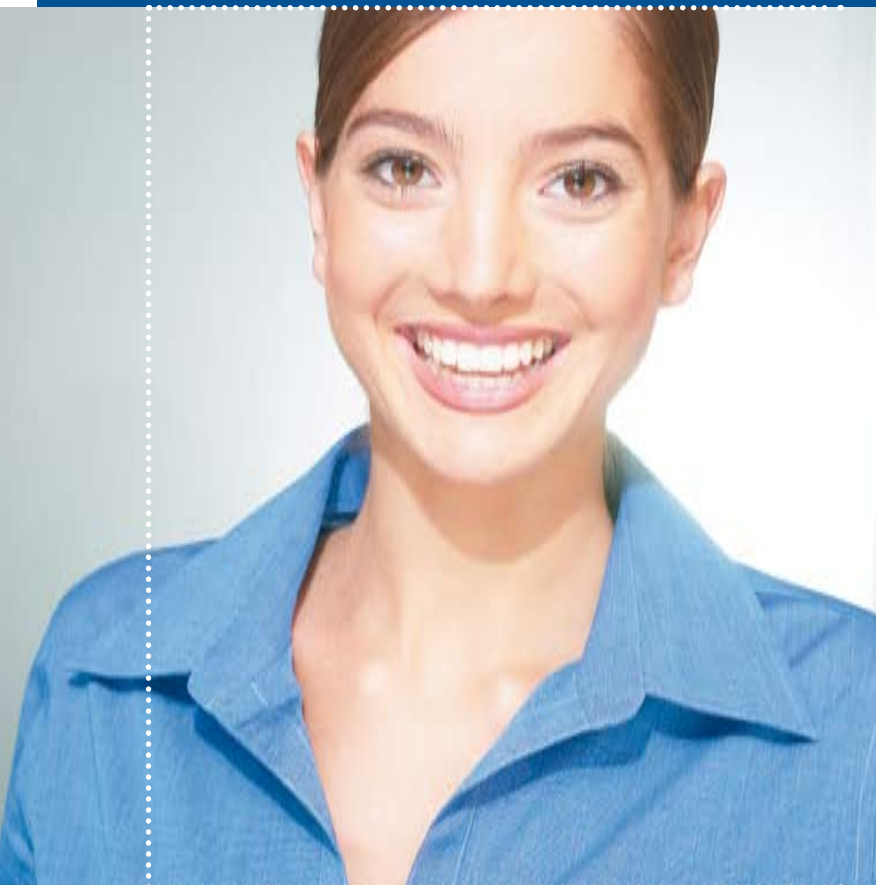


IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE E LA VACCINAZIONE



ieri, oggi e domani



SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE

PACINEditore
MEDICINA

SERIE EDITORIALE



SERIE EDITORIALE

Disease **M**anagement

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE

Prevenzione vaccinale del tumore del collo dell'utero

**Giampietro Chiamenti, Roberto Gasparini,
Raffaella Michieli, Alessandro Rossi, Mario Sideri**



SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE

PACINIeditore
MEDICINA

© Copyright 2008 by Pacini Editore S.p.A. – Pisa

Realizzazione editoriale
Pacini Editore S.p.A.
Via Gherardesca 1
56121 Ospedaletto – Pisa
info@pacinieditore.it
www.pacinimedicina.it

Grafica e stampa
H&P Industrie Grafiche Pacini – Pisa

La pubblicazione è resa possibile grazie al contributo di LUNDBECK ITALIA SpA

Edizione fuori commercio. Omaggio per i Signori Medici

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.

Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org.

Epidemiologia dell'infezione da Papillomavirus umano <i>A. Rossi</i>	00
Prevenzione del cancro del collo dell'utero: il <i>counselling</i> in Medicina Generale <i>R. Michieli</i>	00
Igiene-profilassi. I vaccini e la vaccinazione <i>R. Gasparini</i>	00
<u>Titolo</u> <i>M. Sideri</i>	00
La prevenzione vaccinale del tumore del collo dell'utero e il Pediatra di Famiglia <i>G. Chiamenti</i>	00

EPIDEMIOLOGIA DELL'INFEZIONE DA PAPILOMAVIRUS UMANO

Alessandro Rossi

Responsabile Nazionale SIMG, Area Malattie Infettive

Il Papillomavirus umano (HPV) è un virus a DNA appartenente alla famiglia delle *Papillomaviridae*, costituito da un capsido formato da 72 capsomeri ed un genoma virale formato da una molecola di DNA a doppia catena, che in genere si associa a proteine istoniche derivanti dalla cellula in cui il virus si replica. L'HPV può infettare la cute (le verruche volgari sono in gran parte dovute ad esso) o le mucose. In particolare per quanto riguarda le mucose del tratto genitale, colpisce le cellule basali dell'epitelio squamoso stratificato e quelle della zona di passaggio della giunzione squamocollare del collo dell'utero.

Se ne conoscono circa 200 genotipi, di cui oltre 100 ben caratterizzati. Sono strettamente specie-specifici e più di 80 infettano l'uomo.

In base al potenziale oncogeno dei singoli tipi, gli HPV vengono generalmente suddivisi in diversi gruppi, a seconda del potenziale rischio di trasformazione (Tab. I).

TABELLA I.

HPV che infettano la cervice uterina.

- | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • <i>A basso rischio</i> (6, 11, 42, 43, 44, ecc.) quasi mai associati a carcinomi invasivi della cervice |
| • <i>A medio rischio</i> (35, 39, 51, 56, 59, ecc.) associati, ma non di frequente, con il carcinoma della cervice |
| • <i>Ad alto rischio</i> (16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, ecc.) frequentemente associati ai carcinomi della cervice |

Fonte: IARC 2003.

L'infezione da HPV è molto diffusa nella popolazione generale, maggiormente tra i giovani adulti sessualmente attivi. Per avere una concreta dimensione del problema, basti considerare che nei Paesi industrializzati oltre il 70% degli adulti sessualmente attivi acquisisce almeno un'infezione da HPV nel corso della propria vita. Il picco massimo di incidenza avviene in giovane età, subito dopo l'inizio dell'attività sessuale, per poi tendere a ridursi successivamente, probabilmente in virtù di un'immunità tipo-spe-

cifica acquisita. Ciò verrebbe confermato dal fatto che anche donne in età avanzata con intensa attività sessuale hanno, rispetto alle più giovani, un minor tasso di acquisizione di infezioni da HPV ¹.

Una stima complessiva della prevalenza dell'infezione da HPV nelle donne in tutto il mondo oscilla in un ampio range tra il 2 ed il 44% ³. L'ampiezza dell'oscillazione è giustificata sia dalle variazioni di età delle popolazioni interessate dagli studi che dalla sensibilità dei metodi diagnostici utilizzati.

In un gruppo di 60 adolescenti seguite intensivamente in un college americano per un periodo di due anni, 49 di esse sono risultate positive all'HPV (tasso di prevalenza cumulativa dell'81,7%), con una elevata frequenza di infezioni multiple da diversi tipi di HPV ⁴.

L'infezione è anche molto diffusa tra gli uomini, seppur non esistano studi estesi e specifici al pari delle donne.

L'incidenza dell'acquisizione di tipi di HPV oncogeni sembra essere molto più alta rispetto a quella dei tipi non oncogeni ^{5,6}.

In Tabella II sono riassunti alcuni dati italiani di prevalenza dell'infezione da HPV.

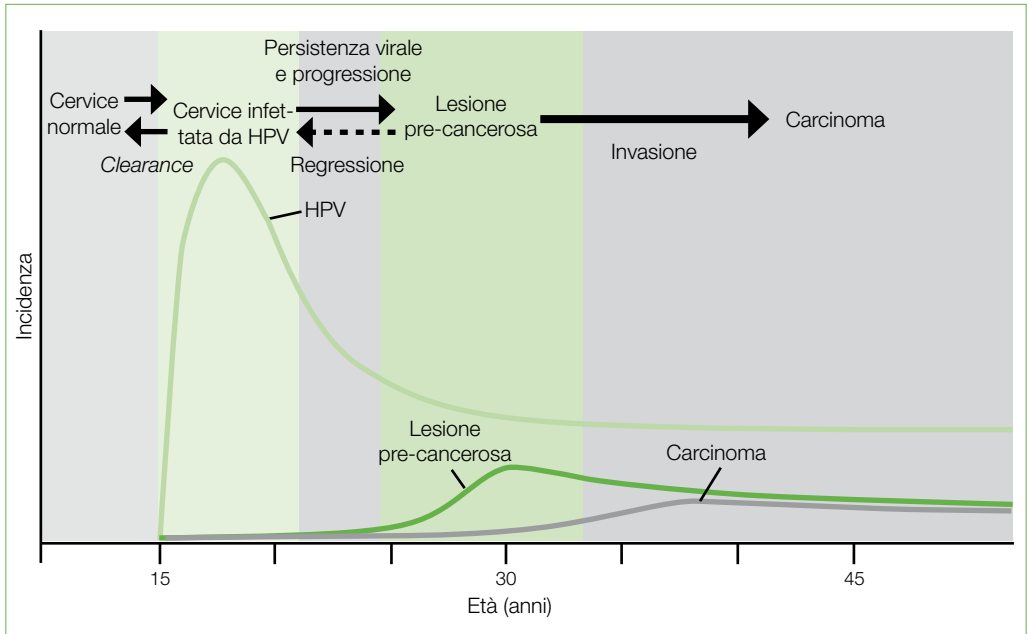


FIGURA 1.

Relazione tra l'incidenza delle infezioni da HPV, delle lesioni pre-cancerose, e del carcinoma invasivo a livello della cervice uterina (da Lowy e Schiller, 2006, mod.)².

TABELLA II.
Prevalenza HPV in Italia.

Popolazione generale (1990-2004)	
Torino 1025 donne 25-70 anni screening	Prevalenza 8,8%
Brescia 1500 donne 18-63 anni controlli ginecologici	Prevalenza 6,6%
Genova 503 donne screening	Prevalenza 15,9%
Roma 753 donne 17-57 anni controlli ginecologici	Prevalenza 18,3%
Donne con citologia anormale (1995-01)	
Vicenza 15-60 anni	Prevalenza 35,3%
Catania	Prevalenza 53,9%

La *trasmissione dell'infezione* avviene generalmente attraverso rapporti sessuali penetrativi ma è possibile anche quella legata a rapporti sessuali non penetrativi, connessi ad un contatto diretto cutaneo dell'area genitale ⁷.

È stata documentata infezione contemporanea (coinfezione) con più di un tipo di HPV e comunque il rischio di acquisire l'infezione non è ridotto in chi è già infetto da un altro genotipo ⁸.

La trasmissione verticale intraparto madre-figlio, così come la trasmissione orizzontale in epoca post natale potrebbero essere la causa della papillomatosi respiratoria ricorrente dei bambini.

Per quanto riguarda l'epidemiologia del cancro della cervice uterina, in tutto il mondo esso rappresenta la seconda causa di morte per cancro nella donna (510.000 casi con 288.000 decessi) ⁹. In Europa circa 40 donne ogni giorno muoiono a causa di questo tumore.

Esso è rappresentato da tre tipi anatomopatologici: il carcinoma squamocellulare (che costituisce l'80-90% dei casi), l'adenocarcinoma (responsabile del 10-15% dei casi), ed il carcinoma misto adenosquamoso (il 5% circa dei casi).

Alcuni dati italiani ci vengono forniti dal gruppo di lavoro AIRT dell'Istituto Superiore della Sanità (ISS) (Report 2006): 3500 nuovi casi/anno di cancro del collo dell'utero con un tasso di incidenza grezzo di 10/10.000 donne ed una mortalità stimata di 1000 casi/anno corrispondente ad un tasso di mortalità grezzo di 3/100.000 donne.

In Figura 2 sono rappresentati i tassi di incidenza e di mortalità italiani da carcinoma del collo dell'utero ¹⁰.

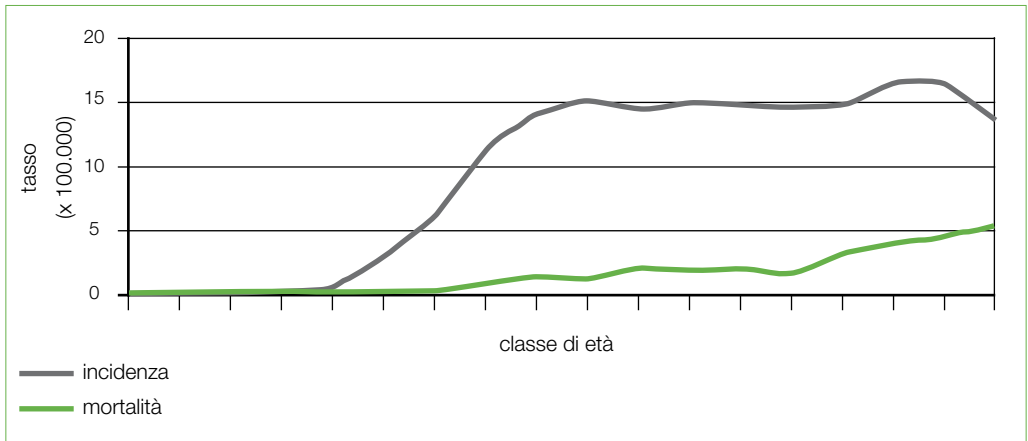


FIGURA 2

Tassi di incidenza e mortalità da carcinoma della cervice uterina per classi di età (da Working Group AIRT, 2006, mod.) 10.

Tutti i casi di cancro sono causati da infezioni da Papillomavirus umano ed il 70% circa di questi dai tipi 16 e 18.

Il cancro dell'ano (4000 casi, 620 morti in USA nel 2006) e quello della vulva (3870 casi, 870 morti in USA nel 2006) secondo la fonte IARC (*International Agency For Research On Cancer*), sono essi stessi messi in relazione all'infezione da HPV, perlomeno nel 40% dei casi, specialmente per i tipi 16 e 18 ¹¹.

Inoltre la trasmissione intraparto dell'HPV potrebbe essere la causa della papillomatosi respiratoria ricorrente dei bambini, una infrequente ma grave patologia, che compromette seriamente la funzionalità respiratoria e che risulta legata agli HPV a basso rischio oncogeno.

Vanno anche menzionati gli oltre 500.000 nuovi casi/anno di condilomi anogenitali, che, nel 90% dei casi, sono dovuti ad infezione da HPV, particolarmente dei tipi 6 e 11.

Inoltre circa 500.000 lesioni precancerose del collo dell'utero (*Cervical Intraepithelial Neoplasia* – CIN 2 e 3, Tab. III) sono diagnosticate ogni anno negli USA e dal 50 al 60% di esse sono attribuibili ad HPV 16 e 18. Di converso, le lesioni CIN 1 sono attribuibili anche a molti altri genotipi di HPV.

HPV e difese immunitarie

Dal punto di vista immunitario, poiché l'HPV non è un virus citopatico, non genera infiammazione e causa un aumento della proliferazione cellulare anziché una lisi, producendo una risposta immunitaria molto scarsa da parte dell'ospite.

I ceppi ad elevato potenziale oncogeno hanno una spiccata tendenza ad integrarsi col genoma cellulare. Inoltre, localmente, stimolano cellule epiteliali che reprimono la risposta immunitaria.

La fase viremica dell'infezione è sostanzialmente irrilevante ed analisi effettuate su campioni sierologici di donne HPV positive o portatrici di lesioni cervicali HPV correlate, hanno confermato che nel 20-50% dei casi non sono raggiunti livelli anticorpali dosabili.

Il virus penetra nell'epitelio generalmente tramite una soluzione di continuità della cute e quindi infetta le cellule basali e parabasali replicandosi nei loro nuclei. La maturazione dell'epitelio porta in superficie le cellule contenenti il virus, che divengono a loro volta infettanti. Il tempo che generalmente intercorre tra il momento dell'infezione ed il rilascio delle cellule replicanti il virus (infettanti) è di circa tre settimane. Il periodo invece intercorrente tra l'infezione e la comparsa delle prime lesioni può variare da alcune settimane a qualche mese ¹².

La prima risposta immunitaria dell'ospite è quella innata, interferon-mediata, ma esiste anche una risposta di tipo umorale anticorpale, di scarso significato.

L'unica risposta in grado di contenere ed eventualmente eliminare le lesioni da HPV è quella cellulo-mediata, che è tra l'altro correlata con la possibilità di regressione di forme clinicamente evidenti, come i condilomi, dove sono stati osservati infiltrati contenenti CD4, CD8 e macrofagi.

Il livello di protezione conferito dall'infezione naturale è variabile e comunque un'infezione pregressa con un tipo di HPV ad alto rischio non induce automaticamente immunità contro un'infezione successiva.

