



Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

Le 100 domande sull'HPV

Aggiornamento maggio 2010

Versione preliminare: tra breve pubblicheremo
la versione impaginata

A cura di Carla Cogo e Anna Iossa

In collaborazione con il Gruppo di lavoro 100 domande sull'HPV: Debora Canuti, Screening AUSL Rimini; Tiziana Capriotti, Screening AUSL Rimini; Francesca Carozzi, ISPO Firenze; Carla Cogo, Istituto Oncologico Veneto, Padova; Teresa Dalla Riva, ULSS 16 Padova; Annarosa Del Mistro, Istituto Oncologico Veneto, Padova; Carmelina Di Pierro, ISPO Firenze, Alba Carola Finarelli, Regione Emilia-Romagna, Paolo Giorgi Rossi, ASP Lazio; Anna Iossa, ISPO Firenze; Tiziano Maggino, ULSS 12 Venezia; Maria Mancini, ISPO Firenze; Gioia Montanari, CPO Piemonte; Giovanna Tasinato, ULSS 16 Padova.

La versione elettronica di questo documento è accessibile dal sito:
www.osservatorionazionale screening.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

Indice

Introduzione alle 100 domande sull'HPV

Alcune informazioni sull'esame per il papilloma virus (HPV):
informazioni di base per le utenti

Altre informazioni sull'esame per il papilloma virus (HPV): informazioni approfondite per le utenti

Papilloma virus umano: informazioni per gli operatori

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 citologico, dei consultori e degli ambulatori vaccinali. Un documento è rivolto ai soli operatori. I tre documenti sono i seguenti:

Alcune informazioni sull'esame per il papilloma virus (HPV):
informazioni di base per le utenti

Altre informazioni sull'esame per il papilloma virus (HPV): informazioni approfondite per le utenti

Papilloma virus umano: informazioni per gli operatori

I documenti si possono scaricare dai siti dell'Osservatorio Nazionale Screening e del GISCI^{1,13}

Che cosa è l'HPV?

- È un virus associato in modo causale al tumore 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.

Perché fare le 100 domande sull'HPV?

- Da gennaio 2008 è partita la campagna di vaccinazione gratuita per le ragazze nel 12° anno di vita. Attualmente il test HPV è raccomandato solo in alcuni contesti particolari^{2,3}. Però alla luce dei risultati degli ultimi studi sono partiti dei progetti pilota che prevedono il test HPV come test di screening.
- Nel 2006 e nel 2007 il test e il vaccino HPV sono stati oggetto di una pesante campagna mediatica, non sempre corretta e non ancora sopita.
- 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,⁶⁻⁸ legate a due tematiche difficili come le malattie sessualmente trasmissibili e i tumori. Studi recenti 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.⁹⁻¹²

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 GISCI,¹³ GISMa¹⁴ e GISCoR.¹⁵
- Tra gli obiettivi del GDLIS c'è quello di sviluppare un'informazione di qualità sugli screening oncologici. I primi due progetti 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^{16,17} che sono stati una risorsa preziosa per molti operatori. La loro revisione fa parte dei futuri lavori del GDLIS.

A chi sono destinate?

- Due documenti sono destinati sia alle utenti sia agli operatori: uno contiene le informazioni di base sull'HPV¹⁸ un altro delle informazioni più estese.¹⁹
- Il terzo documento contiene informazioni specifiche per gli operatori.²⁰

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 qualità²¹ 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 le informazioni di base sull'HPV?

- Il documento Alcune informazioni sull'esame per il papilloma virus¹⁸ utilizza i risultati della revisione dei materiali informativi utilizzati nel triage per l'HPV dello screening citologico di Firenze.²²
- L'indagine è stata condotta mediante gruppi focus con utenti, una tecnica di ricerca qualitativa²³ 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 di base sull'HPV diventano comprensibili solo quando sono brevi e concentrate sugli aspetti essenziali della sequenza infezione-cancro.¹⁸
- 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 gli 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.
- Tra gennaio e maggio 2007 sono stati completati il documento esteso per utenti¹⁹ e quello per operatori²⁰. 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.
- I documenti sono poi stati sottoposti al comitato di coordinamento e al gruppo comunicazione del GISCI, e al GDLIS dell'Osservatorio Nazionale Screening.

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.¹³
- Gli operatori sono coinvolti nello screening citologico 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.³

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 una occupazione, il 25% erano casalinghe, il 2% pensionate e un altro 2% studentesse.

Come proseguirà il lavoro delle 100 domande HPV?

- Dal 2007 abbiamo aggiornato regolarmente le 100 domande, se necessario, anche più di una volta all'anno. Abbiamo inoltre ritestato le informazioni di base in altri tre gruppi focus con utenti svoltisi dall'ottobre 2008 al febbraio 2009.

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".^{24,25}

Desideriamo ringraziare:

- gli utenti che hanno partecipato ai gruppi focus;
- i membri del GISCI e del GISCoR 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.

Ci farà piacere ricevere osservazioni e suggerimenti. Vi preghiamo di indirizzarli a: segreteriaons@ispo.toscana.it specificando in oggetto: 100 domande HPV.

Le 100 domande sono state prodotte nel luglio 2007, ultimo aggiornamento maggio 2010

Bibliografia

1. Osservatorio Nazionale Screening. www.osservatorionazionale screening.it
2. GISCI, Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma. Utilizzo del test HPV HR nel triage delle diagnosi citologiche di atipia squamosa di significato indeterminato e delle diagnosi di LSIL in donne con più di 35 anni nonché nel follow-up delle lesioni CIN2-3 come indicatore di rischio di recidiva. www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/documento_gisci_hpvhr.pdf e
3. Documento operativo GISCI per l'applicazione nei programmi di screening del sistema bethesda 2001 www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/doc_operativo_bethesda.pdf
4. Saperidoc http://www.saperidoc.it/ques_450.html
5. ECCA, European Cervical Cancer Association. Papilloma virus umano (HPV) e cancro della cervice uterina. www.ecca.info/webECCA/en/
6. Goldsmith MR, Bankhead CR, Kehoe ST, Marsh G, Austoker J. 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. Marlow LA, Waller J, Wardle J. The impact of human papillomavirus information on perceived risk of cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Feb;18(2):373-6.
8. Marlow LA, Wardle J, Grant N, Waller J. Human papillomavirus (HPV) information needs: a theoretical framework. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2009 Jan;35(1):29-33.

