fig. 4) (16). Sempre in Europa, si stimano fra 267.000 e circa 510.000 nuovi casi ogni anno di lesioni precancerose del collo dell'utero, correlati a 9 tipi di HPV contenuti nel nuovo vaccino (16).

A livello mondiale invece, il carcinoma della cervice uterina rappresenta il secondo tipo più frequente di cancro femminile, con circa 529.409 nuovi casi e più di 274.000 decessi (prima dell'introduzione della vaccinazione anti-HPV). Di questi, circa l'86% dei casi si verificano nei paesi in via di sviluppo (16).

“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 3.500 e ne muoiano circa 1.100. Il carcinoma della cervice uterina è al secondo posto, dopo la mammella, tra i tumori che colpiscono le donne. La probabilità di sopravvivenza a 5 anni per i carcinomi cervicali è aumentata negli ultimi 20 anni di 8 punti percentuali (dal 63 al 71%)” (14).

“Nella popolazione femminile italiana si stima che per riscontrare un decesso per tumore dell'utero sia necessario seguire per tutta la vita 129 donne” (in: AirTum, I Numeri del Cancro in Italia, 2015, Tab. 8) (14).

“Dalle statistiche di mortalità è storicamente nota la difficoltà nel discriminare la sottosede (cervice, corpo) nei decessi per tumori dell’utero. La mortalità globale per queste neoplasie è in ogni caso stabilmente in calo negli ultimi due decenni ( $-1,4\%/anno$ )” (Fig. 5) (14). Per gli altri cancri HPV-correlati la sopravvivenza a 5 anni è molto più bassa e la qualità di vita estremamente compromessa (20). Sono stati inoltre stimati circa 237 cancri della vagina, 1.078 cancri della vulva, 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) in entrambi i sessi (21).

### IMPATTO ECONOMICO E PSICOSOCIALE DELLE PATOLOGIE HPV-CORRELATE

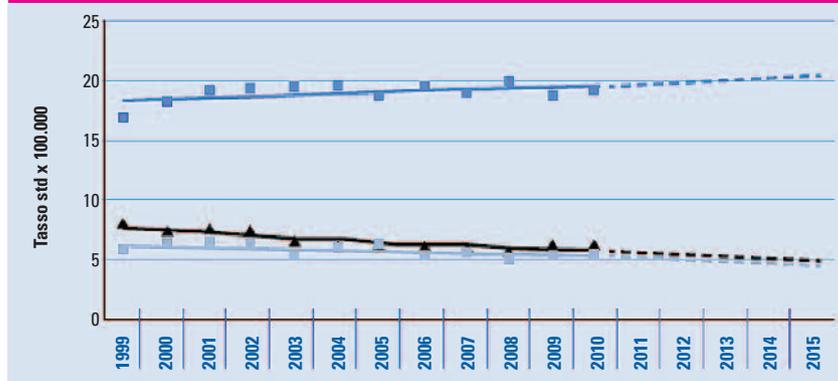
Le patologie HPV-correlate sono gravate da costi diretti e indiretti considerevoli (13). I costi diretti sono rappresentati dalla diagnostica di approfondimento (colposcopia, biopsie), dalle visite di controllo, dai trattamenti e dalle eventuali ospedalizzazioni, mentre i costi indiretti si riferiscono alle giornate di lavoro perse dai pazienti e dai loro familiari e dal carico assistenziale. Uno studio sul trattamento delle patologie HPV-correlate in Italia, ha fornito una stima di quasi 530 milioni di euro all’anno, di cui circa 291.3 milioni di Euro sono relativi al trattamento delle patologie relative ai tipi 6,11,16 e 18 (Tab. 2) (13,22).

Da un’analisi dei costi suddivisa per patologia e per sesso, si evince che il 69 % delle spese sostenute per le patologie non-cervicali riguarda il sesso maschile (Fig. 6) (13).

La spesa sanitaria presenta differenze nei diversi paesi europei a causa delle differenze nei programmi di screening, età di inizio e di fine dello screening, frequenza, modalità di gestione e tempi di attesa del trattamento delle lesioni precancerose (23).

Non trascurabili sono inoltre i costi indiretti, ovvero il *burden* psicosociale di pazienti e familiari. Ad una procedura “*wait and see*”, ad esempio, teoricamente a costo zero per il SSN, corrisponde un costo molto elevato per la paziente, in termini di ansia e preoccupazione (24). Questo carico non è solo pesante, ma anche pericoloso, perché può portare ad un abuso di procedure diagnostiche e conseguente *overtreatment* (medicina difensiva).

FIGURA 5. Tumore del corpo dell’utero e della cervice uterina. Stima dei trend tumorali per incidenza e mortalità (utero totale) 1999-2015. Tassi standardizzati nella popolazione europea.



NOTA: una quota rilevante dei decessi dovuti a tumori dell’utero sono codificati come utero n.a.s. (non altrimenti specificato), per tale motivo si riporta nel grafico la mortalità della categoria ‘utero totale’, che include utero cervice, corpo e n.a.s.

APC = Annual Percent Change (Variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

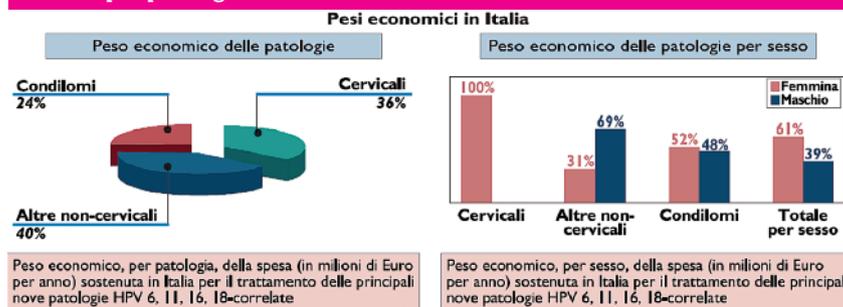
Mod da : AirTum 2015 I numeri del cancro – Fig. 15 (14)

TABELLA 2. Stima di spesa (milioni di euro/anno) sostenuta in Italia per il trattamento delle principali patologie HPV-correlate ai tipi 6,11,16 e 18

Patologie	Femmina	Maschio	Totale per patologia
Cervicali	104.8	–	104.8
Non-cervicali	74.4	112.1	186.5
- Condilomi	37.1	33.8	70.9
- Altre non-cervicali	37.3	78.3	115.6
<b>Totale per sesso</b>	<b>179.2</b>	<b>112.1</b>	<b>291.3</b>

Mod. da: Audisio RA, et al. Il SOLE 24 Ore Sanità. 2014 (13)

FIGURA 6. Pesi economici in Italia delle patologie HPV-correlate suddivise per sesso e per patologia



Peso economico, per patologia, della spesa (in milioni di Euro per anno) sostenuta in Italia per il trattamento delle principali nove patologie HPV 6, 11, 16, 18-correlate

Peso economico, per sesso, della spesa (in milioni di Euro per anno) sostenuta in Italia per il trattamento delle principali nove patologie HPV 6, 11, 16, 18-correlate

Mod da: Audisio RA et al. Il SOLE 24 Ore Sanità. 2014 (13)