Soggetti immunodepressi, come i trapiantati ed infetti da HIV, hanno una maggiore probabilità di contrarre l'infezione e di sviluppare lesioni displastiche cervicali, estese e multifocali.

Fattori di rischio e protettivi ai fini dell'acquisizione dell'infezione

Il picco di massima incidenza dell'infezione come sappiamo si colloca in età giovanile, al di sotto dei 25 anni.

Sono ormai definiti alcuni *fattori che aumentano il rischio* di acquisizione dell'infezione da HPV. In particolare:

1. numero dei partner sessuali nel corso della vita;
2. età del primo rapporto sessuale;
3. fumo di sigaretta;
4. uso di contraccettivi orali (dubbio);
5. coinfezione da HIV;
6. multiparità.

1. È sicuramente il fattore di rischio più consistente, come dimostrato in numerosi studi. In un solo studio ¹³ è stata inoltre stabilita la correlazione tra il numero di partner femminili del maschio ed il rischio di infezione per la partner donna dello stesso.

2. Minore è l'età del primo rapporto e maggiore è il rischio di contrarre l'HPV. Questo è probabilmente conseguente sia alle abitudini sessuali

di cui ciò è espressione sia all'imaturità delle locali difese immunitarie genitali. Uno studio ¹⁴ avrebbe dimostrato anche che una più marcata differenza di età col partner maschile costituisca un fattore di rischio.

3. È fortemente dimostrata l'associazione col fumo di sigaretta sia attuale che passato ma non con il numero di sigarette fumate per giorno.
4. La relazione tra uso di contraccettivi orali ed infezione da HPV è stata segnalata in molti studi, tuttavia va considerato il fatto che tale uso potrebbe essere correlato all'attività sessuale ed al numero dei partner del soggetto. Va quindi considerata con cautela tale associazione.
5. Lo stato immunitario del soggetto riveste un ruolo fondamentale nell'acquisizione e nella progressione dell'infezione. La coinfezione con HIV (così come i trapianti d'organo) è sicuramente un fattore di rischio ai fini della progressione, mentre è evidente che le modalità di acquisizione di entrambe le malattie coincidono.
6. L'alterazione anatomica del canale del parto nelle donne con un alto numero di figli renderebbe maggiormente suscettibile la zona della giunzione squamocolumnare all'azione dell'HPV.

Meno definiti i *fattori protettivi*, che possiamo così riassumere:

1. uso del condom;
 2. circoncisione maschile;
 3. antiossidanti nella dieta.
-
1. Numerosi studi non sono stati in grado di chiarire il ruolo protettivo del condom nei confronti dell'HPV. Questo potrebbe essere dovuto al fatto che esso verrebbe utilizzato prevalentemente da soggetti che hanno rapporti occasionali, quindi più esposti all'infezione. Inoltre il condom protegge da infezioni procurate dal liquido seminale e non da infezioni "epiteliali" di altre parti dell'area genitale non protette. Uno studio condotto tra le adolescenti americane di un college ¹⁵, che avevano appena iniziato l'attività sessuale ha dimostrato comunque una significativa riduzione dell'infezione da HPV quando i partner avevano fatto uso costante e corretto del preservativo. È comunque fondamentale ribadire l'importanza dell'uso del condom nella prevenzione delle malattie a trasmissione sessuale.
 2. Sulla circoncisione gli studi effettuati non consentono conclusioni univoche, anche se gli uomini circoncisi sembrerebbero avere una possibilità ridotta di ospitare il virus a livello del pene.
 3. Un ruolo protettivo sarebbe attribuito anche al consumo di frutta, verdura ed alimenti contenenti vitamine A, C, E ed antiossidanti ¹⁶.

Storia naturale dell'infezione da HPV

Come abbiamo già detto, la maggior parte delle donne infettate con uno specifico tipo di HPV, a distanza di 12 mesi non hanno alcuna evidenza di infezione nei confronti di quel tipo e quasi il 90% a distanza di tre anni ^{17 18}.

Rimane ancora controversa la questione se i tipi di HPV oncogeni mostrino una persistenza di infezione superiore a quella dei non oncogeni. Ad aggiungere problematicità alla questione esiste il fatto che non c'è consenso riguardo alla definizione di *infezione persistente* da HPV, anche se qualche studio indica come persistente quell'infezione ritrovabile in due consecutivi prelievi a distanza di 6 mesi¹⁹. D'altra parte, non è chiaro quando non si riesce più a rilevare l'HPV, se esso sia stato rimosso dall'organismo oppure sia latente nelle cellule epiteliali, a livelli non rilevabili. In questo caso, una riattivazione sarebbe possibile. C'è comunque consenso sul fatto che una reinfezione con il medesimo tipo di HPV sia eccezionale.

La Tabella III riteniamo sia necessaria per fare chiarezza sulla terminologia diagnostica citologica (PapTest) od istologica (biopsia) che viene utilizzata nei diversi sistemi di classificazione.

Sia i tipi oncogeni che quelli non oncogeni provocano lesioni displasiche di basso grado (LSIL) del collo dell'utero. Al contrario, lesioni di più alto grado, come le HSIL, i carcinomi *in situ* ed i cancri invasivi sono sempre positive per HPV oncogeni.

Circa il 70% dei cancri invasivi sono causati dagli HPV 16 e 18²⁰ (Fig. 3), mentre il 90% dei condilomi sono causati dall'HPV 6 o 11²¹.

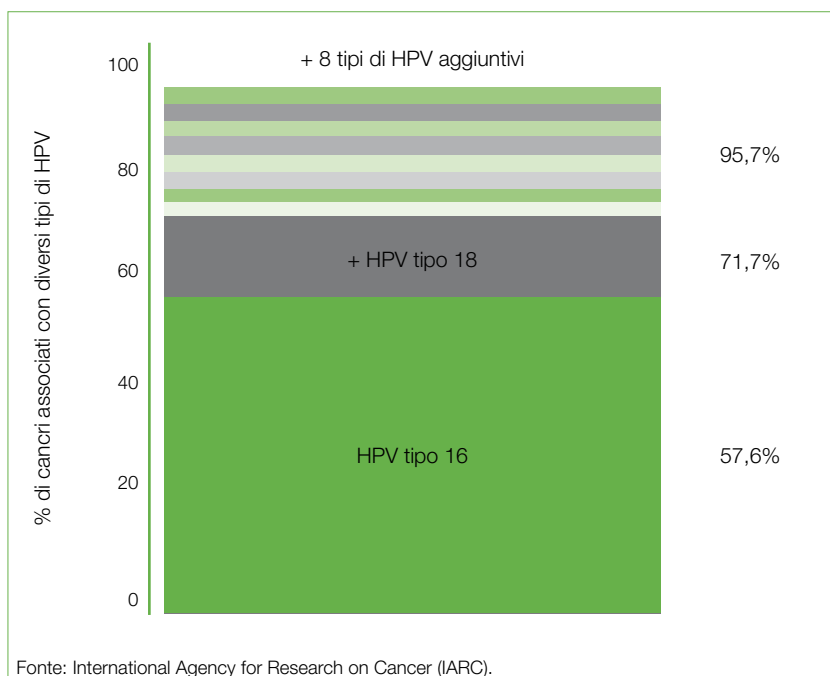


FIGURA 3

Tipi di HPV implicati nel cancro cervicale.

TABELLA III.**Manca didascalia (da Burd, 2003; Solomon et al., 2002; Robbins et al., 1995, mod.)²²⁻²⁴**

Termini citologici (Pap test)	Termini istologici (biopsia)	
Sistema Bethesda	Classificazione CIN	Classificazione WHO
Normale	Normale	Normale
ASC-US – cellule squamose	Risposte infiammatorie/riparative	Risposte infiammatorie/riparative
atipiche di significato indeterminato		
LSIL – lesioni intraepiteliali	CIN1	Displasia lieve
squamose di basso grado		
HSIL – lesioni intraepiteliali	CIN2	Displasia moderata
squamose di alto grado		
	CIN3	Displasia grave; carcinoma <i>in situ</i>
Carcinoma cervicale invasivo	Carcinoma cervicale invasivo	Carcinoma cervicale invasivo

Fino a qualche tempo fa si pensava che esistesse una continuità progressiva di lesioni dal basso all'alto grado. Più approfonditi studi sulla storia naturale dell'infezione da HPV hanno concluso in modo ormai unanime che lesioni di basso e di alto grado seguono processi evolutivi distinti e separati. Le LSIL sembrano essere delle manifestazioni transitorie legate alla replicazione del virus. Le HSIL (lesioni intraepiteliali squamose di alto grado) invece sono il frutto del blocco della maturazione dell'epitelio normale, dovuto alla continua replicazione di cellule immature ed allo sviluppo di un clone di cellule cancerose¹⁹. Entrambi i tipi di lesione, LSIL e HSIL, possono coesistere od essere presenti separatamente. ASCUS (cellule squamose atipiche di significato indeterminato) rappresentano una espressione diversa e di significato indeterminato della presenza del virus (o forse anche di altri tipi di virus). L'incidenza di HSIL è più alta nelle donne infettate con HPV oncogeni.

Sviluppo del cancro

L'incidenza del cancro del collo dell'utero è ovunque diminuita nei Paesi in cui sono stati diffusi efficienti programmi di screening col PapTest, così come ampiamente dimostrato in un'altra parte del testo. Infatti, l'80% di tutti i casi mondiali di carcinoma della cervice avviene nei Paesi in via di sviluppo²⁵, sia per la maggiore prevalenza dei fattori di rischio sia per l'assenza di campagne preventive.

Qui ci limitiamo a richiamare come sono applicati i programmi di screening in Italia (Fig. 4). Va ricordato che, come richiamato nella Figura 4, nel 2004 in Italia solo il 36,7% delle donne tra i 25 ed i 64 anni ha aderito ai programmi di screening organizzati dalle ASL, anche se la cifra è forse sottostimata in quanto non tiene conto degli esami effettuati in ambito privato. Il PapTest rimarrà comunque un presidio fondamentale nella prevenzione secondaria del cancro, perchè comunque la vaccinazione sarà in grado di proteggere solo nei confronti dei ceppi ad alto rischio più comuni, ma non da tutti i tipi di HPV potenzialmente oncogeni.

Un diagramma schematico della progressione dall'infezione oncogena dell'HPV allo sviluppo del cancro è riportato in Figura 5.

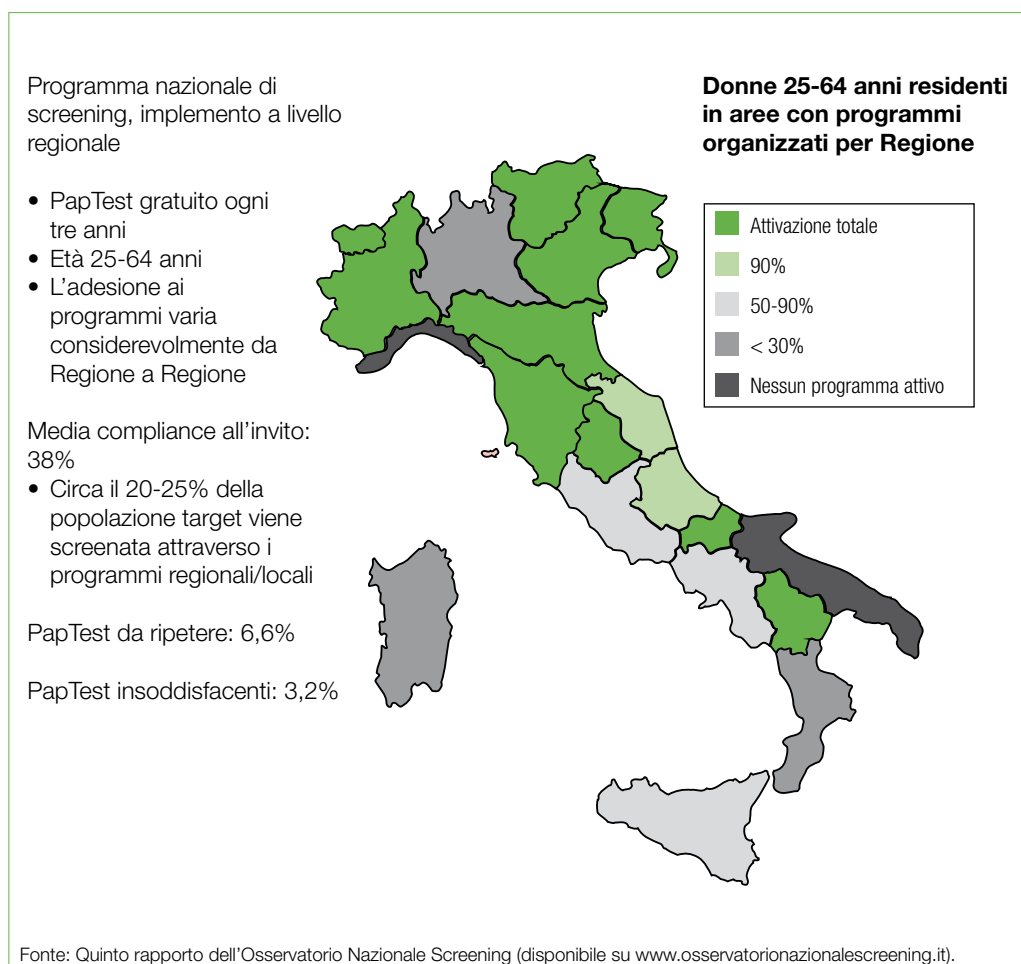


FIGURA 4

Lo screening pubblico in Italia.

I passaggi conosciuti nell'oncogenesi cervicale includono:

- l'infezione di un HPV oncogeno;
- lo sviluppo di HSIL;
- la progressione da HSIL a carcinoma *in situ*;
- lo sviluppo di cancro invasivo.

Dati di letteratura suggeriscono che una quota di donne che vanno da uno a due terzi affette da HSIL sono destinate a sviluppare un cancro invasivo se non trattate ^{26 27}. L'HPV 16 è il tipo maggiormente legato a questa evoluzione ²⁸.

Al contrario, le lesioni di basso grado (LSIL) risolvono senza alcun trattamento nel 90% delle adolescenti e nel 75% delle donne adulte ²⁹. Un possibile rischio di questa fase è quindi quello di un sovratattamento medico di lesioni che non avrebbero conseguenze.

Altrettanto, si stima che la regressione da CIN 3 avvenga in circa il 30% dei casi di donne sopra i 50 anni di età e fino al 50% nelle più giovani. Per le CIN 2 la regressione avviene nella maggior parte dei casi entro 5 anni. Rimane ovviamente problematico il fatto di non sapere quali tra queste lesioni potranno regredire e quali invece progredire verso lo stadio di carcinoma invasivo e quindi si devono necessariamente sottoporre a trattamento tutte le lesioni CIN 2 o più gravi.

L'età media di donne con cancro cervicale è di 50 anni, mentre di quelle con HSIL è all'incirca di 28 anni, il che indica un lungo stato precancero-

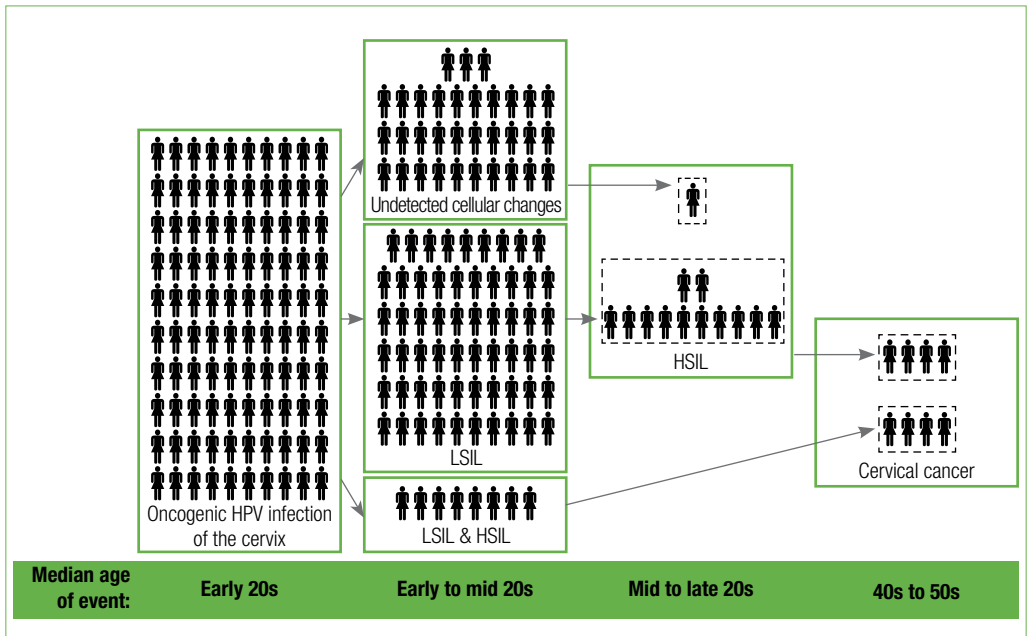


FIGURA 5

Manca didascalia (da Baseman, 2005, mod.) ¹⁹.

so. In tale periodo risulta quindi particolarmente efficace la diagnosi precoce con lo screening.