9. 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.
10. Anhang R et al. HPV communication: review of existing research and recommendations for patient education. *CA Cancer J Clin.* 2004; 54(5): 248-59.
11. Pirota M, Ung L, Stein A et al. The psychosocial burden of human papillomavirus related disease and screening interventions. *Sex Transm Infect.* 2009 Dec;85(7):508-13
12. 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 May;48(5):415-9.
13. GISCi - Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma. www.gisci.it
14. GISMa - Gruppo Italiano Screening Mammografico. www.gisma.it
15. GISCoR - Gruppo Italiano Screening Coloretale. www.giscor.it
16. "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.emiliaromagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss035/link/doss35.pdf
17. "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/wcm/asr/collana_dossier/doss036/link/doss36.pdf
18. Alcune informazioni sull'esame per il papilloma virus. Osservatorio Nazionale Screening. www.osservatorionazionale screening.it
19. Altre informazioni sul papilloma virus (HPV) Osservatorio Nazionale Screening www.osservatorionazionale screening.it
20. Papilloma virus umano (HPV): informazioni per gli operatori. Osservatorio Nazionale Screening. www.osservatorionazionale screening.it
21. Qualità dei materiali informativi. In: Comunicazione. Bibliografia ragionata. Osservatorio Nazionale Screening. www.osservatorionazionale screening.it
22. 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- 121. Firenze, dicembre 2006
ww.ispo.toscana.it/public/user_files/crr/7rapporto.pdf
23. Ricerca qualitativa In: Comunicazione. Bibliografia ragionata. Osservatorio Nazionale Screening. www.osservatorionazionale screening.it
24. Piemontese ME. Capire e farsi capire. Teorie e tecniche della scrittura controllata. Tecnodid, 1996.
25. 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 sull'esame per il papilloma virus (HPV): informazioni di base per le utenti

1. Che cosa è l'HPV?

- HPV è il papilloma virus umano.
- L'HPV che cerchiamo con l'esame che le abbiamo consigliato è 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 guariscono 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 possiamo fare per proteggerci.

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%.
- C'è ora però un vaccino contro alcuni tipi di virus responsabili di circa il 70% dei tumori del collo dell'utero.

7. Che cosa succederà dopo aver fatto il test HPV?

- Se il suo test HPV sarà negativo, non avrà più bisogno di controlli particolari e la inviteremo di nuovo a fare un Pap-test di screening fra tre anni.
- Se il suo test HPV sarà positivo, la inviteremo per fare un controllo chiamato colposcopia, che servirà ad esaminare il suo collo dell'utero. E' un controllo simile alla visita ginecologica e non è doloroso.

8. Che cosa succederà dopo aver fatto la colposcopia?

- Se il suo collo dell'utero risulterà normale non avrà bisogno di altri accertamenti.
- Se trovassimo delle piccole lesioni potrà curare gratuitamente e presso un centro specializzato tutte le lesioni al di sopra di un certo livello di gravità.

9. Come posso avere altre informazioni sul virus HPV?

- Le potrà avere dall'Ostetrica che le farà il test e dalla Ginecologa che le farà la colposcopia, nel caso la invitassimo per questo controllo.
- Può inoltre chiederle al suo Medico di fiducia.
- Può anche guardare "Altre informazioni sul papilloma virus: informazioni approfondite per utenti", in questo documento.

Nota per gli operatori:

- Questo foglio è per le utenti a cui è stato consigliato un test HPV nel contesto dello screening, dopo un Pap-test positivo.
- Se non usato in questo contesto, vanno modificate le risposte 1 e 9.

Altre informazioni sul papilloma virus (HPV): informazioni approfondite per le utenti

Questo è un documento di approfondimento sull'HPV. Prima di leggerlo guardate le informazioni di base contenute in Alcune informazioni sull'esame per il papilloma virus

1. PAP-TEST E TEST HPV

1.1 Perché si fa il test per il papilloma virus (HPV)?

Il test HPV si può fare per diversi motivi:

- per selezionare tra le donne che hanno alcune alterazioni cellulari nel Pap-test (ASC-US), quelle che devono fare una colposcopia. In questo caso il test HPV è un esame di completamento
- per seguire nel tempo le donne che hanno alcune alterazioni cellulari nel Pap-test (ASC-US), dopo che hanno fatto una colposcopia che è risultata normale
- 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 alcuni programmi controllati, cioè in programmi pilota.

1.2 Come si fa il test HPV?

- E' come fare un 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.

1.3 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 alterazioni 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 nella maggior parte dei programmi.

1.4 Perché nello screening non si fanno assieme il Pap-test e il test HPV?

- Perché è stato dimostrato che farli assieme è inutile, in quanto si trovano solo poche lesioni in più, mentre si mandano a fare la colposcopia molte donne che non hanno nessuna lesione.
- Proprio per questo motivo nei programmi che hanno cominciato a usare il test HPV come esame di screening, il Pap-test viene letto solo se il test HPV risulta positivo. Se anche il Pap-test risulta positivo la donna viene invitata a fare una colposcopia
- In questo caso cioè, il Pap-test diventa un esame di completamento, cioè un esame che serve a selezionare le donne con maggiore probabilità di avere alterazioni del collo dell'utero e quindi da inviare a fare la colposcopia. (vedi pag. 6 punto 7.

1.5 Perché nello screening non si fa il test HPV al posto del Pap-test?

- Perché fino a qualche tempo fa non era ancora dimostrato che questo avrebbe portato un vantaggio per la donna.
- Poi in Italia e in Europa sono stati condotti numerosi studi proprio per dare una risposta a questa domanda

1.6 Quali sono i risultati di questi studi?

- I risultati più recenti mostrano che il test HPV trova più lesioni del collo dell'utero di quelle che trova il Pap-test
- Sappiamo anche che il test HPV trova queste lesioni più precocemente, e questo potrebbe portare in futuro a fare lo screening non ogni tre anni ma a intervalli più lunghi

1.7 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.
- Per la donna comunque il prelievo è sempre lo stesso.

1.8 Posso fare il Pap-test se ho il sospetto di avere un'infezione vaginale?

- Se ha il sospetto di avere un'infezione vaginale (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 una terapia antinfiammatoria.

1.9 Cosa si vede facendo il Pap-test?

- Si possono vedere eventuali alterazioni cellulari

1.10 Con il Pap-test si vede il papilloma virus?

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

1.11 Ci sono esami del sangue specifici per il papilloma virus?

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

2. CHE COSA PROVOCA QUESTO VIRUS?

2.1 Che cosa vuol dire quando nel Pap-test si trovano delle lievi alterazioni o ASC-US?

- Vuol dire che ci sono delle alterazioni cellulari da controllare con ulteriori accertamenti.

2.2 Da che cosa sono provocate le alterazioni cellulari?

- Potrebbero essere dovute ad un processo infiammatorio o ad un particolare stato ormonale (es: la menopausa). In alcuni casi possono essere dovute alla presenza dell'HPV.

2.3 Quanto tempo durano?

- In genere si risolvono da sole nel giro di qualche mese.
- E' importante però controllarle nel tempo (vedi 1.1) perché in pochi casi possono diventare lesioni del collo dell'utero.

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

- La maggior parte delle lesioni guarisce spontaneamente, ma alcune possono progredire verso lesioni più avanzate o forme tumorali. Ancora non riusciamo a capire quali lesioni guariranno e quali no. Forse però presto potremo capirlo, perché ci sono parecchi 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 (vedi 4.2).

2.5 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.
- Inoltre ci vogliono molti anni perché le lesioni provocate dal virus si trasformino in tumore.

2.6 Le lesioni sono sempre provocate dal papilloma virus o possono essere dovute ad altri motivi?

- Generalmente le lesioni sono provocate dal papilloma virus.
- 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.

2.7 L'infezione da papilloma virus è più frequente adesso o c'è sempre stata?

- L'infezione c'era anche prima, ma solo da pochi anni è stato scoperto il papilloma virus e sono stati sviluppati test utili per la sua diagnosi.

3. COME SI TRASMETTE L'INFEZIONE?

3.1 Come si prende l'infezione?

- Si prende per via sessuale, anche se non necessariamente in seguito a un rapporto sessuale completo.

3.2 All'infezione sono esposte solo le donne?

- No, la possono avere sia gli uomini sia le donne.
- Però il virus HPV molto 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, soprattutto per difficoltà legate alla modalità di prelievo.

3.4 Come prende l'infezione un uomo?

- Nella stessa maniera in cui la prende la donna.

3.5 Ma io quando ho preso il papilloma virus?

- Non si può conoscere il momento esatto del contagio, che può risalire a molti anni prima. Si può infatti rimanere portatori del virus per molti anni senza avere alcuna manifestazione.
- 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 contagiano 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?

- Decida lei, non è così indispensabile: il virus HPV molto raramente provoca manifestazioni nell'uomo.

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

- Si pensa che sia perché il virus HPV si trova anche sulla pelle non protetta dal preservativo.

3.10 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 avevano un test HPV positivo.
- Quindi l'infezione da HPV si può prendere anche attraverso rapporti sessuali tra donne, anche se che il rischio di prenderla attraverso rapporti sessuali con uomini è probabilmente maggiore.

3.11 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 prendere anche attraverso un contatto con la pelle o con le mucose, non soltanto attraverso lo sperma (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.

3.12 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.

3.13 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.
<http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/lesbian-bisexual.html>
- 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
- Un articolo nel rapporto annuale dello screening inglese: Dispelling the Myths: Cervical Screening and Lesbians
<http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/2009review.html>

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

- Sì, anche se l'infezione è molto più rara dopo la menopausa, probabilmente perché le occasioni di contagio sono meno frequenti.

3.15 Se ho il papilloma virus, 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.

3.16 Se ho il papilloma virus posso allattare il mio bambino?

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

3.17 Il papilloma virus si trasmette anche con la saliva?

- Il papilloma virus è stato trovato anche nella saliva. Però è improbabile che si possa trasmettere con questa perché è presente in piccola quantità.
- Inoltre bisogna tener conto del fatto che l'infezione vaginale è molto più frequente dell'infezione orale.

3.18 Se ho il papilloma virus posso donare il sangue?

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

3.19 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, lesioni provocate dal virus HPV (vedi 2.4).

4.2 Come si trattano le lesioni?

- Generalmente le lesioni sono trattate con piccoli interventi chirurgici, fatti in ambulatorio e con un'anestesia locale.
- Il trattamento viene fatto preferibilmente con mezzi che permettono l'asportazione della lesione senza distruggerla. Questo infatti consente un ulteriore esame del tessuto.
- In alcune situazioni viene usata l'ansa che è fornita di un filo metallico sottile che brucia e taglia contemporaneamente.
- Un'altra tecnica molto usata è il laser.

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.

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 c'è ancora il virus HPV 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 l'esame HPV, o tutti e due gli esami. Alcuni centri prevedono anche la colposcopia.

4.7. Per quanto tempo bisogna fare i controlli?

- Segua i protocolli del suo centro di screening.

4.8 La scomparsa del virus indica che non si prenderà più l'infezione?

- Nella maggior parte dei casi sì. 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 tipi diversi di HPV.

5. COME SI PREVIENE L'INFEZIONE DA HPV?

5.1 Si può prevenire l'infezione da papilloma virus?

- E' difficile prevenirla: infatti è molto comune, soprattutto fra le persone giovani, e il preservativo non garantisce una prevenzione al 100%.
- C'è ora un vaccino contro i tipi di virus responsabili di circa il 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 due Regioni la vaccinazione è già iniziata nel 2007. In alcune regioni la vaccinazione ha coinvolto anche ragazze di altre fasce d'età.

5.2 Di che vaccino si tratta?

- Nel marzo 2007 è stato autorizzato in Italia l'uso di un vaccino chiamato Gardasil®. E' un vaccino contro quattro tipi di virus HPV. Due sono tra i responsabili del tumore del collo dell'utero. Gli altri due sono responsabili dei condilomi genitali.
- Da novembre 2007 in Italia è autorizzato l'uso anche di un secondo vaccino, chiamato Cervarix®. Il Cervarix® è efficace solo contro i due tipi di HPV responsabili del tumore del collo dell'utero.
- 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.
- Questi due tipi sono responsabili di poco più del 70% dei 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.
- Il Gardasil® serve anche a prevenire quasi il 100% dei condilomi genitali (vedi 6.3).