Nonostante numerosi studi abbiano chiarito quali siano i fattori protettivi o di rischio ai fini dell'acquisizione dell'infezione, altrettanto non possiamo dire per quello che riguarda la progressione delle lesioni. Il fumo di tabacco è stato classificato comunque dallo IARC come cancerogeno per la cervice uterina, in particolare per quanto riguarda il carcinoma squamocellulare.

Associazione tra cancro del collo dell'utero e HPV

Oggi possiamo affermare che esiste una relazione certa tra HPV e cancro del collo dell'utero, tanto che gli HPV oncogeni vengono definiti come gli agenti eziologici dello stesso ^{30 31}. Essi sono quindi causa necessaria, anche se non sufficiente, del cancro del collo uterino.

Il fatto che sia causa *necessaria* possiamo affermarlo a partire dai lavori dal significato storico di Walboomers et al. ³², in cui l'HPV è stato isolato nel 99,7% di quasi mille biopsiedi carcinoma della cervice uterina provenienti da 22 Paesi di tutto il mondo. Il fatto che non sia stato rinvenuto

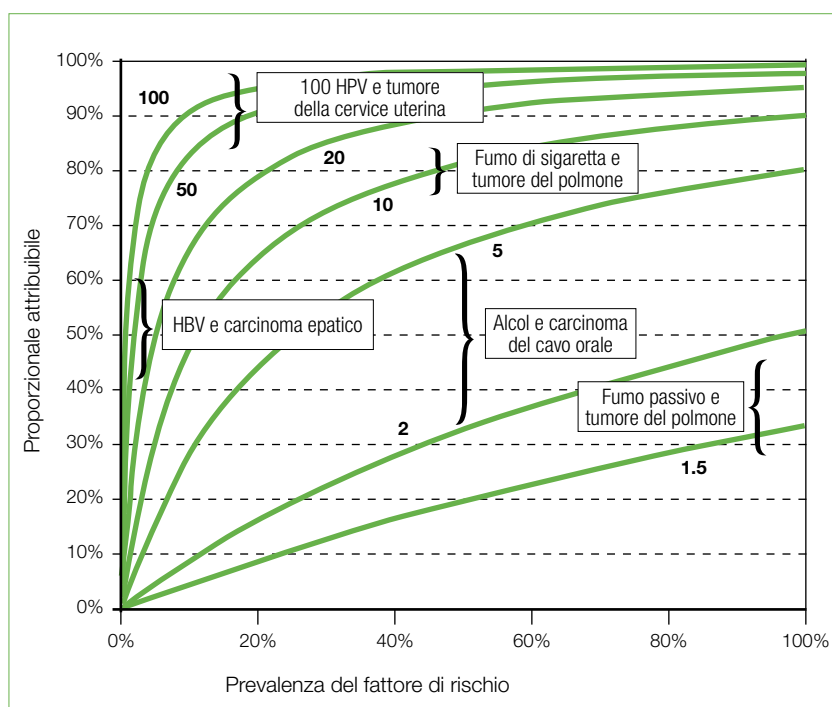


FIGURA 6

Proporzionabilità della popolazione in funzione della prevalenza di un fattore di rischio indipendente e del corrispondente rischio relativo per l'associazione esposizione-cancro. Ogni curva rappresenta il corrispondente rischio relativo. Le parentesi indicano il range di rischi relativi come risultato da diversi studi epidemiologici (Franco e Haper, 2005, mod.) ³².

nella totalità dei casi è stato ricondotto ad errori nel prelievo o nei procedimenti diagnostici successivi.

Questo significa che il tumore non si svilupperà mai senza un'infezione da HPV.

Riguardo al fatto che non sia causa *sufficiente*, scaturisce dall'osservazione che solo una minima parte delle donne con infezione cronica da HPV sviluppa il cancro. L'età superiore ai trenta anni, il tipo di virus, l'alta carica virale, il fumo di sigaretta sono tutti fattori che concorrono a trasformare l'infezione cronica in carcinoma.

Lo studio di numerosi modelli epidemiologici e statistici ha inoltre dimostrato come il rischio relativo di cancro comportato dall'infezione da HPV sia addirittura dieci volte superiore a quello del fumo di sigaretta nei confronti del tumore del polmone (sul cui nesso di causalità ormai nessuno nutre dubbi!). La Figura 6 rappresenta molto efficacemente questa associazione, anche in relazioni ad altri fattori cancerogeni riconosciuti, quali l'alcol, il fumo passivo e l'HBV (ripresa da un importante lavoro di Franco e Harper del 2005) ³³.

Possiamo quindi concludere come Bosch, che "l'associazione causale tra Papillomavirus umano e cancro del collo dell'utero è stata documentata oltre ogni ragionevole dubbio". Il carcinoma del collo dell'utero è stato il primo cancro ad essere riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come totalmente riconducibile ad un'infezione.

Punti chiave

- L'infezione da HPV è la più frequente infezione trasmessa sessualmente e viene contratta dal 70% delle donne sessualmente attive.
- La maggior parte delle infezioni da HPV, anche di quelle ad alto rischio, non è clinicamente evidente e viene eliminata in maniera efficiente dall'organismo nel giro di 6-12 mesi.
- In una ridotta percentuale di casi il virus determina lo sviluppo di lesioni squamose intraepiteliali di basso o alto grado (LSIL e HSIL).
- Anche in questo caso è probabile l'eliminazione dell'infezione e la regressione della lesione da parte delle difese immunitarie dell'organismo.
- Alcune lesioni hanno tuttavia la capacità di progredire fino al carcinoma *in situ* ed al carcinoma invasivo.
- Questo processo avviene in un periodo di tempo che varia dai 5 ai 20 anni.
- Sono individuati fattori di rischio virali ed ambientali che contribuiscono alla progressione della lesione.
- Il cancro del collo dell'utero non si sviluppa mai senza un'infezione da HPV, che quindi ne risulta la causa necessaria ma non sufficiente.

Bibliografia

- ¹ Schiffman 1992, [manca o è Schiffman](#) L et al. *The carcinogenicity of HPV types reflects viral evolution*. *Virology* 2005;337:76-84.
- ² Lowy DR, Schiller JT. *Prophylactic human papillomavirus vaccines*. *J Clin Invest* 2006;116:1167-73.
- ³ Bosch FX, de Sanjosé S. *The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer*. *Dis Markers* 2007;23:213-27.
- ⁴ Brown DR, Shew ML. *A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women*. *JID* 2005;191:182-92.
- ⁵ Franco 1999 [completare o togliere dal testo](#)
- ⁶ Richardson 2003 [completare o togliere dal testo](#)
- ⁷ Trottier H, Franco EL. *The epidemiology of genital human papillomavirus infection*. *Vaccine* 2006;24S1:S1/4-S1/15.
- ⁸ Thomas KK, Hughes JP, Kuypers JM, Kiviat NB, Lee SK, Adam DE, et al. *Concurrent and sequential acquisition of different genital human papillomavirus types*. *J Infect Dis* 2000;182:1097-102.
- ⁹ [togliere dal testo](#) o [inserire voce bibliografica](#).
- ¹⁰ Working Group AIRT. *Italian cancer figures-report 2006: 1. Incidence, mortality and estimates*. *Epidemiol Prev* 2006;30(1 Suppl 2):8-10, 12-28, 30-101 passim.
- ¹¹ American Cancer Society Guidelines, 2007 [completare o togliere dal testo](#)
- ¹² Money DM, Provencher DM. *Canadian consensus guidelines on Human Papillomavirus*. *JOGC* 2007;29;8:7-9.
- ¹³ Burk 1996 [completare o togliere dal testo](#)
- ¹⁴ Tarkowsky 2004 [completare o togliere dal testo](#)
- ¹⁵ Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. *Condom use and the risk of HPV infection in young women*. *N Engl J Med* 2006;354:2645-54.
- ¹⁶ Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL, Baldwin S, Roe D, Papenfuss MR, et al. *Incidence, prevalence and clearance of type specific human papillomavirus infection: the Young Women's Health Study*. *JID* 2002;186:462-9.
- ¹⁷ Ho 1998 [completare o togliere dal testo](#)
- ¹⁸ Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Désy M, et al. *Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high risk area for cervical cancer*. *JID* 1999;180:1415-23.
- ¹⁹ Baseman JG, Koutsky LA. *The epidemiology of human papillomavirus infections*. *J Clin Virol* 2005;32(Suppl):16-24.
- ²⁰ Munoz 2003 [completare o togliere dal testo](#)
- ²¹ Greer [completare o togliere dal testo](#)

- ²² Burd EM. *Human papillomavirus and cervical cancer*. Clin Microbiol Rev 2003;16:1-17.
- ²³ Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. *The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology*. JAMA 2002;287:2114-9.
- ²⁴ Robbins S, Cotran R, Kumar V. *Pathologic basis of disease*. 2nd edn. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1995.
- ²⁵ Jones 1999 [completare o togliere dal testo](#)
- ²⁶ Kinlen LJ, Spriggs AI. *Women with positive cervical smears but without surgical intervention. A follow-up study*. Lancet 1978;2:463-5.
- ²⁷ Petersen 1956 [completare o togliere dal testo](#)
- ²⁸ Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, et al. *Regression of low grade squamous intraepithelial lesions in young women*. Lancet 2004;364:1678-83.
- ²⁹ International Agency for Research on Cancer (IARC). *Handbook of cancer prevention*, vol. 10, 2005.
- ³⁰ Muñoz N. *Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence*. J Clin Virol 2000;19:1-5.
- ³¹ Bosch 2002 [completare o togliere dal testo](#)
- ³² Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, et al. *Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide*. J Pathol 1999;189:12-9.
- ³³ Franco EL, Harper DM. *Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control*. Vaccine 2005;23:2388-94.

Voci non citate nel testo (inserire la citazione nel testo o togliere)

Osservatorio Nazionale Screening, Gruppo di lavoro interscreening sulla comunicazione. Le 100 domande sull'HPV. 2007, www.osservatorionazionalecreening.it.

Oriel JD. *Natural history of genital warts*. Br Journ Vener Dis 1971;47:1-13.

Castellsague X, Bosch FX, Munoz M. *Environmental cofactor in HPV carcinogenesis*. Virus Res 2002;89:191-9.

PREVENZIONE DEL CANCRO DEL COLLO DELL'UTERO: IL COUNSELLING IN MEDICINA GENERALE

Raffaella Michieli

Responsabile Area Salute della Donna, Società Italiana di Medicina Generale

Il *Papillomavirus* umano (HPV) è la più comune causa di *infezione* a trasmissione sessuale in Italia e nel mondo, anche se è una molto più rara *malattia* a trasmissione sessuale (MTS).

Il cancro della cervice è la più importante manifestazione patologica dell'infezione da HPV. L'approvazione del vaccino per la prevenzione dell'infezione da HPV e la sua introduzione in Italia nelle pratiche vaccinali correnti a partire dal gennaio 2008 con la vaccinazione della coorte delle dodicenni, ha aperto ad un nuovo scenario nella prevenzione delle MTS e, relativamente alla loro estrema conseguenza, nella prevenzione del cancro della cervice ¹.

L'unico altro vaccino esistente a questo scopo è il vaccino contro l'Epatite B, mentre molte ricerche sono in atto per lo sviluppo di vaccini contro altre MTS. Il target di questa strategia preventiva sono le adolescenti sia perché sono le persone più a rischio per contrarre il virus sia perché saranno quelle che otterranno da tale pratica gli effetti più utili nel tempo. Risulta però evidente – e negli Stati Uniti è già stato dimostrato ² – che la disponibilità del vaccino non equivale automaticamente alla sua accettabilità da parte della destinataria o, in un caso come questo in cui ci si rivolge a minori, dei suoi genitori.

L'organizzazione prevista nelle regioni italiane, che prevede l'invito inviato ai genitori delle ragazze per la partecipazione alla campagna gratuita, rende la modalità di risposta maggiormente favorevole, ma rimane cruciale il ruolo del Medico di Medicina Generale (MMG) nell'influenzare una buona predisposizione alle pratiche preventive ed alla vaccinazione, contribuendo ad un'adeguata conoscenza sull'infezione da HPV. Attualmente il *counselling* sull'HPV non è frequente in Medicina Generale (MG), perché è un argomento ancora poco noto nella popolazione ed inoltre rientra in una sfera legata alla sessualità, nella quale possono essere facilmente presenti alcune barriere da parte del medico. Un'ulteriore problematica è legata al fatto che il colloquio viene svolto con giovani adolescenti che spesso sono in presenza dei loro genitori e si tratta perciò di un counsel-

ling con modalità molto particolari, che comprende un triangolo comunicativo di cui, tra l'altro, non sempre il medico conosce le interrelazioni. Inoltre la complessità dell'argomento non facilita: è necessario spiegare che in questo caso l'infezione è molto frequente ma non significa malattia, e quindi non c'è cura prevista; che il PapTest non rileva la presenza dell'HPV in sé, ma ne evidenzia gli eventuali effetti sul collo dell'utero, legati alla sua persistenza; che comunque anche questi effetti possono essere transitori e l'atteggiamento migliore è quello della sorveglianza vigile: tutti argomenti di non facile comprensione sia per un'adolescente che per un genitore corresponsabile dell'eventuale scelta vaccinale, per la salute della figlia. Alcuni lavori hanno dimostrato che l'accettazione da parte dei genitori non è universale per diversi motivi ³:

- la scarsa conoscenza dell'argomento;
- gli effetti collaterali del vaccino;
- il timore, essendo un vaccino che ha a che fare con la sessualità e le MTS, di incoraggiare pratiche sessuali precoci;
- la difficoltà a discutere di MTS con la propria figlia.

Tali barriere possono essere superate non solo con la rassicurazione sulla sicurezza fino ad oggi dimostrata del vaccino, ma anche sottolineando la prevalenza dell'infezione e le sue potenziali conseguenze: in questo studio le mamme cui era stato spiegato che il vaccino avrebbe prevenuto l'infezione dell'HPV, un virus trasmesso sessualmente che è causa necessaria del cancro della cervice, hanno accettato favorevolmente la vaccinazione delle proprie figlie.

Altre difficoltà sono quelle relative al Medico, che è fonte preziosa di informazione per le pazienti, quando sia adeguatamente preparato sull'argomento, e per questo molteplici programmi di formazione sono in atto nelle varie regioni italiane.

Ma il Medico mostra da sempre una certa riluttanza ad affrontare argomenti relativi alla sessualità con i pazienti adulti, e ciò è ancor più vero con gli adolescenti.

Le barriere più frequenti sono rappresentate da ⁴:

- mancanza di conoscenze e di formazione: purtroppo durante lo studio universitario nelle Facoltà di Medicina, l'insegnamento della Sessuologia è praticamente assente. Qualche concetto viene accennato durante le lezioni di Clinica Ginecologica, ma di fatto la maggior parte dei medici esce dall'Università senza conoscenze specifiche;
- imbarazzo: la sessualità è un ambito molto personale e per discuterne serenamente il MMG deve mettere in atto atteggiamenti empatici, ma non intrusivi e deve essere in grado di ascoltare senza esprimere giudizi. È assolutamente da evitare, nel rivolgersi ad un adolescente, qualsiasi atteggiamento di cameratismo con espressioni di linguaggio giovanili: mettersi al loro livello non migliora un rapporto che deve avere ben chiari i ruoli di ognuno;
- differenze di genere e di età con la paziente: è osservazione comune che lo stesso "genere" faciliti il colloquio per un effetto di identificazio-

- ne, ma ciò non giustifica che un genere diverso lo debba impedire;
- differenze culturali: sta nella capacità del medico capire fino a che punto approfondire le informazioni, in relazione alle capacità di comprensione della paziente;
 - sensibilità soggettiva: è indubbio che vista la vastità degli argomenti trattati nell'ambito della MG, non si pretende che tutti medici siano in grado di essere competenti ed esaustivi in tutti i campi. È dovere del medico però, sollevare argomenti di così grande importanza come la prevenzione delle MTS, del cancro della cervice e delle gravidanze indesiderate, riferendo eventualmente l'adolescente al consultorio per opportuni approfondimenti (Fig. 1).