5.4 Ho 40 anni: devo fare il vaccino?

- Al momento in Italia non abbiamo delle indicazioni precise a riguardo.
- Quello che sappiamo è che per essere molto efficace il vaccino va fatto prima di iniziare ad avere rapporti sessuali. L'efficacia nelle donne che hanno già avuto rapporti sessuali è minore. E' stato calcolato che sia attorno al 40% nei confronti dei due tipi di HPV contro cui sono diretti entrambi i vaccini.
- Inoltre sappiamo che l'efficacia del vaccino diminuisce con il crescere dell'età. Questo lo abbiamo visto dagli studi che hanno dimostrato l'efficacia del vaccino, che sono stati fatti prevalentemente su donne tra i 16 e i 25/26 anni

5.5 Insomma chi deve fare il vaccino?

- Per i motivi che abbiamo detto sopra la vaccinazione è raccomandata e gratuita per le ragazzine che hanno compiuto 11 anni.
- Il vaccino sarà molto efficace anche per le ragazze fino a 25/26 anni che non hanno avuto rapporti sessuali.
- Le ragazze e le donne che hanno già avuto rapporti sessuali potranno avere un certo beneficio. Ma il beneficio sarà minore perché potrebbero avere o avere avuto un'infezione con un tipo di HPV contenuto nel vaccino.

5.6 Quanto dura l'efficacia del vaccino?

- Per ora sappiamo che la protezione data dal vaccino dura almeno cinque anni.

5.7 Dopo il vaccino non bisogna più fare lo screening?

- No, sarà importante continuare a fare lo screening. Infatti il vaccino non può prevenire tutti i tumori del collo dell'utero ma poco più del 70%.

5.8 Come si fa il vaccino?

- Con tre iniezioni intramuscolari fatte a intervalli stabiliti.
- Per il Gardasil le iniezioni sono a 0, 2 e 6 mesi. Cioè la 2a dose andrà fatta due mesi dopo la prima; la 3a dose sei mesi dopo la prima.
- Per il Cervarix le iniezioni sono a 0, 1 e 6 mesi. Cioè la 2a dose andrà fatta un mese dopo la prima; la 3a dose sei mesi dopo la prima.
- 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. In questo modo non c'è nessuna possibilità che il vaccino provochi l'infezione.

5.10 Che reazioni può avere?

- Il vaccino provoca abbastanza spesso alcuni sintomi come febbre e irritazione 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 E' 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 questa fascia d'età dovranno pagarlo.

5.12 Bisogna andare dal medico per farsi ordinare il vaccino?

- No, per le ragazzine che hanno compiuto 11 anni non è necessario
- Per le altre fasce d'età per acquistare il vaccino occorrerà la richiesta del medico. In alcune Regioni sarà possibile fare la vaccinazione a prezzo ridotto negli ambulatori vaccinali delle ASL.

5.13 Quanto costa il vaccino?

- Il prezzo al pubblico del Gardasil® è 171,64 euro per dose. Quindi il ciclo completo di tre dosi costa 514,92 euro.
- Il prezzo al pubblico del Cervarix® è di 156,79 euro per dose. Il ciclo completo di tre dosi costa 470,37 euro.
- Per le ragazzine che hanno compiuto 11 anni il vaccino è gratuito.
- In alcune regioni è possibile fare la vaccinazione a prezzo ridotto negli ambulatori vaccinali delle ASL.

5.14 Bisogna fare un test HPV prima di vaccinarsi?

- Al momento non ci sono ancora indicazioni certe in proposito.
- Comunque sotto i 25 anni non si dovrebbe fare il test perché questo potrebbe portare ad ulteriori controlli e trattamenti non necessari. Infatti anche l'Organizzazione Mondiale della Sanità sconsiglia di fare il test HPV sotto i 25 anni.

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

- Attualmente l'indicazione è quella di continuare a fare regolarmente il Pap-test ogni tre anni a partire dai 25 anni.

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

- Come detto, per ora sappiamo che la protezione data dal vaccino dura almeno cinque anni.
- Nei prossimi anni sapremo se e quando occorrerà fare dei richiami.

5.17 Perché il vaccino non si fa anche nei maschi?

- Perché il virus HPV molto raramente provoca manifestazioni nell'uomo.
- Inoltre, dagli studi che sono stati fatti sappiamo che, anche se il vaccino è abbastanza efficace nei maschi, per ridurre il rischio di tumore nelle donne è sufficiente vaccinare solo le donne. Se si vaccinano anche i maschi non si riduce ulteriormente il rischio per le donne, ma si aumentano molto i costi.

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 è molto probabile che abbia già avuto l'infezione (vedi 4.2). In questi casi il vaccino è molto meno efficace.

5.19-E se una donna ha un HPV diverso da quelli del vaccino?

- Se una donna ha un virus diverso ma fa regolarmente il Pap-test ha ugualmente un'alta protezione dai tumori provocati da qualsiasi tipo di HPV
- Il vaccino infatti protegge dai virus 16 e 18 che sono la causa di oltre il 70% dei tumori del collo dell'utero.
- Studi recenti hanno dimostrato che esiste anche una protezione per altri tipi di virus, quindi verosimilmente il valore del 70% è destinato a salire.

5.20 Stanno facendo altri studi sul vaccino?

- Sì, ci sono studi sull'efficacia del vaccino nelle donne sopra i 26 anni e nei maschi. Stanno 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.

5.21 Come posso avere altre informazioni sul vaccino HPV?

- Può chiederle al suo Medico di fiducia.
- Può guardare il sito di Epicentro <http://www.epicentro.iss.it/focus/hpv/hpv.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.

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 I condilomi genitali sono provocati solo dal virus HPV?

- Sì.

6.7 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.

Papilloma virus umano: informazioni per operatori

Documento complementare al foglio per utenti: Altre informazioni sul papilloma virus

Commenti alla sezione 1: PAP-TEST E TEST HPV

1.1 Cos'è il test per il papilloma virus (HPV)?

- Il test HPV è un esame che permette di scoprire la presenza del papilloma virus umano (HPV) mediante l'individuazione del suo DNA.
- Con un metodo chiamato HC2 possiamo dare un risultato di presenza o assenza di HPV e differenziare i tipi di HPV a basso rischio da quelli ad alto rischio (vedi 2.1). Con un metodo chiamato PCR possiamo ottenere la precisa individuazione del tipo di HPV presente (tipizzazione).
- Le metodiche HC2 sono utilizzate nel caso si effettui il test su un campione molto numeroso di donne. Sono quindi utilizzate nel contesto di programmi di screening dove è sufficiente definire se sono presenti tipi di HPV ad alto rischio.
- La PCR è una metodica leggermente più sensibile, in grado di fornire anche indicazioni sul tipo di HPV (e meno facilmente utilizzabile in programmi estesi).

1.2 Come si fa il test HPV?

- Per fare il test HPV basta prelevare un campione di cellule dal collo dell'utero.
- Il prelievo è simile a quello del Pap-test tradizionale (vedi 1.11a). L'allestimento del preparato è però diverso: il materiale prelevato non viene strisciato su un vetrino ma immerso in un liquido.

1.3 Come si fa il test HPV con la metodica "su strato sottile"?

- Per il prelievo viene utilizzata una spatola di plastica (spatola di Ayre) per la parte esocervicale e una spazzola (cytobrush) per l'endocervice.
- La spazzola e/o la spatola va immersa in un flacone contenente un liquido di conservazione e va poi agitata e battuta contro le pareti del flacone.
- Per ottenere un maggiore rilascio di cellule si può usare la spatola di Ayre per "spazzolare" il cytobrush.
- La metodica di allestimento su strato sottile consente di effettuare, oltre al test HPV, anche l'esame citologico.

1.4 Come si fa il test HPV con altre metodiche?

- Esistono sistemi di prelievo specifici per la ricerca dell'HPV (mezzo di trasporto standard per la conservazione del DNA virale) che invece non consentono l'esame citologico in contemporanea.
- In questo caso il materiale per la ricerca del DNA virale viene prelevato utilizzando uno spazzolino a forma di cono, che deve essere ruotato per tre volte nel canale in senso antiorario e successivamente immerso nel liquido di conservazione.

- Se si vuole fare anche il test citologico, è possibile effettuare un doppio prelievo: quello per il Pap-test che sarà allestito con tecnica convenzionale e successivamente quello per il test HPV secondo le modalità concordate con il laboratorio di riferimento.

1.5 Come si fa il prelievo per PCR?

- La modalità di prelievo è uguale a quella utilizzata per il Pap-test convenzionale. Le cellule però non vanno strisciate su vetrino, ma raccolte in un liquido, in base agli accordi con il laboratorio di riferimento.

1.6 Perché si fa il test (HPV)?

- Il test HPV si fa per individuare la presenza del virus HPV.
- Fin dai primi anni '90 studi epidemiologici e di biologia molecolare hanno portato a concludere per una eziologia virale del tumore del collo dell'utero (carcinoma della cervice uterina). In particolare, sono risultati sicuramente cancerogeni almeno 12 degli oltre 100 tipi di HPV finora individuati. Due di questi, il 16 e il 18, sono responsabili del 70% dei casi di carcinoma della cervice.
- E' importante sottolineare che solo in una minoranza di casi l'infezione da HPV porta a sviluppare un tumore. Infatti il carcinoma della cervice è stato definito la "conseguenza rara di un'infezione comune" (vedi 2.3).

1.7 Quando si usa il test HPV?

- Il test HPV è più sensibile del Pap-test nell'identificare le lesioni pre-neoplastiche, ma meno specifico, 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 individuare quale possa essere il migliore utilizzo dell'HPV nello screening è in corso in Italia uno studio randomizzato di grosse dimensioni (NTCC Trial) che a breve potrebbe delineare l'utilizzo ottimale del test HPV (vedi 1.11 f-o).
- Sulla base dei risultati preliminari di questo studio e di altri studi europei (vedi 1.11 p, k), sono stati avviati alcuni programmi pilota che utilizzano il test HPV come test primario di screening, seguito dal Pap-test in caso di positività. Prima del prelievo per il test HPV viene effettuato un prelievo convenzionale per Pap-test, che sarà letto solo in caso di positività del test HPV. Solo le donne HPV positive andranno direttamente in colposcopia, mentre le donne con HPV positivo e Pap-test negativo saranno invitate a ripetere il controllo dopo 1 anno. Per le donne HPV negative si dovrà definire l'intervallo adeguato che, in base alle evidenze raccolte finora, dovrebbe essere più lungo degli attuali tre anni previsti per il Pap-test.
- Con l'eccezione dunque di questi progetti pilota, l'uso del test HPV dovrebbe essere considerato nelle seguenti situazioni:
 - triage (vedi 1.11b) 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;
 - follow-up (vedi 1.11b) delle donne che hanno effettuato terapia per lesioni pretumorali della cervice uterina - come indicatore di rischio di recidiva;
 - triage delle L-SIL (vedi 1.11b) nelle donne oltre i 35 anni, specialmente se il VPP di tale categoria è basso.
 - Follow-up di donne con HPV e/o Pap-test positivi e colposcopia negativa

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, specialmente nelle più giovani, un rischio elevato di sovradiagnosi conseguente all'identificazione di lesione ad elevato tasso di regressione

1.8 In caso di sospetta vaginite si può fare il test HPV?

- Sì, perché il test HPV non viene inficiato dalla presenza di un'infezione.

1.9 In caso di sospetta vaginite si può fare il Pap-test?

- 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" (vedi 1.11a).

1.10 Striscio o Pap-test sono la stessa cosa?

- a. 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.
- b. In altre Regioni per striscio si intende una metodica di prelievo usata per l' esame batteriologico.