In realtà l'imbarazzo che il medico imputa all'adolescente nel trattare di argomenti relativi alla sessualità è più spesso quello che il medico stesso ha nell'affrontarli, tant'è che molti studi evidenziano il desiderio espresso da parte degli adolescenti, di parlare dei propri problemi sessuali con un professionista della salute, che sia competente ⁶.

All'interno dei numerosi argomenti di discussione concentrati nel pur sempre breve spazio dell'incontro tra il paziente ed il curante, le occasioni per parlare di sessualità in Medicina Generale sono invece molto frequenti (Fig. 2). A queste oggi si aggiunge la lettera di invio ricevuta o la richiesta di informazioni sull'HPV che potranno quindi essere lo spunto per

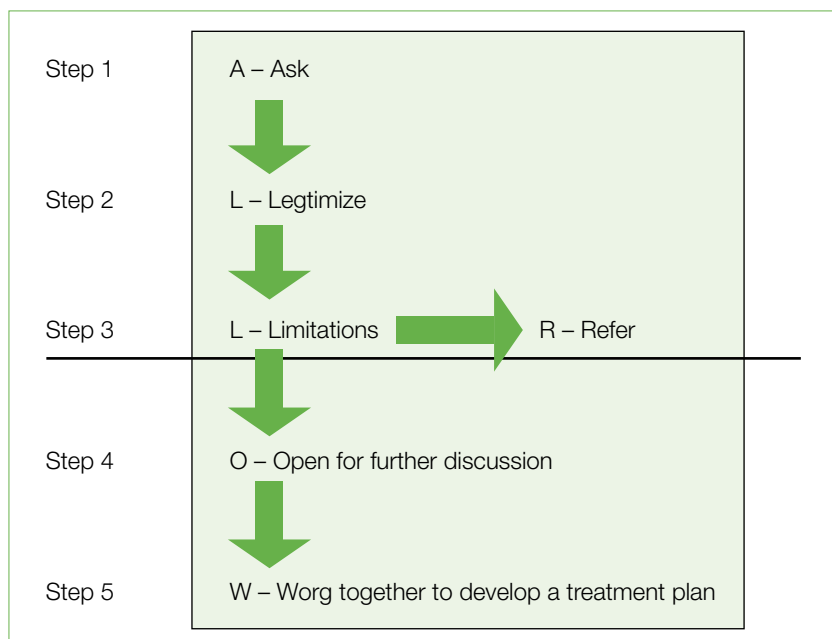


FIGURA 1.

Manca didascalia (da Sadovsky 2002, mod.)⁵.

facilitare l'accesso alla pratica vaccinale, ma soprattutto per sviluppare un *counselling* sugli argomenti correlati ed in particolare su prevenzione, contraccezione, sessualità, MTS.

È noto che si intende per *counselling* un'attività relazionale in cui una persona si sforza di aiutare l'altra a capire e risolvere il suo problema fornendole gli elementi indispensabili per assicurare la possibilità di una decisione informata e condivisa. Nello specifico il medico darà le informazioni relative al ruolo dell'HPV nel cancro della cervice e alla possibilità della vaccinazione, ne discuterà quindi i benefici ed i rischi, le aree di incertezza e le alternative, incoraggiando la paziente ad esprimere i suoi dubbi e le sue preferenze.

Bisogna però tenere conto che tale colloquio dovrebbe avvenire con un'adolescente e che la sua *competenza*⁷, cioè la sua capacità di comprendere le scelte diagnostiche e terapeutiche e le loro conseguenze nei termini di rischi e benefici, può essere variabile a seconda della maturità, dell'educazione ricevuta, e delle esperienze vissute fino a quel momento. È possibile infatti che ci troviamo di fronte a tredicenni già pronte a discutere di sessualità così come trovare sedicenni totalmente impreparate. Uno studio multinazionale di IPSOS sulle abitudini sessuali svolto nel 2007 in dodici paesi Europei, ha evidenziato che l'età media del primo rapporto sessuale in Italia è di 19 anni per i maschi e di 18 per le ragazze, ma anche che su 100 ragazze, 11 hanno avuto il primo rapporto al di sotto dei 13 anni, mentre un altro 30% l'ha avuto tra i 14 ed i 15 anni. Questo, se da una parte conferma le ragioni per cui la vaccinazione per l'HPV viene proposta a 12 anni, dall'altra deve spingere il medico al colloquio con l'adolescente anche su temi di norma ritenuti "scabrosi". Il colloquio va tarato su misura in relazione agli "indizi" che provengono dalla ragazza ed in particolare introdurre il discorso sulla prevenzione sessuale può essere assolutamente improprio nel caso l'adolescente non dia segni di essere pronto a parlarne¹.

Per capirlo però è importante guadagnare la fiducia della ragazza esprimendo chiaramente il livello di riservatezza delle informazioni ottenute ed anche eventualmente chiedendo ai parenti di uscire per migliorare la comunicazione su argomenti delicati. Vanno esplicitamente dette frasi come: *"... Penso che tu sia al corrente che qualsiasi informazione tu voglia chiedermi sulla tua sessualità, sulla contraccezione, o sulla prevenzione delle MTS, puoi farlo serenamente perché rimarrà assolutamente riservata ed io non sono tenuta ad informarne i tuoi genitori. Perciò rivolgiti pure a me per qualsiasi cosa tu abbia bisogno di sapere in questo ed altri campi che riguardano la tua salute."*

Gli adolescenti infatti possono vedere il medico come un collaboratore degli adulti e dei genitori in particolare e ciò può far loro temere di aprirsi con lei/lui.

Nel caso però l'adolescente autonomamente ne chieda o presenti i segni di essere pronto a parlarne, attraverso l'apparenza fisica, l'atteggiamento, il tipo di discorsi o la vera e propria visita medica, sarà opportuno discutere di prevenzione primarie e quindi, sostanzialmente, dei comportamenti corretti⁸.

Sarà utile ricordare alcuni concetti e fornire dei consigli utili:

- l'HPV può essere contratto fin dal primo rapporto sessuale ed anche con rapporti non penetrativi. Le MTS possono essere prevenute usando il preservativo durante tutto il rapporto, anche se esso non protegge completamente dall'HPV;
- la probabilità di contrarre MTS aumenta con l'aumentare del numero dei partner e ciò nonostante purtroppo è descritta una diminuzione della frequenza d'uso del profilattico in chi ha più partner;
- fumare è un fattore di rischio anche per il cancro della cervice: un motivo in più per non cominciare a fumare o per smettere al più presto;
- molti adolescenti non sono al corrente del fatto che una gravidanza può insorgere fin dal primo rapporto sessuale, perciò, se non si cerca un figlio, è sempre necessario proteggersi con il profilattico ed eventualmente anche con la contraccezione ormonale;
- le dodicenni che aderiscono all'offerta vaccinale devono essere accurate nel completare le tre dosi nei tempi raccomandati;
- la somministrazione del vaccino non previene tutte le infezioni da HPV. Il cancro della cervice va prevenuto con l'esecuzione del PapTest che inizia a 26 anni, secondo le raccomandazioni del Ministero della Salute, e continua con la regolarità prevista dalle campagne di screening;
- molti adolescenti non sono al corrente dell'esistenza dei consultori: è importante che conoscano i servizi loro offerti con riservatezza e competenza dal personale medico e non.

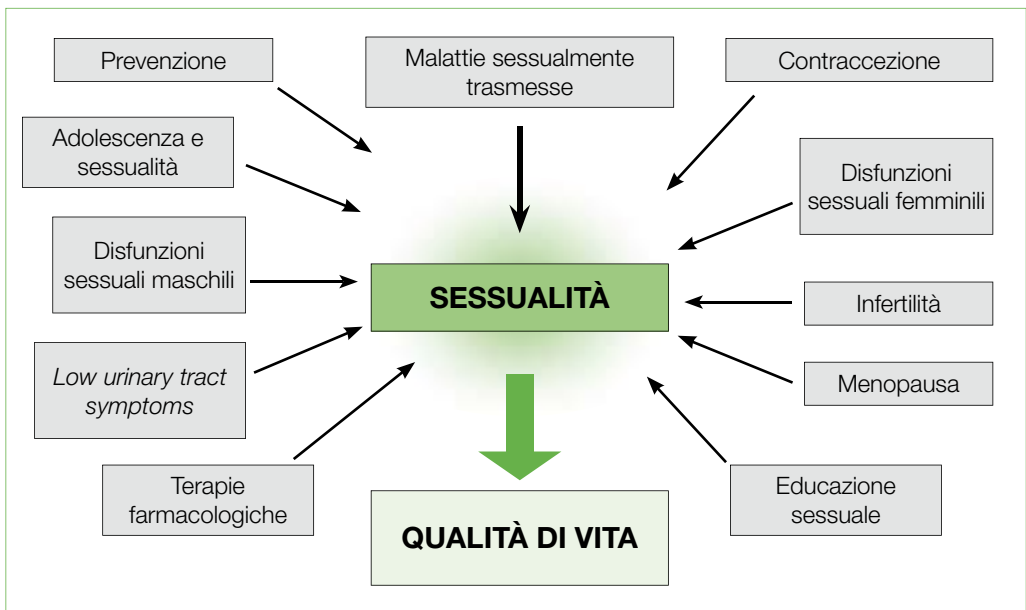


FIGURA 2

La sessualità in Medicina Generale.

Molti fattori giocano un ruolo importante nello sforzo di integrare la vaccinazione per l'HPV in MG. In particolare è necessario sviluppare strategie di *counselling* che enfatizzino l'importanza di una prevenzione che non abbracci solo l'ambito cardiovascolare, ma che stimoli lo sviluppo di una sessualità sana e responsabile. Il *counselling* in questo campo spesso deve coinvolgere i genitori, in primo piano nella decisione sulla vaccinazione, ma soprattutto partecipi all'educazione sessuale ed agli atteggiamenti responsabili dei propri figli.

La MG deve inoltre iniziare a prendere in considerazione le differenze culturali e religiose presenti nel nostro paese, alcune delle quali possono comportare importanti problemi di approccio e di accettabilità per quanto riguarda la pratica vaccinale e la prevenzione in generale.

Counselling con la paziente PapTest o test HPV positivo

La comunicazione con la paziente positiva al PapTest e/o al test HPV è un momento particolarmente delicato, soprattutto se il risultato è stato inviato per posta ed ha già creato nella donna una forte risposta emotiva che in genere comprende sentimenti variabili tra imbarazzo, ansia, senso di colpa, paura, depressione, rifiuto, diminuzione del desiderio sessuale^{9 10}. È importante calibrare la comunicazione verbale, ma soprattutto la non verbale perché solo una parte dei messaggi ricevuti sarà basata su ciò che è stato detto, mentre molto verrà decryptato dal "modo" con cui è stato comunicato¹¹.

Una tecnica possibile per svolgere un *counselling* efficace è quella delle 5 R¹²:

- *reach out*: metti in contatto con la paziente e ascolta per cercare di comprendere, pur nel suo stato di turbamento, le sensazioni e le paure che la diagnosi le ha provocato;
- *review*: cerca di capire ciò che la paziente conosce sull'HPV attraverso le informazioni lette o sentite dalle amiche/conoscenti, e quali sono i preconcetti da cui parte;
- *resource*: sii una risorsa per lei nel darle il modo di informarsi aiutandola a trovare il materiale più appropriato;
- *reassure*: rassicura la paziente sul fatto che l'infezione da HPV è molto comune, che spesso non produce alcuna malattia, e che la maggior parte delle adolescenti eliminano il virus autonomamente. Esplicita che il cancro è una conseguenza rara e che può essere efficacemente prevenuto continuando i controlli con regolarità;
- *reiterate*: ripeti i punti principali discussi, fissando subito un nuovo incontro per permettere alla paziente di ripensare alle cose dette e riformulare le domande che possono riaffiorare a mente fredda. Tra l'altro è possibile che la donna voglia ritornare con il partner per eventuali chiarimenti.

È molto importante, nel follow-up della risposta positiva al PapTest o al Test HPV, che la donna sia partecipe e protagonista della sua cura, cosa che può fare solo se adeguatamente informata sulle caratteristiche dell'infezione, la sua trasmissione, le modalità di prevenzione ed i tipi di trattamento (Tab. I).

TABELLA I

Le più frequenti domande sull'HPV (adattato da Gilbert et al. ¹⁵, mod.)

• Come, quando e da chi ho contratto l'infezione?

L'HPV è un'infezione sessualmente trasmessa, ma è generalmente impossibile risalire alla persona da cui è stata contratta perché di solito non sa di esserne affetta ed è comunque un'infezione estremamente comune, soprattutto tra gli adolescenti.

• L'HPV comporterà problemi per un'eventuale gravidanza?

Anche nel caso venissero fatti trattamenti per la terapia della displasia cervicale di alto grado, di norma questi non intaccano la cervice e permettono di mantenere la fertilità. Eventuali conditomi vanno rimossi e ciò può essere fatto anche durante la gravidanza. L'HPV può trasmettersi raramente dalla madre al figlio.

• Si può trasmettere l'infezione con le mani o con la bocca?

Anche se l'HPV può essere trasmesso in questo modo, è impossibile provare che ciò avvenga. Recenti studi indicano una relazione tra HPV ed alcuni tipi di cancro della testa e del collo, ma la modalità di contagio non è conosciuta.

• Come faccio a sapere se ho l'HPV?

I condilomi sono clinicamente diagnosticabili, mentre con il PapTest sono evidenziabili le lesioni secondarie alla presenza dell'HPV. Non ci sono esami approvati per la verifica della presenza dell'HPV negli uomini.

• Avrò per sempre l'HPV?

È molto probabile che giovani sane con un buon apparato immunitario eliminino il virus autonomamente, ma è impossibile predire se e quando ciò avverrà.

• Come posso prevenire l'infezione?

Il condom riduce le possibilità di infezione, ma non le elimina del tutto. L'astinenza potrebbe essere la modalità di prevenzione più efficace.

• Ci si può infettare una seconda volta?

È raro che ci sia la reinfezione con lo stesso tipo di virus mentre ci si può infettare con un tipo diverso. Di solito una coppia condivide un tipo solo di HPV e quindi la reinfezione è difficile.

• L'HPV è causa del cancro della cervice?

L'HPV causa il cancro della cervice, ma lo screening regolare tramite PapTest e l'eventuale trattamento delle lesioni lo previene con estrema efficacia. Ci sono altri fattori invece che possono essere implicati nel cancro della cervice (il sistema immunitario, altre MTS, il fumo, fattori genetici, il numero di partner, l'uso di contraccettivi ormonali).

• Cosa devo comunicare al mio partner per quanto riguarda l'infezione da HPV?

La maggior parte delle persone sessualmente attive contraggono l'infezione da HPV e solo alcune ne manifestano i segni, in genere temporaneamente. La maggior parte delle persone non sviluppano alcun segno o sintomo dell'infezione, la quale non corrisponde alla malattia.

• Quali sono le migliori modalità di trattamento?

L'HPV di per sé non va trattato, ma vanno eventualmente trattati le lesioni che esso provoca.

Ma molte pazienti hanno scarse conoscenze sull'HPV e confondono perfino il significato di PapTest, pensando che corrisponda ad un esame pelvico piuttosto che ad un test per individuare infezioni trasmesse sessualmente (Fig. 3) ¹³.