1.11 Dove si possono trovare altre informazioni sul Pap-test e sul test HPV?

- a. GISCI, Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma. Indicazioni per il prelievo citologico nello screening per il carcinoma cervicale. www.gisci.it (area documenti)
- b. GISCI, Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma. Utilizzo del test HPV HR nel triage delle diagnosi citologiche di atipia squamosa di significato indeterminato e delle diagnosi di LSIL in donne con più di 35 anni nonché nel follow up delle lesioni CIN2-3 come indicatore di rischio di recidiva. www.gisci.it (area documenti)
- c. 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.osservatorionazionale screening.it
- d. 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 Settimo Rapporto www.osservatorionazionale screening.it
- e. IARC. International Agency for Research on Cancer, WHO. Cervix Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Lione 2005.
- f. 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 controlled trial.; *Lancet Oncol.* 2006 Jul;7(7):547-55.
- g. 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 Jun 7;98(11):765-74
- h. 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 Oct;107(1 Suppl 1):

- i. 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 Dec 15;121(12):2729-34.
- j. 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 Sep;35(9):541-4.
- k. 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 Jul 7;335(7609):28.
- l. 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 Feb;43(3):476-80.
- m. 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. *JNCI* 2008; 100: 492-501.
- n. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al; Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Apr 2;100(7):492-501
- o. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Ghiringhello B, Girlando S, Gillio-Tos A, De Marco L, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Schincaglia P, Zorzi M, Zappa M, Segnan N, Cuzick J; 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 Mar;11(3):249-57.
- p. 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(9601): 1764-72.
- q. Naucler P et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1589-97.

Commenti alla sezione 2: CHE COSA PROVOCA QUESTO VIRUS?

2.1 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 della cute o delle mucose dell'apparato genitale e di altre parti del corpo (ad 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. I virus a basso rischio sono responsabili dei condilomi fioriti, che possono localizzarsi a livello della cute del perineo e delle mucose della vagina o dell'utero.
- Un piccolo gruppo di questi virus, definiti ad alto rischio (13 virus chiamati anche oncogenici), sono la causa del carcinoma della cervice uterina.

2.2 Quanto frequente è l'infezione da HPV?

- L'infezione da HPV è molto frequente soprattutto nelle persone giovani. 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 cancerogeno sviluppa lesioni preneoplastiche e neoplastiche. Ciò significa che altri fattori, ancora oggetto di studio, concorrono allo sviluppo della neoplasia (vedi 2.3).

2.3 Che cosa provoca l'infezione da HPV?

- In circa la metà dei casi, l'infezione da HPV regredisce spontaneamente nell'arco di un anno 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 in istologia.
- Solo una minoranza delle donne sviluppa un'infezione persistente e solo le donne con un'infezione persistente possono, in casi ancora più rari, sviluppare lesioni precancerose dell'epitelio cervicale, le CIN. Le lesioni con un rischio apprezzabile di progressione sono quelle definite di alto grado e sono individuate citologicamente con le HSIL e istologicamente con CIN2 e CIN3.
- Le ragioni di questa progressione sono ancora poco chiare: essa 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 infatti che la regressione di CIN3-carcinoma in situ (CIS) avvenga in circa il 30% dei casi sopra i 50 anni e fino al 70% dei casi nelle donne più giovani. Per le CIN2 è stimato che avvenga entro 5 anni nella maggior parte dei casi. Il problema è che al momento attuale non siamo ancora in grado di capire quali lesioni regrediscono 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. Tali tempi consentono l'identificazione delle lesioni precancerose alle donne che partecipano regolarmente ai programmi di screening.
- La probabilità di progressione e la velocità dipendono strettamente dal tipo di virus: il tipo 16 è quello a maggiore probabilità di progressione e velocità 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 regressione appare essere l'evenienza predominante.

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

- Non si conoscono effetti negativi certi 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.
- Le donne in gravidanza con test HPV positivo e senza segni clinici dell'infezione non necessitano di particolari provvedimenti per la sorveglianza della gravidanza. In tali casi il parto può avvenire spontaneamente.
- Le donne gravide con lesioni displasiche cervicali HPV correlate (CIN) possono seguire i controlli consueti per la gravidanza, e controllare la patologia cervicale rinviando il trattamento se richiesto, a dopo il parto.
- Nelle donne HPV positive non ci sono problemi per l'allattamento.
- Per quanto riguarda i condilomi genitali vedere la sezione 6

Commenti alla sezione 3: COME SI TRASMETTE L'INFEZIONE?

3.1 Come si trasmette l'infezione da HPV?

- Sia nell'uomo sia nella donna il fattore di rischio determinante è il comportamento sessuale. Il rischio è infatti collegato 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. Anche l'età può essere considerata un fattore di rischio. Infatti sappiamo che con l'aumentare dell'età l'infezione è spesso più persistente, quindi clinicamente più rilevante. Il dato è confermato dall'evidenza che nelle donne giovani (<35 anni) la probabilità di un carcinoma invasivo è molto bassa mentre le infezioni da HPV sono molto frequenti.

3.2 Esistono altre vie di trasmissione?

- Una trasmissione non sessuale dell'HPV è stata documentata in alcuni casi, ma si ritiene abbia una rilevanza marginale.
- La trasmissione attraverso contatti sessuali non è limitata allo scambio di liquidi biologici, ma può avvenire anche per contatto pelle-pelle o pelle-mucosa. Questo spiega la limitata efficacia del preservativo nel prevenire l'infezione.
- 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 tra 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, anche se che il rischio di prenderla attraverso rapporti sessuali con uomini è 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 sia dovuto al fatto che l'infezione si può prendere anche attraverso un contatto con la pelle o con le mucose, non soltanto attraverso lo sperma (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.

3.5 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 worldwide 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
<http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/2009review.html>
- Un opuscolo informativo per le donne lesbiche e bisessuali: NHS Cervical Screening Programme. Cervical screening for lesbian and bisexual women.
<http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/lesbian-bisexual.html>

3.7 Il preservativo protegge dall'infezione?

- L'uso del preservativo riduce, ma non elimina, il rischio di trasmissione al partner. Probabilmente perché il virus è presente anche sulla cute non protetta dal preservativo.
- 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 tener conto del fatto che fare il test sul partner potrebbe costituire la base per un conflitto di coppia. 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 una 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 Come mai nella stessa persona a volte un test può negativizzarsi e poi ripositivizzarsi?

- Può essere che l'infezione si sia veramente risolta, e che sia stata poi seguita da una reinfezione. Infatti non è noto se l'infezione naturale protegge contro una successiva re-infezione.
- Oppure possiamo ipotizzare un abbassamento della carica virale tale da rendere il test negativo, cioè il virus non identificabile con i mezzi oggi a nostra disposizione.

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 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 CIN 3.
- Considerata l'alta percentuale di regressione delle lesioni CIN1, queste devono essere invece seguite con un follow up ravvicinato.

4.3 Come si trattano le lesioni?

- Si preferiscono le terapie ablativo o escissionali che consentono l'asportazione del tessuto con successivo esame istologico del pezzo. 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), 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? La donna può ancora rimanere incinta? In caso di gravidanza ci sono problemi?

- Il trattamento non ha conseguenze sulla futura vita sessuale.
- Nella stragrande maggioranza dei casi il trattamento non comporta problemi neanche per le gravidanze successive. In casi molto particolari alcune delle donne trattate necessitano di cerchiaggio per proseguire la gravidanza.

Commenti alla sezione 5: COME SI PREVIENE L'INFEZIONE DA 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®. La pubblicazione in Gazzetta Ufficiale necessaria per la vendita del vaccino è avvenuta il 21 novembre.

5.2 Di che tipo di vaccini si tratta?

- 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.
- Il Cervarix® è un vaccino bivalente, diretto contro i tipi ad alto rischio 16 e 18.
- L'azione del vaccino è preventiva e non terapeutica.

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 vaccini autorizzati dall'EMA, 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 è stata valutata l'efficacia clinica dei vaccini, ossia la loro capacità di prevenire le lesioni preinvasive di alto grado (CIN2/3) nel gruppo delle vaccinate. È stata valutata anche la durata della protezione indotta.
- Per il vaccino quadrivalente la valutazione è stata fatta anche per i condilomi floridi e per le lesioni preinvasive della vagina e della vulva.
- 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 5 anni per il vaccino quadrivalente e 6,4 anni per il bivalente

- E' stata studiata anche la risposta anticorpale indotta da entrambi i vaccini nelle donne dai 10 ai 25 anni, che sono state osservate per un periodo dai 5 anni ai 6 anni e 4 mesi. Nelle donne vaccinate che non avevano avuto una precedente infezione da HPV, si sviluppava una risposta anticorpale molto più elevata di quella indotta dall'infezione naturale: da 50 a 100 volte maggiore. Il picco degli anticorpi veniva raggiunto dopo la terza dose di vaccino, e tendeva a declinare raggiungendo valori stabili dopo 24 mesi.
- Dopo la somministrazione del vaccino bivalente, il titolo si manteneva 11 volte più elevato rispetto all'infezione naturale per più di 5 anni e le donne rimanevano sieropositive per più di 6 anni.

5.4 I vaccini sono efficaci?

- Nelle donne che non hanno ancora contratto l'infezione il vaccino si è dimostrato molto efficace (90-100%) nel prevenire le lesioni preinvasive di alto grado (CIN2/3) dovute ai virus 16/18.
- Nelle donne che hanno iniziato ad avere i rapporti sessuali e di cui non si conosce lo stato d'infezione, l'efficacia si abbassa al 40%, risultato di una efficacia vicina al 100% nelle donne non infette e una non efficacia protettiva contro le infezioni già in atto.
- Sottolineiamo che l'efficacia che abbiamo riportato (90%-100% e 40%), è nei confronti dei virus 16 e 18 che sono responsabili di più del 70% dei tumori della cervice. Alcuni studi hanno dimostrato per entrambi i vaccini una risposta anticorpale parziale verso i virus 31 e 45, non contenuti nel vaccino ma geneticamente correlati con i tipi 16 e 18. Tale fenomeno viene chiamato cross protezione.
- In particolare, un'analisi recente sull'efficacia del vaccino bivalente ha portato a ipotizzare che l'efficacia del vaccino dovuta alla cross protezione con altri tipi oncogenici (tipi 31,33 e 45), potrebbe rappresentare una protezione aggiuntiva contro il carcinoma della cervice uterina dell'11%. Questo porterebbe ad una efficacia complessiva del vaccino dell'82%.
- Comunque, anche se la protezione è verosimilmente maggiore del 70%, rimane una parte di tumori dovuta ad altri tipi contro cui il vaccino non può fare nulla.
- Per quanto riguarda i condilomi genitali, il Gardasil si è dimostrato molto efficace: nei 5 anni di follow-up ha conferito infatti una protezione vicina al 100%. In Australia, dove il vaccino è usato da più tempo, è già stata registrata una riduzione dell'incidenza dei condilomi genitali.

5.5 A quale età si può fare il vaccino?

- In Italia e in Europa è stata autorizzata la commercializzazione del vaccino per le donne e per le ragazze di età superiore ai 9 anni per il Gardasil e 10 per il Cervarix.
- Le indicazioni d'uso indicano il vaccino bivalente come efficace fino a 25 anni.
- Studi recenti hanno valutato l'immunogenicità, l'efficacia e la sicurezza del vaccino quadrivalente in donne fra i 25 e i 45 anni. Questi studi hanno dimostrato l'efficacia del vaccino nelle donne che non avevano l'infezione da HPV.

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 consigliato e gratuito 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 ragazze fino ai 26 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 potranno avere un certo beneficio dal vaccino perché potranno essere protette da un tipo di virus diverso da quello che hanno contratto. Ma avranno un beneficio minore perché potrebbero avere o avere già avuto un'infezione con un tipo di HPV contenuto nel vaccino. Occorre inoltre considerare che la risposta anticorpale diminuisce con l'aumentare dell'età.

5.7 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.

5.8 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)
- Dagli ultimi studi emerge una certa efficacia del vaccino nelle donne fino ai 40 anni. L'efficacia per ora non è nei confronti delle CIN2+ ma di tutte le CIN e delle infezioni persistenti.
- 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).