Nonostante questa scarsa conoscenza, o forse proprio per questa, c'è un gran desiderio da parte delle donne, di sapere di più e soprattutto le adolescenti pensano che le informazioni relative all'HPV dovrebbero essere fornite prima di iniziare l'attività sessuale. Ritengono utile discutere con il medico (di famiglia o ginecologo) argomenti relativi alla sessualità e poiché sono convinte che per il curante queste informazioni siano importanti nell'inquadramento generale della loro salute e per la prevenzione, sono molto disponibili a rispondere a domande inerenti ai loro comportamenti

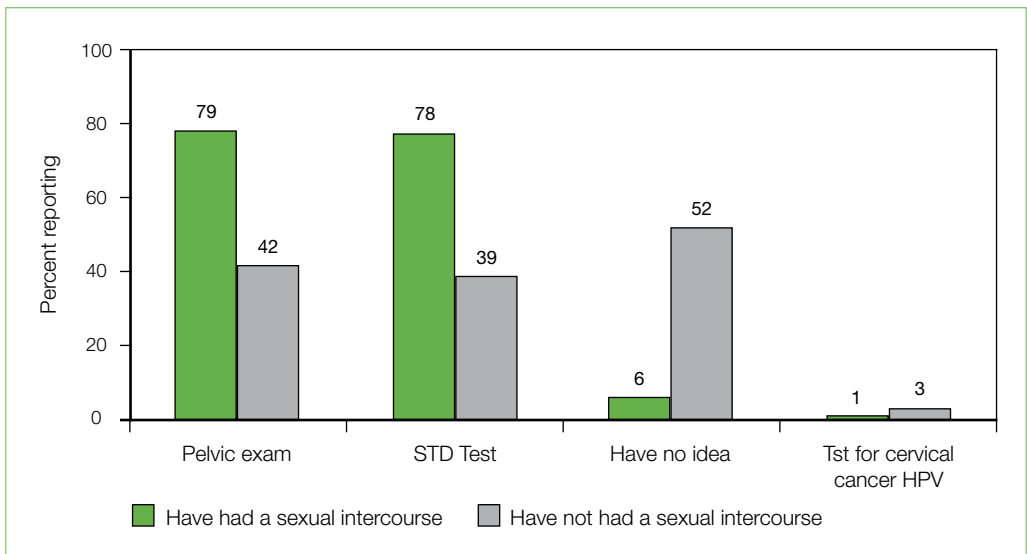


FIGURA 3.

Comprensione del termine PapTest tra pazienti di 14 - 24 anni a cui è stato chiesto di scegliere tutti i sinonimi di PapTest.

sessuali, soprattutto se rassicurate sul rispetto della riservatezza ⁶. Inoltre nei diversi studi, le donne che avevano ricevuto informazioni da un medico risultavano avere le conoscenze più appropriate rispetto a coloro che si erano informate autonomamente ¹⁴.

Bibliografia

- ¹ Sussman AL, Helitzer D, Sanders M, Urquieta B, Salvador M, Ndiaye K. *HPV and cervical cancer prevention counseling with younger adolescents: implications for primary care*. Ann Fam Med 2007;5:298-304.
- ² Gust DA, Strine TW, Maurice E, Smith P, Yusuf H, Wilkinson M, et al. *Under immunization among children: effects of vaccine safety concerns on immunization status*. Pediatrics 2004;114:e16-22.
- ³ Zimet GD, Mays RM, Fortenberry JD. *Vaccines against sexually transmitted infections: promise and problems of the magic bullets for prevention and control*. Sex Transm Dis 2000;27:49-52.
- ⁴ Aschka C, Rimmel W, Ittner E, Kochen MM. *Sexual problems of male patients in family practice*. J Fam Pract 2001;50:773-8.
- ⁵ Sadvovsky R. *The role of the primary care clinician in the management of erectile dysfunction*. Rev Urol 2002;4(Suppl. 3):S54-S63.
- ⁶ Rosenthal SL, Lewis LM, Succop PA, Burklow KA, Nelson PR, Shedd KD, et al. *Adolescents' views regarding sexual history taking*. Clin Pediatr 1999;38:227-33.
- ⁷ Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care, Clinical Effectiveness Unit. *FFPRHC Guidance (October 2003): First prescription of combined oral contraception*. J Fam Plann Reprod Health Care 2003;29:209-23.
- ⁸ Steben M. *Prevention*. JOGC 2007;29:S23-5.
- ⁹ Reitano M. *Counseling patients with genital warts*. Am J Med 1997;102:38-43.
- ¹⁰ Bell S, Porter M, Kitchener H, Fraser C, Fisher P, Mann E, et al. *Psychological response to cervical screening*. Prev Med 1995;24:610-6.
- ¹¹ Steben M, Money DM. *Counseling*. JOGC 2007;29:S55-6.
- ¹² Main C. *Counseling patients for human papillomavirus. Module 5*. In: *Linking human papillomavirus to the practice of immunization*. Ottawa: SOGC 2006.
- ¹³ Blake DR, Weber BM, Fletcher KE. *Adolescent and young adult women's misunderstanding of the term Pap Smear*. Arch Pediatr Adolesc Med 2004;158:966-70.
- ¹⁴ Zimet GD. *Improving adolescent health: focus on HPV vaccine acceptance*. J Ad H 2005;37:S17-S23.
- ¹⁵ Gilbert LK, Alexander L, Grosshans JF, Jolley L. *Answering frequently asked questions about HPV*. Sex Transm Dis 2003;30:193-4

IGIENE-PROFILASSI. I VACCINI E LA VACCINAZIONE

Roberto Gasparini

Professore Ordinario d'Igiene e Medicina Preventiva, Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Genova

Caratteristiche dei Papillomavirus umani

I Papillomavirus umani (HPV) sono piccoli virus appartenenti al gruppo dei Papovavirus, a DNA a doppia elica, con struttura icosaedrica e capsidi costituito da due elementi detti: L1, o struttura proteica maggiore e L2, o struttura proteica minore. Il genoma di HPV, circolare, si divide in tre regioni: di controllo a lungo termine (LCR), delle proteine precoci (E1-E7 di cui particolarmente importanti E2 ed E6/E7) e delle proteine tardive, codificante per i rispettivi elementi capsidici.

Si distinguono HPV "cutanei" ed HPV "mucosali". Fra i primi si annoverano genotipi che provocano le verruche: plantari, comuni e piane. Fra i secondi si considerano: genotipi ad alto rischio, soprattutto 16 e 18 (carcinoma della cervice uterina), e a basso rischio come il 6 e l'11 (condilomi acuminati). Il bersaglio privilegiato d'infezione da HPV è rappresentato dai cheratinociti epiteliali nei quali la replicazione virale produttiva si accompagna a fenomeni di proliferazione cellulare.

L'integrazione nelle cellule del cancro della portio (si tratta di un particolare epitello di transizione) è molto elevata per HPV 16, mentre HPV 18 è integrato nella totalità dei casi d'adenocarcinoma del canale cervicale.

La trasformazione cellulare dipende dal fatto che l'integrazione del DNA porta all'espressione di due proteine virali, E6/E7, capaci di interferire con i processi di controllo della replicazione della cellula ospite. Il riconoscimento del ruolo centrale di E6/E7 nella cancerogenesi apre interessanti prospettive di ricerca sia sul piano diagnostico, sia sul piano della prevenzione.

Il riconoscimento del DNA e la genotipizzazione hanno consentito di delineare l'epidemiologia molecolare di HPV. Si è così stabilito che la trasmissione di HPV, in assoluta prevalenza di tipo sessuale, è un fenomeno straordinariamente diffuso e, nella stragrande maggioranza dei casi, autolimitante (circa il 70% delle donne sperimentano un'infezione da HPV nel corso della vita). Una serie di co-fattori, virali e dell'ospite, possano entrare in gioco e, teoricamente, possano assumere anche il significato di marcatori predittivi d'evoluitività tumorale.

Difesa immune dall'infezione da Papillomavirus

I meccanismi di difesa immunitaria umani in corso d'infezione da HPV non sono completamente noti. Tuttavia, dall'esame istologico di condilomi genitali in fase di regressione si sono potuti osservare importanti infiltrati di cellule T (sia CD4+ che CD8+) e macrofagi nello stroma e nell'epitelio della verruca. Si verifica quindi un'immunorispota tipicamente innata mediata da linfociti Th1. L'intero ciclo della risposta immune dopo infezione provocata è stato seguito in animali da esperimento, e, si presume, che anche nell'uomo si susseguano gli stessi eventi. Infatti, i Papillomavirus canini inducono verruche genitali, che regrediscono dopo intensa infiltrazione di cellule immuni, del tutto simili a quelle verificate in campioni istologici umani. La risposta delle cellule T appare elevata solo in un particolare momento dell'infezione e coincide con la massima replicazione del DNA virale e con la fase di regressione massima delle verruche e declina rapidamente. Inoltre, anche gli anticorpi neutralizzanti mostrano un picco massimo durante la fase di regressione della verruca. Nonostante gli anticorpi si riducano poi a bassi livelli, gli animali risultano protetti per tutta la vita da successivi tentativi d'infezione sperimentale.

Negli attuali vaccini è contenuta la proteina maggiore di superficie, che catalizza l'adesione del virus alle cellule squamose dell'epitelio uterino. La proteina, somministrata per via parenterale induce elevatissimi livelli d'anticorpi circolanti. Si suppone che questi, per infiltrazione interstiziale raggiungano la superficie della mucosa uterina e costituiscano una barriera che impedisce l'adesione del virus.

Composizione e caratteristiche degli attuali vaccini

Com'è noto, esistono in commercio 2 vaccini denominati rispettivamente Gardasil® e Cervarix®.

Il Gardasil® contiene le proteine dell'involucro virale del Papillomavirus umano L1 di tipo 6 (20 µg), 11 (40 µg), 16 (40 µg) e 18 (20 µg). La proteina L1 è ottenuta con tecnica DNA-ricombinante in cellule di *Saccharomyces cerevisiae*. Il vaccino ha come adiuvante (225 mg) l'alluminio idrossifosfato solfato amorfo.

Il vaccino Cervarix® contiene le proteine L1 dell'involucro del Papillomavirus umano tipo 16 (20 µg) e 18 (20 µg), ottenute con tecnica DNA-ricombinante impiegando come sistema d'espressione il Baculovirus che replica su cellule Hi-5 Rix 4446 derivate da *Trichoplusia ni*.

Il Cervarix® ha come adiuvante l'AS04, contenente 3-O-desacyl-4'-monofosforil lipide A (MPL) (50 µg) e idrossido d'alluminio (Al(OH)3) (0,5 mg di Al totale).

Caratteristiche degli attuali vaccini: sicurezza, controindicazioni e precauzioni

In 7 studi clinici, che hanno incluso 11.778 persone d'età compresa tra 9 e 26 anni, che avevano ricevuto il Gardasil® e 9686 che avevano ricevuto

il placebo, il dolore nel punto d'iniezione è stato il più comune evento avverso locale. Solo nel 2,8, 2,0 e 0,9% rispettivamente si è osservato dolore intenso, gonfiore ed eritema.

Gli eventi avversi sistemici sono stati rilevati nella stessa proporzione nei soggetti vaccinati e in quelli che avevano ricevuto il placebo. Gli eventi più frequentemente osservati sono stati: febbre (13% nei vaccinati e 11,2% nel gruppo placebo), nausea (6,7% nei vaccinati vs. 6,6% nel gruppo placebo) e nasofaringite (6,4% nei vaccinati e 6,4% nel gruppo placebo).

Sebbene gli studi clinici controllati escludessero le donne in gravidanza, tra le donne partecipanti ci sono state 1244 gravidanze nelle donne vaccinate e 1272 nelle donne del gruppo placebo. In entrambi i gruppi ci sono stati un 25% d'aborti spontanei e rispettivamente 15 e 16 anomalie congenite.

Uno studio di sicurezza su Cervarix®, condotto rispettivamente su 8.130 vaccinati e 5768 controlli, ha evidenziato il dolore nel sito di inoculo (78% di tutte le dosi) come reazione avversa più comune. L'intensità era da lieve a moderata e di breve durata. Le reazioni almeno possibilmente correlate alla vaccinazione sono state classificate in base alla frequenza come: molto comuni (più di una su 10 soggetti) comuni (una tra 10 e 100 persone) non comuni (una in un intervallo di vaccinati compreso tra 100 e 1000). Tenuto conto di questa distribuzione, la frequenza degli eventi è risultata così distribuita:

- eventi riguardanti il sistema nervoso = molto comune: cefalea, non comuni: capogiri;
- manifestazioni gastrointestinali = molto comuni: nausea, vomito, diarrea e dolore addominale;
- patologie di pelle e sottocute = comuni: prurito, rash, orticaria;
- eventi relativi al sistema muscolo-scheletrico e connettivo = molto comuni: mialgia, comuni: artralgia;
- infezioni = non comuni: infezioni del tratto respiratorio;
- patologie sistemiche = comuni: febbre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$);
- manifestazioni relative alla sede di inoculo = molto comuni: dolore, arrossamento, gonfiore, non comuni: parestesie locali;

Negli USA fino all'11 maggio 2007 erano state vaccinate circa 3 milioni di persone con il Gardasil®, il sistema passivo di controllo di eventi avversi VAERS (*Vaccine Adverse Event Reporting System*) aveva registrato 1637 eventi avversi. A questo proposito, la *Food and Drug Administration* ritiene che corrispondano agli eventi attesi su 3 milioni di persone anche senza vaccinazione.

Sembra utile segnalare che la somministrazione concomitante (in siti diversi) di Gardasil® con il vaccino per l'epatite B è possibile, infatti, la frequenza d'acquisizione di tassi di sieroprotezione verso l'infezione da HBV non si modifica.

Inoltre valgono le seguenti controindicazioni:

- non vaccinare con Cervarix® bambine d'età < 10 anni e donne d'età > 25 anni;
- non vaccinare con Gardasil® bambine d'età < 9 anni e donne d'età > 26 anni;

- non somministrare in gravidanza;
- la somministrazione di derivati di sangue ed in particolare d'immunoglobuline controindica la vaccinazione per un periodo di 6 mesi;
- l'ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti rappresenta controindicazione alla vaccinazione con Gardasil® e Cervarix®;
- negli individui che hanno mostrato sintomi d'ipersensibilità alle prime dosi la vaccinazione deve essere interrotta;
- la presenza di una malattia febbrile acuta grave e di qualsiasi altra patologia acuta di moderata o intensa gravità rende necessario posticipare la vaccinazione (Gardasil® e Cervarix®) fino ad avvenuta completa guarigione.

Infine, è opportuno attenersi alle seguenti precauzioni:

- conoscere tutto quanto riportato nel foglietto illustrativo;
- prima della vaccinazione eseguire un'accurata anamnesi;
- non somministrare per via intravascolare;
- somministrare in muscolo (deltoide non dominante);
- accertarsi del livello della pressione arteriosa;
- accertarsi in anamnesi sulla predisposizione agli svenimenti;
- agitare bene i vaccini prima dell'uso;
- conservare Gardasil® e Cervarix® in frigorifero (2-8°C), non congelare, proteggere dalla luce e non somministrare il vaccino che contenga particolato o se il colore appare alterato;
- Gardasil® e Cervarix® devono essere somministrati con cautela in soggetti con trombocitopenia o qualsiasi altro disturbo della coagulazione;
- mantenere rigorosamente le condizioni d'asepsi durante la somministrazione.

Efficacia dei vaccini

Premessa sull'efficacia dei vaccini

I tipi 16 e 18 del Papillomavirus sono responsabili del 70% dei carcinomi cervicali, del 50-60% delle lesioni CIN (*Cervical Intraepithelial Neoplasia*) 2 (di grado moderato) e CIN 3 (di grado severo) e di circa il 25% delle lesioni CIN 1 (di grado lieve). Dei restanti tipi ad alto rischio, nessuno è responsabile di carcinoma cervicale per più di un 5% dei casi. I genotipi 6 e 11 causano il 90% delle verruche genitali e della papillomatosi respiratoria ricorrente (RRP) e il 5% delle lesioni CIN 1. Poiché il vaccino non contiene virioni vivi, non può causare infezione.

Studi preclinici, condotti sull'animale hanno dimostrato che il vaccino induce elevati livelli anticorpali, che dopo trasfusione proteggevano anche animali non vaccinati.

Vaccino quadrivalente

Gli studi clinici, condotti su soggetti d'età compresa tra 9 e 26 anni, hanno dimostrato che i vaccinati rispondevano alla vaccinazione con elevati titoli anticorpali in più del 99% dei casi. I livelli anticorpali erano ampiamen-

te più elevati rispetto ai soggetti che avevano avuto un'infezione naturale. Coloro che erano già positivi al momento della prima dose di vaccino hanno mostrato un'intensa risposta secondaria.

Valutazioni sulla durata della protezione sono state fatte solo fino a 60 mesi per il vaccino quadrivalente. I livelli anticorpali diminuiscono nel tempo dopo la terza dose raggiungendo un livello costante dopo i 24 mesi. I titoli anticorpali per il tipo 16 si mantengono sempre più elevati rispetto a quelli indotti dall'infezione naturale. I livelli anticorpali verso i genotipi 6, 11 e 18 da 24 a 60 mesi si mantengono simili a quelli indotti dall'infezione naturale. Una dose di richiamo a 5 anni dalla vaccinazione ha suscitato un notevole incremento del titolo anticorpale.

La somministrazione concomitante con vaccino dell'epatite B è possibile in quanto la risposta ai vaccini si mantiene ottimale. Sono in corso studi sulla somministrazione contemporanea dei vaccini per tetano, difterite e pertosse acellulare.