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

- Non c'è ancora accordo sulla utilità di fare un test HPV prima della vaccinazione, e quindi non è ancora possibile dare una risposta conclusiva a questa domanda.
- Gli elementi che dobbiamo prendere in considerazione sono i seguenti:
 - la massima efficacia del vaccino è dimostrata in donne mai esposte al virus;
 - per poter valutare se c'è un'infezione in atto dovuta ai virus HPV 16 o HPV 18 bisogna effettuare un test molecolare in grado di identificare in modo specifico i tipi presenti (PCR) (vedi 1.1)
 - questo il test per la tipizzazione è diverso da quello utilizzato normalmente nei programmi di screening per il triage delle donne con ASC-US o in follow-up: viene eseguito solo in laboratori specializzati e, in genere, nel contesto di studi controllati;
 - inoltre per identificare eventuali infezioni pregresse bisognerebbe cercare la presenza di anticorpi verso i tipi contenuti nel vaccino, ma questo test non è commercialmente disponibile;

In conclusione, allo stato attuale la raccomandazione è di non fare il test HPV prima dei 25 anni. Infatti, se facessero il test, molte giovani donne risulterebbero positive: questo comporterebbe un rischio consistente di sovradiagnosi e di sovra trattamento, oltre che ad un elevato carico d'ansia.

5.10 Le donne vaccinate dovranno continuare a fare lo screening?

- Assolutamente sì: anche le donne vaccinate dovranno essere sottoposte a 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, inclusi intervalli diversi (più lunghi) nelle donne vaccinate, che hanno un rischio minore.

5.11 I programmi di screening dovranno continuare ad esistere?

- Assolutamente sì, e almeno per due ragioni.
- La prima è che il vaccino è offerto gratuitamente alle donne in fascia d'età non coperte dallo screening. Molto difficilmente verrà offerta una vaccinazione di massa a donne con più di 25 anni, perchè ne ricevono un vantaggio minore rispetto alle donne più giovani. Dunque per le donne dai 27 anni in su 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 tumore invasivo, una vera sconfitta per la sanità pubblica.

5.12 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 tumore 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 completa: 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 rare forme di tumore (testa e collo, ano, vulva), 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 in cui lo screening non è attuabile. Ovviamente al momento attuale il costo del vaccino rende proibitiva tale ipotesi.

5.13 Dove si compra? Quanto costa?

- In tutte le regioni il vaccino è gratuito per le ragazze nel 12° anno di vita (cioè le ragazze che hanno compiuto 11 anni). Il vaccino viene generalmente somministrato presso i servizi vaccinali pubblici delle aziende sanitarie.
- Per le ragazze fino ai 26 anni il vaccino può essere disponibile ad un prezzo "agevolato" presso le strutture del Servizio Sanitario Nazionale deputate all'erogazione delle vaccinazioni. 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, quindi di 514.92 Euro per il ciclo completo di tre dosi. Il prezzo al pubblico del Cervarix è di 156.79 a dose, 470.37 per il ciclo completo.

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.
- Il Gardasil® 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
- Nel caso sia necessaria una schedula vaccinale alternativa, la seconda dose deve essere somministrata almeno 1 mese dopo la prima dose, e la terza dose almeno 3 mesi dopo la seconda dose. Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro il periodo di 1 anno.
- Il Cervarix® 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:

5.15 Quanto dura l'efficacia del vaccino?

- Non conosciamo ancora la durata della protezione. Ma i primi 6 anni e mezzo di follow-up non hanno mostrato abbassamenti del livello di anticorpi tali da giustificare un richiamo a 5-6 anni.

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.
- 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 thiomersal. 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.
- Ricordiamo infine che, come per tutti i vaccini, è buona pratica chiedere alle persone vaccinate di aspettare 15'-30' circa prima di lasciare l'ambulatorio.

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 non si vaccinano anche i maschi?

- Perché nell'uomo il virus HPV non provoca quasi mai il cancro. Sarebbe quindi una strategia molto costosa vaccinare i maschi per prevenire malattie rarissime e i condilomi.
- In teoria 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 4065 maschi dai 16 ai 26 anni seguiti per tre anni.

5.21 Quali sono gli studi in corso?

- Sta continuando la ricerca di base sul vaccino: sono in corso studi sull'efficacia nelle donne sopra i 26 anni, nei maschi e sull'applicazione del 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?

- Nel sito di Epicentro: HPV e carcinoma della cervice
<http://www.epicentro.iss.it/focus/hpv/hpv.asp>
- 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 double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:2161-70.
- FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *New England Journal of Medicine* 2007;356:1915-27
- Elmar A. J. HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine vaccine 26 (2008) 6844-6851
- Jenkins David: A review of cross-protection against oncogenic HPV by an HPV ASO4-adjuvant cervical cancer vaccine: importance of virological and clinical endpoints and implications for mass vaccination in cervical cancer prevention *Gynecologic Oncology* 110 (2008) S18-S25
- Meeting Report: Human papillomavirus vaccines: WHO position paper* *Biologicals* 37 (2009) 338 -344
- 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* vol 374 2009 301-314
- 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 Oct 14;5(10).
- Munoz N, Manos MM, Papillo M, 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* vol 373 june 6,2009 1949-1957

6. Commenti alla sezione 6: Condilomi e verruche

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

- La gravidanza si accompagna ad uno stato di relativa immunodepressione, pertanto possono comparire a livello genitale delle manifestazioni condilomatose precedentemente sub-cliniche. La gravidanza non costituisce una controindicazione al trattamento dei condilomi genitali, trattamento che di solito viene effettuato in anestesia locale.
- La condilomatosi trattata in gravidanza non costituisce una controindicazione al parto vaginale, e pertanto in tale condizione non è raccomandato un taglio cesareo.
- Una condilomatosi vulvare o perineale non costituisce di per sé un'indicazione al taglio cesareo. Tale indicazione può essere posta in rapporto alla estensione e alla sede dei condilomi
- Le lesioni subcliniche della vagina HPV correlate, chiamate VaIN (Vaginal Intraepithelial neoplasia) non costituiscono da sole un'indicazione al taglio cesareo.
- La condilomatosi florida vaginale, che interessa il canale da parto, può invece essere considerata un'indicazione al taglio cesareo. Il contatto diretto tra il bambino e le mucose vaginali durante il parto spontaneo possono costituire un rischio di trasmissione diretta del virus
- La complicanza più temibile, anche se rara, è la Papillomatosi respiratoria ricorrente legata prevalentemente agli HPV 6 e 11 (non oncogeni).