La valutazione dell'efficacia clinica è stata fatta sulle lesioni che precedono il carcinoma cervicale, poiché dall'acquisizione dell'infezione allo sviluppo del tumore sono spesso necessari più di 20 anni. In particolare si sono considerate le riduzioni percentuali, rispetto ai gruppi di controllo di: infezione persistente, CIN 1, CIN2 e CIN3.

La protezione conferita dal vaccino quadrivalente nell'evitare infezione persistente sarebbe dell'89,5% dopo circa 2,5 anni dalla somministrazione della terza dose di vaccino. Livelli più alti di protezione (fino al 100%) sono stati osservati dopo somministrazione di vaccino monovalente contenente il tipo 16. Uno studio condotto su 12.157 donne di 16-26 anni ha mostrato un'efficacia pari al 100% fino ad un tempo massimo di 3,9 anni, nel prevenire lesioni CIN 2/3 o l'adenocarcinoma *in situ* (AIS).

Un altro studio sul vaccino quadrivalente condotto su 5442 donne di 16-23 anni ha valutato anche la protezione per le verruche genitali, neoplasia vulvare intraepiteliale (VIN), neoplasia vaginale intraepiteliale (VaIN), carcinoma vulvare e carcinoma vaginale. La protezione è stata del 98,9% per le verruche e del 100% per gli altri tipi di lesione fino al 48° mese di follow-up.

Sono stati condotti studi anche su donne che all'inizio delle sperimentazioni cliniche mostravano di avere in atto o di aver superato infezioni dei tipi del vaccino quadrivalente. Da queste analisi indicate come: "intention to treat" è emersa una protezione inferiore per la clinica di lesioni CIN2/3 o AIS da tipi 16 e 18, vale a dire del 39%. Per lesioni CIN correlate a tutti i tipi di HPV del vaccino, la protezione era del 46,6%, mentre per lesioni VIN 2/3 e VaIN 2/3 e per le verruche genitali legati ai tipi vaccinali la protezione, è stata del 68,5%.

Vaccino bivalente

Uno studio, condotto su 1113 donne tra 15 e 25 anni con il vaccino bivalente ha mostrato la comparsa d'elevati titoli anticorpali dopo le tre somministrazioni nel 100% dei casi verso il tipo 16 e nel 99,7% verso il

tipo 18. Dopo un mese dal ciclo vaccinale gli anticorpi erano a titoli 100 (tipo 16) e 80 (tipo 18) volte più elevati rispetto a quelli riscontrabili nei soggetti che avevano superato l'infezione naturale. Dopo 18 mesi gli anticorpi mostravano in ogni caso livelli 10-16 volte più alti rispetto ai soggetti che avevano superato l'infezione naturale. La protezione conferita dal vaccino per le infezioni incidenti era del 100% per il tipo 16 e del 71,3% per il tipo 18, a 18 mesi dalla vaccinazione ed eseguendo la ricerca dell'HPV DNA su tamponi cervicali. L'efficacia sull'infezione persistente con ricerca del DNA virale su campioni cervicovaginali e cervicali era dell'84,5% per il tipo 16 e del 91,1% per il tipo 18 a 27 mesi dalla vaccinazione.

I risultati di questo studio, aggiornati a 54 mesi dalla vaccinazione, riferiti all'efficacia della prevenzione di ASCUS (*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*), LISL (*Low grade Squamous Intraepithelial Lesions*), CIN 1 e CIN 2, hanno permesso di evidenziare livelli di protezione molto elevati per il tipo 16 ed elevati per il tipo 18. Per il tipo 18 non ci furono nel gruppo dei vaccinati né in quello di controllo eventi CIN 1/2.

Considerazioni sull'efficacia dei due tipi di vaccino in commercio in Italia

Da quanto esposto, appare chiaro che i due vaccini sembrano offrire elevati livelli d'efficacia. Rimangono ancora alcuni dubbi da chiarire relativi all'efficacia sul campo a lungo termine. Solo una lunga pratica di vaccinazione potrà definitivamente chiarire questi dubbi, considerato il lungo periodo necessario affinché le lesioni provocate dal virus possano evolvere verso il carcinoma della cervice. Rimangono, in ogni modo, associati alcuni concetti, vale a dire che i vaccini come attualmente formulati possono prevenire solo il 70% dei carcinomi, e che, anche se ci sono elementi che fanno ipotizzare una copertura crociata parziale verso altri tipi ad alto rischio di HPV come il 31 e il 45, il test dello screening rimane obbligatorio per tutte le donne e deve essere eseguito non più tardi di 3 anni dall'inizio dell'attività sessuale e ripetuto regolarmente ad intervalli di 2-3 anni.

I modelli matematici per valutare l'impatto della vaccinazione

I modelli matematici hanno lo scopo di aiutare nella comprensione della tendenza epidemiologica osservata delle malattie, di supportare e guidare la raccolta dei dati per comprendere meglio il comportamento delle patologie e di definire programmi per il controllo delle infezioni e della malattia.

I modelli matematici tendono a semplificare le variabili di popolazione per formulare algoritmi matematici che colgano l'essenza di fenomeni come: storia naturale della malattia ed impatto delle vaccinazioni. Si tratta di un approccio riduzionistico ma utile per razionalizzare un complesso d'eventi biologici in un processo semplice, idealizzato, e che permette una comprensione facilitata di sequenza d'eventi.

Dasbach et al.¹ hanno fatto nel 2006 una ricognizione della letteratura sui modelli matematici elaborati per prevedere l'impatto della vaccinazione sull'infezione da HPV e conseguenze relative. È interessante notare che

gli autori classificano questi modelli in:

- a) *di coorte*: questo modello è tipicamente probabilistico e lineare, spesso si fa riferimento ai modelli di Markov. In questi modelli una singola coorte di popolazione, solitamente di 100.000 soggetti è seguita ipoteticamente per tutta la vita;
- b) *dinamico*: questo tipo di modelli, che sono tipicamente deterministici e non lineari, seguono una popolazione secondo i movimenti demografici, ma il più significativo elemento di distinzione di questi modelli è la valutazione della forza d'infezione. Si tratta di una misura chiave che esprime il numero medio di casi secondari d'infezione generati da un caso primario in una popolazione completamente suscettibile;
- c) *ibrido*.

Ad esempio Goldie et al. ², usando un modello di coorte, calibrato sulla popolazione del Costa Rica, assumendo una protezione del vaccino 16/18 del 98%, hanno valutato che il rischio di tutti i carcinomi invasivi si ridurrebbe del 51% per tutta la durata della vita della donna.

Elbasha et al. ³ hanno sviluppato un modello dinamico di trasmissione che ha permesso loro di stimare che la vaccinazione delle dodicenni può ridurre l'incidenza delle verruche genitali (da HPV 6 e 11) dell'83% e del cancro cervicale (da HPV 16 e 18) del 78%. La vaccinazione dei dodicenni maschi permetterebbe riduzioni più marcate e rispettivamente: del 97% delle verruche genitali e del 91% del carcinoma cervicale.

Infine Taira et al. ⁴ hanno sviluppato un modello ibrido, numerico e deterministico, assumendo di vaccinare le bambine di 12 anni, un'efficacia del 90% per dieci anni, una dose di richiamo a 22 anni, una copertura del 70%, l'esecuzione del PapTest ogni 2 anni. Sotto queste condizioni gli Autori hanno potuto stimare una riduzione del 95% dei tumori cervicali da HPV 16 e 18.

I modelli farmaeconomici per le strategie di vaccinazione per le infezioni da HPV

Uno degli elementi che possono orientare le scelte dei decisori sulle strategie vaccinali è la valutazione economica. Questa può essere fatta in vario modo:

- valutazione dei costi della patologia;
- studi costi-efficacia (ad esempio quant'è l'onere che si deve sostenere per risparmiare un caso di malattia, un'ospedalizzazione, un decesso, ecc.);
- studi costi-utilità, che sono una variante standardizzata degli studi costi-efficacia, e che, nella formula più collaudata determina i costi necessari per salvare un anno di vita aggiustato per qualità (*Quality Adjusted Life Year – QALY*).

Sebbene non esista un livello di spesa limite, si considera conveniente un costo per anno di vita guadagnato in buona salute come corrispondente al reddito medio annuo pro capite, e, nelle società industrializzate, il limite

del costo per QALY è comunemente fissato pari a 50.000 dollari USA (o 50.000 euro secondo autori europei).

Per i Paesi con programmi di screening organizzato, la modellizzazione dei costi e benefici può far valutare se l'investimento nella vaccinazione sia economicamente accettabile a fronte dei costi aggiuntivi che essa implica.

Degli studi pubblicati su riviste internazionali, vale la pena di riportare almeno 6.

I primi studi ⁵⁻⁷ si basano su modelli di coorte-statici di Markov, che non prendono in considerazione la protezione conferita dall'immunità di gregge e quindi, probabilmente, sovrastimano il reale rapporto costo/efficacia della vaccinazione.

Tale possibilità, analizzata da Taira et al. ⁴ in uno studio basato su un modello ibrido, è stata completamente sviluppata dal recente modello dinamico di Elbasha et al. ³.

Nel complesso, i risultati di tali studi dimostrano che la vaccinazione anti-HPV nelle dodicenni è sempre un intervento costo-efficace, con un incremento del beneficio passando dai modelli statici a quelli dinamici (con tutta probabilità più completi, nel descrivere il reale impatto vaccinale).

Il costo per QALY per la vaccinazione delle dodicenni varia da 3000 a 24.000 dollari USA.

La durata della protezione indotta dal vaccino e dell'immunità naturale, la frequenza dello screening cervicale, la copertura vaccinale e il costo del vaccino sono tra i fattori che maggiormente influiscono sulla valutazione costo-efficacia e costo-utilità della vaccinazione anti-HPV.

Inoltre, la vaccinazione dei maschi è costo-efficace solo quando non è possibile raggiungere elevate coperture nelle femmine.

Recentemente è stata pubblicata una valutazione costo-utilità della vaccinazione anti-HPV nella realtà italiana basata su un modello statico. Il modello prende in considerazione il profilo di costo-utilità dell'aggiunta della vaccinazione anti-HPV (vaccino bivalente) alla politica corrente di prevenzione secondaria del carcinoma cervicale basata sullo screening citologico. I risultati mostrano che, in media, il costo incrementale per guadagnare un anno di vita aggiustato per qualità (QALY), vaccinando con il vaccino bivalente la popolazione femminile all'età di 12 anni è pari a circa 26.000 Euro. Tali valori confermano l'accettabilità della vaccinazione delle dodicenni nel nostro Paese. Inoltre, lo stesso modello fornisce risultati di costo-utilità simili anche per l'estensione delle politiche di vaccinazione alle altre coorti d'adolescenti ⁸.

Infine, Favato et al. ⁹ hanno elaborato un modello multicoorte di tipo ibrido per lo scenario del nostro Paese. Gli autori concludono che con la strategia di vaccinare 3 coorti (ad esempio 11, 18 e 26 anni d'età), dopo un investimento, che raggiungerà il massimo di 120 milioni di Euro dopo 3 anni, si raggiungerà il punto d'equilibrio dopo 8 anni e la strategia diventerà *cost saving*, consentendo risparmi fino a 120 milioni di euro/annui negli anni successivi.

Strategie di vaccinazione per l'HPV adottate all'estero

Il vaccino quadrivalente anti-HPV è stato approvato in oltre 70 Paesi del mondo e, finora, è stato reso disponibile dall'azienda produttrice in 18 Paesi europei. In genere la vaccinazione universale è offerta alle ragazze tra 9 e 17 anni, con differenze a seconda del Paese. Le campagne di *catch-up* (recupero) coinvolgono spesso donne fino ai 18 e 26 anni.

Il vaccino è stato introdotto finora soltanto nei Paesi sviluppati, e le strategie vaccinali adottate presentano delle differenze attribuibili principalmente alle risorse economiche disponibili.

Negli Stati Uniti la vaccinazione è offerta, con pagamento rimborsabile, alle femmine di 9-12 anni, con recupero delle donne da 13 a 26 anni.

In Canada la vaccinazione è offerta a tutte le donne da 9 a 26 anni. In Australia la vaccinazione è destinata a tutte le donne da 12 a 13 anni e, a recupero, alle donne da 18 a 26 anni. I costi della vaccinazione sono rimborsati dal Servizio Sanitario. In Germania l'offerta è universale per le donne da 12 a 17 anni, ed il rimborso è fatto dalle Assicurazioni malattia. In Italia la vaccinazione è gratuita per tutte le bambine di 12 anni. In Francia la vaccinazione, che è a totale rimborso del Servizio Sanitario, è offerta, dal luglio 2007, a tutte le ragazzine d'età di 14 anni e alle ragazze di 15-23 anni che non abbiano ancora avuto rapporti sessuali. In Norvegia la vaccinazione è gratuita ed è offerta a tutte le dodicenni e, a recupero (*catch-up*), alle ragazzine da 13 a 16 anni. In Lussemburgo l'offerta gratuita universale è per le bambine di 12-13 anni, con *catch-up* delle femmine fino a 18 anni. In Austria la vaccinazione è proposta a maschi e femmine tra 9 e 15 anni e a tutte le donne prima dell'inizio dell'attività sessuale. La Svezia offre la vaccinazione, rimborsabile, alle ragazze tra 13 e 17 anni, il Belgio a tutte le adolescenti tra 10 e 13 anni ed, infine, nel Regno Unito è fatta la vaccinazione *catch-up* fino a 15 anni.

Aspetti etici e giuridici della vaccinazione per l'HPV

Riguardo alla vaccinazione per l'HPV è evidente che ai consueti problemi etici e giuridici, tipici di tutte le campagne vaccinali, se n'aggiungono di nuovi che potrebbero condizionare l'adesione sia delle dodicenni sia le ragazze e donne d'età maggiore, sia i genitori o i legali tutori.

Tra gli aspetti etici appare opportuno informare, specialmente le ragazze più giovani, che il vaccino protegge dal 70% di uno dei tumori più temibili per il sesso femminile, e ciò a prescindere dalle singole esposizioni individuali; non deve, quindi, essere disattesa la pratica del papTest e l'utilizzo del profilattico, che permette la prevenzione delle altre malattie a trasmissione sessuale, come l'AIDS, la sifilide, la blenorraggia, etc. e le stesse infezioni HPV causate da altri sierogruppi.

Delicato è anche l'aspetto di escludere dalla copertura del SSN fasce di ragazze (soprattutto da 13 a 18 anni) che avrebbero il massimo beneficio da questo vaccino. A riguardo alcune Regioni si stanno organizzando per una distribuzione diretta con il cosiddetto *co-payment*, ovvero il rimborso

degli interessati all'AUSL del costo del vaccino (ai prezzi del SSN) e quindi con un risparmio del 50% circa.

Rilevante è anche il tema di quale coorte di nuovi nati considerare all'inizio del 2008 per le prime campagne vaccinali. Le ragazze nate nel 1996 che compiranno 12 anni nel 2008 o anche quelle nate nel 1995 che hanno compiuto 12 anni nel 2007 dopo che il Ministro della salute aveva preannunciato l'inizio nel 2007 e quindi la loro inclusione?

Aspetti organizzativi della vaccinazione per l'HPV

A proposito dell'organizzazione della vaccinazione per l'HPV è importante predisporre un piano condiviso dagli Enti e le professionalità coinvolte. Fortunatamente, esiste un'ottima organizzazione a livello dei servizi vaccinali delle ASL e dei distretti, che hanno già dato buoni risultati per la vaccinazione dell'Epatite B.

Inoltre – sfruttando l'opportunità della visita vaccinale – ci sarebbe la possibilità di offrire, prima dell'inizio dell'attività sessuale, una possibilità di *counselling* preventivo sulle malattie sessualmente trasmesse, la salute riproduttiva, i comportamenti salutaris, che potrebbe essere svolto secondo le modalità organizzative ritenute più opportune a livello regionale e locale, direttamente dalle Strutture del SSN deputate all'erogazione delle vaccinazioni. Inoltre, potrebbe essere opportuno approfittare per illustrare ai genitori gli altri programmi di screening in atto (mammella, prostata, colon-retto, ecc.).

I medici di medicina generale e i pediatri potrebbero essere utilmente coinvolti, a patto che siano messi in atto meccanismi di tracciabilità della vaccinazione effettuata.

Le azioni efficaci da intraprendere per il successo della campagna vaccinale HPV possono essere ricondotte ai seguenti momenti:

- sinergia tra i diversi attori del programma vaccinale;
 - formazione degli operatori;
 - interventi d'informazione e d'educazione sanitaria rivolti alla popolazione target;
 - valutazione delle attività svolte ed il feedback per gli operatori sanitari.
- Per attuare una strategia vaccinale omogenea ed efficace su tutto il territorio nazionale, è fondamentale un adeguato Piano di Formazione e aggiornamento (utilizzando la metodologia della formazione "a cascata") degli operatori sanitari coinvolti, al fine di:
- migliorare le conoscenze sulla malattia;
 - informare sul vaccino;
 - mettere a punto delle strategie condivise d'offerta della vaccinazione;
 - migliorare le capacità operative;
 - definire il messaggio educativo per la popolazione interessata.

L'accesso al momento preventivo può essere garantito da un'accurata regia da parte delle Aziende Sanitarie, attraverso le proprie articolazioni.

La comunicazione, semplice e chiara, deve informare su elementi d'epidemiologia (diffusione e trasmissione della malattia), d'oncologia (capa-

cità carcinogenetiche del virus), fino ad arrivare a quelli di prevenzione e profilassi vaccinale.

In ogni caso, particolare cura va posta nell'acquisizione del consenso informato.

Alcuni possibili strumenti per la realizzazione di una strategia di comunicazione sulla vaccinazione anti HPV, da utilizzarsi in due fasi sono:

- preparazione e condivisione di materiali sintetici e di facile consultazione;
- campagne stampa sui principali media nazionali e locali;
- coinvolgimento di siti web istituzionali e di riferimento;
- creazione d'occasioni d'incontro e dibattito con operatori sanitari interessati;
- campagne stampa sulle riviste di settore e specializzate;
- produzione e diffusione di materiali rivolti ai cittadini (opuscoli, depliant, etc.);
- proposta di modelli di *counselling*.

È indispensabile che le informazioni sulla copertura vaccinale siano registrate in anagrafi vaccinali informatizzate.

Come promuovere una forte alleanza affinché la vaccinazione per HPV abbia successo

In particolare è da promuovere e realizzare il confronto e la sinergia, soprattutto tra le seguenti Istituzioni:

- Ministero della Salute;
- Ministero della Pubblica Istruzione;
- Ministero della Solidarietà sociale;
- Dipartimenti retti da Ministeri senza portafoglio:
 - Politiche per la famiglia;
 - Politiche giovanili e attività sportive;
 - Diritti e pari opportunità;
- Regioni:
 - Assessorato alla Comunicazione;
 - Assessorato alla Formazione;
 - Assessorato alle Politiche sociali;
 - Assessorato alla Salute;
 - ASL (Dipartimenti di Prevenzione);
 - Distretti;
 - Consultori;
- Comuni:
 - Sindaco;
 - Assessorato alla Comunicazione;
 - Assessorato per l'infanzia;
 - Assessorato per la Scuola;
 - Assessorato ai Servizi educativi e Istituzioni scolastiche;
 - Assessorato per le politiche socio-sanitarie;
 - Assessorato alla Sanità;
 - Assessorato per i giovani;

- Assessorato per le politiche dell'immigrazione;
- Scuole:
 - Insegnanti;
 - Medici scolastici;
- Università
 - Docenti;
 - Facoltà di Medicina e Chirurgia;
 - Facoltà di Scienze della Formazione;
- Società Scientifiche:
 - Società D'Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIItl);
 - SIP (Società Italiana di Pediatria);
 - SIMG (Società Italiana di Medicina Generale);
 - SIGO (Società Italiana di Ginecologia ed Ostetricia);
 - ecc.

È, inoltre, indispensabile creare le opportune sinergie tra i seguenti operatori per la salute:

- Medici (Medici della salute pubblica, Medici di Medicina Generale, Pediatri, Ginecologi, Specialisti in malattie infettive, Specialisti in dermatologia e venereologia, Oncologi, ecc.).
- Infermieri;
- Assistenti sanitari;
- Farmacisti;
- ecc.

Non va dimenticato che il progetto di prevenzione primaria mediante immunizzazione profilattica deve essere inserito all'interno del contesto corrente di strategie preventive del cervicocarcinoma. Questo sta a significare che vaccinazione, da un lato, e programma routinario cito-colposcopico di prevenzione, dall'altro, devono correre parallelamente: l'uno monitorando e validando l'altro.

Gli attori (Operatori di sanità pubblica e dei servizi vaccinali, Ginecologi/Ostetrici, Oncologi, Operatori dei consultori, Pediatri di libera scelta, Medici di Medicina Generale), inoltre, dovranno tendere a:

- condividere i dati di letteratura più aggiornati sugli argomenti sopra citati;
- contribuire a determinare alleanze tra i professionisti sanitari e altri settori coinvolti nel Programma Vaccinale per HPV (quali docenti, genitori, mass media e Società Scientifiche);
- creare alleanze estese con i diversi *stakeholder* e gli esponenti della società civile, sia per la definizione delle modalità delle campagne, sia per la loro diffusione capillare.

Sembra non inutile porre l'accento che alla base d'importanti alleanze devono esserci guadagni (proporzionati all'impegno e ai risultati conseguiti) per tutte le Istituzioni e per tutti i professionisti. È per questo motivo che

dovranno essere studiati opportuni sistemi premianti per tutti quelli che saranno coinvolti nella campagna di vaccinazione.

Il ruolo del Medico di Medicina Generale nella campagna di vaccinazione contro il carcinoma della cervice uterina

Il ruolo del Medico di Medicina Generale per il buon successo della vaccinazione è centrale, e dovrà espletarsi attraverso:

- aggiornamento scientifico sul tema;
- formazione attraverso corsi, convegni, congressi, ecc.;
- azione di *counselling* per le famiglie, i genitori, le giovani donne, ecc.;
- somministrazione del vaccino, a patto di avere opportuni mezzi di conservazione del vaccino, farmaci necessari, ecc. (accreditamento);
- garantire la tracciabilità dei vaccinati e la registrazione delle vaccinazioni presso le ASL.

Bibliografia

¹ Dasbach EJ, Elbasha EH, Insinga RP. *Mathematical models for predicting the epidemiologic and economic impact of vaccination against human Papillomavirus infection and diseases*. Epidemiologic reviews 2006;28:88-100.

² Goldie SJ, Grima D, Kohli M, Wrigth TC, Wenstein M, Franco E. *A comprehensive natural history model of HPV infection and cervical cancer to estimate the clinical impact of a prophylactic HPV-16/18 vaccine*. Int J Cancer 2003;106:896-904.

³ Elbasha, Dasbach EJ, Insinga RP. *Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies*. Emerg Infect Dis 2007;13:28-41.

⁴ Taira et al. [completare o togliere la citazione nel testo](#)

⁵ Sanders et al. 2003 [completare o togliere la citazione nel testo](#)

⁶ Kulasingam et al. 2003 [completare o togliere la citazione nel testo](#)

⁷ Goldie et al. 2004 [completare o togliere la citazione nel testo](#)

⁸ Capri et al. 2007 [completare o togliere la citazione nel testo](#)

⁹ Favato et al. [completare o togliere la citazione nel testo](#)

[voci bibliografiche non citate nel testo \(togliere o inserire la citazione nel testo\)](#)

Clinicians American Cancer Society. *Guideline for human Papillomavirus (HPV) Vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors*. Ca Cancer J Clin 2007;57:7-28.

European Centre For Disease Prevention and Control (ECDC). *Guidance for the introduction of HPV vaccines in EU countries*. Guidance Report. Stockholm, January, 2008.

European Medicine Agency - EMEA: EPARs - for authorised medicinal products for human use sito internet: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/H-703-PI-it.pdf>, accesso del 06.11.2007.

European Medicine Agency - EMEA: EPARs - for authorised medicinal products for human use sito internet: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cervarix/cervarix.htm>, accesso del 06.11.2007.

Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Quadrivalent human Papillomavirus vaccine: Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP)*. MMWR Recomm Rep 2007;56(RR-2):1-24.

Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. *Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer*. Vaccine 2006;24:1-10.

Phelps WC, Alexander KA. *Antiviral therapy for human papillomaviruses: rational and prospects*. Ann Intern Med 1995;123:368-82.

LA PREVENZIONE VACCINALE DEL TUMORE DEL COLLO DELL'UTERO E IL PEDIATRA DI FAMIGLIA

Giampietro Chiamenti

inserire affiliazione

Contesto generale sulle vaccinazioni e Pediatria di Famiglia

La Pediatria di Famiglia fu istituita con atto formale nel 1981 in base ai principi sanciti dalla Legge 833 del 1978 con il compito di garantire a tutti i bambini e adolescenti una assistenza ottimale ed uniforme a prescindere dal sesso, razza, religione e disponibilità economica.

Le numerose modifiche del Sistema Sanitario che la legislazione ha introdotto nel corso degli anni non hanno intaccato tale principio riaffermando, attraverso i numerosi rinnovi degli Accordi Nazionali succedutisi nel tempo, il ruolo importante del pediatra di famiglia che deve operare su un doppio binario:

- da un lato con la *diagnosi e cura*, attraverso un programma d'intervento migliorato nel tempo dall'adozione dei percorsi diagnostico terapeutici e dall'esecuzione di interventi strumentali di supporto diagnostico eseguiti nel proprio studio per rendere più efficace il governo clinico dell'assistito;
- dall'altro con lo sviluppo organico di un intervento preventivo che ha trovato la sua migliore espressione nel cosiddetto "Progetto salute infanzia".

Nel progetto, definibile come "*intervento di medicina di iniziativa avanzata*", riveste particolare importanza il sostegno e l'esecuzione delle vaccinazioni come massima espressione di un intervento preventivo.

È noto infatti che, dopo la potabilizzazione delle acque ed ancor più dell'uso dell'antibiotico, le vaccinazioni sono riconosciute come l'intervento più efficace per ridurre la mortalità e migliorare lo stato di salute nel mondo.

Nei decenni passati la cultura pediatrica sulle vaccinazioni, acquisita genericamente nel corso di laurea e poco approfondita nel periodo di formazione specialistica, aveva indotto i pediatri a non appropriarsi della loro gestione diretta nell'infanzia, delegandola ai medici igienisti che in Italia, per loro cultura

e tradizione, sono depositari in modo pressoché esclusivo sia della programmazione che dell'attuazione delle campagne vaccinali su scala nazionale.

È utile precisare che questa competenza *esclusiva* dell'igiene pubblica fu efficacemente applicata alle vaccinazioni obbligatorie (poliomielite, epatite B, tetano, difterite e prevenzione del tumore del collo dell'utero come esempio recentissimo), ma inizialmente molto meno a quelle cosiddette "raccomandate" (morbillo, parotite, rosolia, pertosse, meningite da *Haemophilus influenzae* e recentemente anche da pneumococco e meningococco, oltre a varicella, gastroenterite da rotavirus, influenza) per la promozione delle quali è stata ed è tuttora determinante l'azione dei pediatri che si sono fortemente impegnati per promuoverne l'adozione.-

È stato anche per queste forti sollecitazioni della Pediatria italiana che il Ministero della salute ha fatto propria l'esigenza di un più ampio intervento vaccinale proponendo alle Regioni di allargare le offerte *attive e gratuite* di nuovi vaccini mediante l'adozione del nuovo calendario vaccinale contenuto nel Piano nazionale vaccini 2005-2007, comprendente anche il "Piano nazionale contro il morbillo e la rosolia congenita".

Questa vivace fase di confronto recente ha permesso di evidenziare alcune problematiche presenti nel settore delle vaccinazioni che posso così riassumere:

- una palese diversità nella programmazione ed organizzazione dei Servizi di prevenzione vaccinale nelle diverse Regioni italiane;
- una seria difficoltà del Servizio nazionale nel riuscire ad uniformare gli indirizzi e le scelte operative periferiche da attuate attraverso calendari regionali;
- una carenza di formazione del personale addetto a questi servizi nelle sedi vaccinali, ma anche dei pediatri territoriali e ospedalieri;
- una difficoltà nella comunicazione e sintonia d'azione fra operatori dei servizi vaccinali e pediatri/medici di famiglia anche in considerazione del fatto che questi risultano essere per la famiglia i primi referenti nella scelta della vaccinazione;
- uno scarso investimento economico a sostegno di scelte vaccinali finalizzate ad ampliare su larga scala l'offerta vaccinale nei confronti di malattie a drammatico impatto individuale (meningiti) o forti costi sociali (influenza, varicella, gastroenteriti virali) con l'unica eccezione della prevenzione della patologia da papilloma virus che comunque, pur essendo stata lanciata dal Ministero della salute all'inizio del 2007, non è ancora esecutiva;
- una manifesta carenza di studi epidemiologici in grado di acquisire dati autoctoni sull'incidenza degli agenti patogeni nelle varie malattie, sulle sierotipizzazioni, sull'incidenza delle reazioni avverse da vaccini e in generale sulla mancanza di un organizzato sistema di osservazione post-marketing dopo l'introduzione di nuovi vaccini;
- una disomogeneità di approccio alla tematica delle vaccinazioni, meno su quella dei vaccini, da parte delle diverse Società scientifiche e professionali pediatriche.

In questo complesso panorama la Pediatria di famiglia ha avuto un grande merito evidenziando con iniziative proprie, in particolare proponendo nel 2003 un proprio Calendario vaccinale ai pediatri italiani che ha innescato una reazione *virtuosa* nel Paese, i ritardi programmatori indotti da un calendario nazionale ormai datato e superato dagli eventi e le contraddizioni presenti nel sistema. Tale iniziativa è riuscita ad influenzare le scelte delle Commissioni vaccini nazionale e soprattutto regionali, stimolando nel contempo iniziative e dibattiti nelle altre Società o Associazioni culturali col risultato di un confronto costruttivo con le componenti di categoria, dei medici igienisti e delle aziende produttrici di vaccini. La produzione di alcuni documenti di consenso sui vari temi, fra cui anche sulla vaccinazione anti Papillomavirus umano (HPV) sono la migliore testimonianza di tale impegno. Inoltre ha avviato all'interno della Pediatria di Famiglia un ampio dibattito e posto l'esigenza di una formazione mirata allo scopo di migliorare la cultura vaccinale e di consolidare nei pediatri la consapevolezza del proprio ruolo in questo campo.

In questa azione complessiva un importante strumento è risultato essere costituzione di una "Rete nazionale e provinciale" di pediatri referenti per le vaccinazioni che si sono assunti il gravoso compito di promuovere l'approccio generale dei loro colleghi alle vaccinazioni e ai vaccini proponendo, sul modello dell'Accademia Americana di Pediatria, l'adozione del criterio di *dinamicità del calendario*. Questa è una modalità in grado di superare i limiti derivanti dalla staticità delle scelte di fronte alle continue e rinnovate possibilità offerte dall'esperienza e dalla ricerca nel settore vaccini; importante è non abbandonare gli indispensabili requisiti della *sicurezza* e dell'*efficacia* che devono accompagnare questo settore dell'intervento medico.

I pediatri della Rete sono fortemente impegnati ad affermare il principio della salvaguardia dello stato di salute *del singolo bambino e adolescente*, senza rinnegare l'assoluta condivisione della validità delle strategie vaccinali della Sanità pubblica mirate all'intervento sulla *collettività*. In tal modo si conciliano le esigenze di salvare anche una sola vita umana, che è la *mission* del medico che opera sul territorio, con l'obiettivo di sradicare la presenza dell'agente patogeno, come avvenuto con il virus del vaiolo e sta avvenendo con quello della poliomielite.

Il percorso è difficile perché obbligato ad interventi complessi e contemporanei su più fronti:

- l'ideazione e la programmazione all'insegna del massimo rigore scientifico;
- l'organizzazione delle reti dei referenti regionali e provinciali come metodo di lavoro più vicino alle realtà operative periferiche;
- la formazione specifica sui vaccini, sulle vaccinazioni e sul nostro ruolo;
- la formazione sulla comunicazione con le famiglie e con gli operatori dei servizi vaccinali;
- la ricerca di spazi di opinione nelle Commissioni nazionali e regionali

dove portare la voce e le esigenze di chi opera in stretto contatto con le famiglie;

- la ricerca epidemiologica;
- la promozione di reti di sorveglianza attiva delle reazioni avverse;
- la promozione del confronto con l'Area pediatrica per condividere strategie di intervento;
- il confronto con gli operatori dei Servizi vaccinali, come noi impegnati nel contatto con le famiglie per ovviare alle ambiguità, ai messaggi distorti, al discredito ma anche per confrontarsi sulla sicurezza dei vaccini;
- la promozione di campagne di informazione sanitaria utilizzando gli studi medici, le scuole i distretti sanitari ma anche i media che spesso assumono atteggiamenti strumentali e pericolosi rispetto al sostegno delle vaccinazioni perché sempre alla ricerca spasmodica della "notizia";
- la necessità di una azione comune con le Associazioni delle famiglie, nelle loro variegate espressioni, come una garanzia nel procedere insieme per la salute del bambino.

La vaccinazione contro il Papillomavirus per la prevenzione dei tumori del collo dell'utero

In questo contesto generale si è inserita la proposta del Ministro della salute alla Conferenza delle Regioni di una campagna vaccinale attiva e gratuita anti HPV.

L'iniziativa ha sorpreso gli addetti ai lavori poiché è la prima volta che il Ministero, supportato dall'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) abitualmente prudente nell'adozione di iniziative di intervento in campo vaccinale, assume una posizione così decisa nel settore vaccinale. Tanto più per un vaccino in commercio da un periodo ritenuto sufficientemente lungo per soddisfare i criteri di sicurezza ed efficacia, ma relativamente breve rispetto a valutazioni d'impatto sul sistema società-servizi sanitari su problematiche quali la durata protettiva del vaccino, la *compliance* presso l'utenza, la sopportabilità organizzativa ed esecutiva del sistema, le co-somministrazioni vaccinali, l'impegno economico, i risvolti di salute e stili di vita nella sfera sessuale per le adolescenti ma anche per il sesso maschile.

Introdurre d'autorità nel calendario vaccinale italiano un nuovo vaccino è operazione complessa soprattutto in rapporto al sistema organizzativo generale attualmente intasato da una offerta vaccinale tanto abbondante quanto utile. Inoltre la vaccinazione contro il papilloma virus grava economicamente sui budget regionali e non usufruisce dell'obbligatorietà come elemento trainante. Affermare infatti la metodica dell'offerta *attiva* (per chiamata nominale diretta delle ragazze interessate) e *gratuita* (senza alcuna partecipazione alla spesa da parte dell'utente) introduce ulteriori compiti e doveri per gli operatori e i programmatori del Servizio vaccinale.

Questo vaccino è arrivato ai medici convenzionati, conseguentemente alle famiglie, con un percorso diverso dal solito trovando il curante impre-

parato sulla problematica e obbligandolo ad una rincorsa culturale, tanto necessaria quanto importante.

Ammesso che la prevenzione del tumore dell'utero fosse presente nelle priorità degli obiettivi di salute dei medici di medicina generale per la drammaticità della prognosi e per l'alta incidenza epidemiologica che lo pone al secondo posto nella scala dei tumori femminili dopo quello della mammella, non lo era per nulla in quelle dei pediatri di famiglia, pur essendo la popolazione target ricompresa a pieno titolo fra i loro assistiti. Tanto è vero che nella fase iniziale la predisposizione del piano di intervento vaccinale promossa dai programmatori di sanità pubblica in sintonia con le aziende che commercializzano il vaccino avevano individuato nei ginecologi i medici maggiormente coinvolgibili nel piano di azione, predisponendo programmi di informazione e formazione mirati. Superato il momento iniziale del fervore propositivo di una campagna vaccinale sicuramente innovativa ed importante è parsa evidente la necessità di riposizionare il target degli operatori sanitari coinvolti, in particolare dei pediatri di famiglia essendo stata scelta l'età dei 12 anni come fascia di intervento.

A questo punto insorgono spontanee una serie di domande.

Qual è la coscienza del problema presso i Medici curanti e quali consapevolezze ci sono sul cancro dell'utero e sulla possibilità di prevenirlo?

Prima che fosse introdotta la problematica vaccinale la prevenzione del tumore del cancro dell'utero era un obiettivo di salute estraneo ai programmi di intervento della Pediatria anche perché il PapTest, la cui esecuzione era e resta fondamentale per lo screening delle lesioni precancerose, non è una pratica che coinvolga le adolescenti.

Ovviamente la proposta di un intervento vaccinale all'età di 12 anni costringe ad una revisione culturale che faccia acquisire gli elementi conoscitivi utili per trattare l'argomento con l'adolescente e la sua famiglia. Tale revisione coinvolge i costumi sessuali che a quest'età hanno diverse e delicate implicazioni, per cui necessita la programmazione di una educazione sessuale che dovrà coinvolgere anche gli operatori scolastici e soprattutto iniziare in epoca preadolescenziale

Qual è il ruolo del pediatra e medico di famiglia rispetto alla vaccinazione anti HPV?

In considerazione del compito di tutore della salute del proprio assistito il Pediatra di famiglia dovrà svolgere un importante ruolo di *supporto* all'atto vaccinale utilizzando una buona *informazione e comunicazione*, elementi di relazione essenziali nel favorire le scelte consapevoli e nell'aiutare a modificare i comportamenti.

In piani concordati con il Servizio vaccinale il curante potrebbe anche svolgere un ruolo di *Medico vaccinatore* favorito dalla conoscenza perso-

nale del proprio assistito, elemento che diventa particolarmente utile nell'indagine anamnestica prevaccinale e nella ricerca del consenso. In tale evenienza sarebbe necessario prevedere modalità di anagrafe vaccinale che dovrebbe essere pianificata e concordata con i servizi.

Perché è stata scelta la coorte delle dodicenni per l'offerta attiva e gratuita e quali implicazioni ha l'offerta del vaccino rispetto all'educazione sessuale?

La scelta è basata su una pubblicazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) che riporta le evidenze disponibili a favore della fascia di età 9-13 anni con la raccomandazione che ogni Nazione scelga la strategia più appropriata per il proprio contesto socio-culturale.

Il criterio essenziale per tale preferenza è quello di iniziare il ciclo vaccinale prima dell'inizio di qualsiasi attività sessuale. È importante sottolineare che per attività sessuale si dovrebbe intendere non solo il rapporto completo, poiché la trasmissione del virus può avvenire anche per contatto senza penetrazione. Poiché in base a studi auxologici l'età media dello sviluppo puberale nelle adolescenti italiane si colloca nella coorte delle dodicenni, è stata scelta questa fascia di età.

In margine ad una scelta ormai operativa si possono fare alcune osservazioni:

- la media statistica di uno sviluppo puberale si dovrebbe coniugare con l'età in cui inizia la pratica sessuale in un determinato contesto socio-culturale che tendenzialmente nel nostro Paese si abbassa sempre più;
- parlare di media significa sacrificare le code della curva gaussiana specifica perdendo l'occasione di una copertura più completa dei soggetti a rischio di ricevere il vaccino dopo lo sviluppo puberale, non di rado già avvenuto entro gli 11 anni;
- introdurre l'argomento sessuale con le famiglie italiane all'età di 12 anni, soprattutto a sviluppo puberale avanzato, crea non di rado imbarazzi e resistenze laddove il dialogo diretto con l'adolescente risulta più difficile e complesso;
- nel *Progetto salute-infanzia* della Pediatria di Famiglia è previsto un bilancio di salute all'età di 10-11 anni in molte Regioni. Questa tappa si presta bene per trattare l'argomento stili di vita e prevenzione vaccinale, compresi quindi i rischi legati alle pratiche sessuali e all'utilizzo del vaccino anti HPV.

Queste considerazioni fanno supporre che se la proposta del vaccino fosse abbassata sarebbe più efficace il supporto al piano vaccinale, con maggior sicurezza di intervenire in epoca pre-contagio, e più facile il dialogo sull'educazione sessuale perché coinvolgerebbe i soggetti interessati direttamente o indirettamente (preadolescenti e genitori) in un momento di diversa recettività.

Tuttavia essendo operativa per ora la scelta del dodicesimo anno si può avviare con una azione di supporto che introduca nel bilancio del decimo

anno sia le nozioni di educazione sessuale sia l'informazione del vaccino che verrà.

In tale ottica sarebbero soddisfatte le indicazioni dei documenti sviluppati da OMS e UNICEF ed approvati con diverse implementazioni dalla 58° Assemblea Mondiale della Sanità nel 2005 e 59° nel 2006 che hanno colto la vaccinazione anti HPV come *l'occasione di educazione sessuale degli adolescenti quale misura di prevenzione contro le malattie sessualmente trasmesse in genere*.

Quali scelte sono state fatte negli altri Paesi e con quale modalità di offerta?

Gli Stati Uniti sono stati il primo paese ad adottare estesamente la vaccinazione anti HPV raccomandando l'età di 11-12 anni, ampliando la possibilità di eseguire il vaccino fin dai 9 anni, come target primario e con catch-up per le ragazze in età 13-26 anni. Scelta simile è stata fatta in altri Paesi europei con *catch-up* esteso a 29 anni; altri sono ancora in fase decisionale.

È importante però sottolineare che esiste una sostanziale differenza tra la modalità dell'offerta italiana e quella di altri Paesi.

Da noi infatti l'offerta è *attiva e gratuita*, viene monitorata attraverso l'anagrafe sanitaria vaccinale ed eseguita dai Servizi vaccinali che solo in isolate situazioni si avvalgono dell'intervento dei medici curanti, di norma utilizzati preferibilmente come supporto attivo ma non esecutivo. Questo significa che almeno per una classe di età (le dodicenni) il ciclo vaccinale completo non viene a pesare sull'economia familiare che dovrebbe pagare in farmacia oltre 500 euro.

Un costo comunque superiore a 300 euro deve essere pagato se il vaccino è eseguito presso la struttura pubblica per le coorti del *catch-up* considerate come target secondario.

Negli USA la spesa è rimborsata dal sistema assicurativo, per coloro che se lo possono permettere, mentre in Europa coesistono le situazioni più variate compreso il totale pagamento, abbassando molto la *compliance* verso il vaccino.

Quali sono le problematiche che interessano l'offerta del vaccino anti HPV in Italia?

In Italia stiamo vivendo un delicato passaggio tra il centralismo dello Stato e il Federalismo regionale; passaggio che in campo vaccinale sta offrendo una deludente dimostrazione. Siamo passati da un immobilismo eccessivo di un Ministero della Salute che non aggiornava i Calendari vaccinali per inspiegabili motivi, ad una situazione in cui ogni Regione ha facoltà di approvare un proprio autonomo calendario. Il risultato è stato una Italia ad arlecchino con regioni che offrono tutti i vaccini ed altre ferme al calendario del 1999, penalizzando i propri cittadini con rinunce incomprensibili e diversificando il diritto alla salute.

La decisione di introdurre il vaccino anti HPV ha il pregio di offrire a tutte le adolescenti del Paese la medesima opportunità di prevenire un evento così grave come il tumore dell'utero. Considerando però le modalità e la tempistica con cui è stata lanciata la campagna sarà fondamentale il ruolo e il supporto che la medicina di famiglia potrà offrire a sostegno dell'iniziativa.

Se da un lato il carico organizzativo maggiore dovrà essere sopportato dai Centri vaccinali in ordine all'approvvigionamento del vaccino, alla convocazione della coorte di ragazze interessate, alla tenuta dell'anagrafe vaccinale, alla raccolta dell'anamnesi e del consenso informato, all'esecuzione pratica del vaccino e al monitoraggio delle reazioni avverse dall'altro è noto che il maggior referente per la famiglia e per l'adolescente rimane il proprio medico curante.

Conseguentemente a ciò è utile sottolineare la responsabilità del curante nel conoscere la materia, saper coniugare le esigenze del paziente con l'obiettivo da raggiungere, consigliare la scelta del momento più opportuno, contribuire ad educare sessualmente nel rispetto della libertà individuale, offrire la corretta informazione, saper comunicare e infine dare un buon supporto al sistema.

Che posto occupa la comunicazione nella campagna vaccinale anti HPV?

La comunicazione nell'ambito della sanità ha assunto negli ultimi decenni un ruolo sempre più importante, poiché col progredire del rapporto medico-paziente è apparso sempre più evidente e necessario il coinvolgimento reciproco nel rapporto professionale. Questo non soltanto per questioni medico legali, che sicuramente hanno molto influito sulla necessità di informare e comunicare col paziente, ma anche per la necessità di condividere le scelte soprattutto laddove bisogna modificare comportamenti o decidere su aspetti di prevenzione della salute. Oggi è impensabile imporre una vaccinazione alla popolazione se non in frangenti di assoluta emergenza sociale, circostanza in cui la propria azione condiziona fortemente gli esiti per la collettività. Certamente non è questo il caso della campagna vaccinale anti HPV dove l'obiettivo è principalmente la salvaguardia della salute del singolo e marginalmente si persegue un effetto protettivo collettivo derivante da una minor circolazione del germe. Nella fattispecie del programma in oggetto bisogna distinguere fra la comunicazione con l'adolescente e la sua famiglia e la comunicazione fra gli operatori sanitari coinvolti nel programma. Nel primo caso si tratta di portare il nostro interlocutore a scegliere di vaccinarsi applicando le migliori tecniche del *counselling*, nel secondo caso si tratta più semplicemente di condividere fra operatori un comune percorso verso l'obiettivo preposto. La corretta comunicazione fra i diversi operatori è parte essenziale di qualsiasi strategia vaccinale e merita una particolare riflessione essendo una prerogativa importante per l'integrazione funzionale fra componenti che operano

in parallelo ma con regole diverse. Molto spesso la radice dei problemi che si creano fra Pediatria di famiglia e Servizi vaccinali deriva da diversi comportamenti nell'approccio all'atto vaccinale, conseguenti a cultura e pregiudizi che confondono le famiglie e creano una sfiducia di fondo sul sistema. Ogni qualvolta si rimanda un vaccino in modo indebito o si mette in dubbio l'utilità di una vaccinazione o si commenta il reciproco operato o comunque si comunicano nozioni difformi alla famiglia si contribuisce a creare una *controcultura* sulle vaccinazioni che rischia di provocare difficoltà, non solo al vaccino in questione ma più in generale a tutte le vaccinazioni.

Inoltre è essenziale avere consapevolezza della diversità tra comunicare ed informare, poiché sono due modalità completamente diverse di relazione.

Come deve essere distinta l'informazione dalla comunicazione nel compito di raccomandare la vaccinazione anti HPV?

La *comunicazione* per la sua importanza, anche sotto il profilo medico legale, *deve essere un compito svolto da entrambe le parti*.

La comunicazione intesa come processo *bilaterale e partecipato* di rapporto non è importante solo fra operatori, ma soprattutto fra questi e la famiglia. È risaputo che c'è una certa confusione tra l'*informazione* e la *comunicazione*, essendo la prima solo una componente del più ampio processo comunicativo. Mentre informare significa trasmettere in modo corretto delle nozioni, comunicare significa fornire informazioni esaustive e scientificamente corrette, con linguaggio appropriato e comprensibile dall'interlocutore che abbiamo di fronte avendo consapevolezza che il messaggio sia stato reciprocamente compreso. Comunicare significa soprattutto capacità applicare l'ascolto e il flusso bidirezionale, dove ciascuno mette in gioco qualcosa.

Talvolta ci sono condizioni che possono favorire la comunicazione come l'empatia, la disponibilità di tempo, la tipologia dell'argomento, la pazienza, il linguaggio comune e altro. Altre volte queste condizioni favorevoli non si verificano, ed è in tali circostanze che emergono le competenze utili a superare le difficoltà. Tali competenze devono essere acquisite da ciascun operatore della salute attraverso appropriati corsi formativi che dovrebbero essere inseriti negli obiettivi formativi della strategia vaccinale.

L'utilizzo di questo nuovo vaccino comporta dei rischi per le adolescenti?

Il vaccino anti HPV è relativamente nuovo per cui è difficile dare risposte certe sulla sua sicurezza al di là del fatto che di norma un vaccino viene immesso in commercio solo se risponde in toto a requisiti di efficacia e sicurezza documentati.

La risposta è inoltre complicata dal fatto che i due vaccini in commercio differiscono nella composizione e caratteristiche al punto da non permettere una reciproca valutazione. Per ora le reazioni certe segnalate sono

quelle abituali dei vaccini: febbre, reazioni locali, reazioni allergiche non gravi. Data la rapida e diffusa adozione di questo vaccino, sono stati attivati in diversi Paesi dei registri di osservazione post-marketing con lo scopo di monitorarne il profilo di sicurezza a lungo termine, ma l'occasione è importante anche per la valutazione dell'efficacia, della co-somministrazione con altri vaccini, dell'immunogenicità, della risposta di soggetti con problemi immunitari, la comparsa e attivazione di sierotipi non compresi nel vaccino e l'impatto sulla tenuta e miglioramento dello screening. Vista nell'ottica della categoria dei Medici di Famiglia una simile situazione potrebbe essere una grande occasione di ricerca e monitoraggio applicato ad una fascia di età molto interessante anche in relazione agli stili di vita e comportamenti sessuali

Quali sono gli elementi che possono garantire il successo di una campagna vaccinale?

Gli elementi che garantiscono il successo di una campagna vaccinale sono:

- l'autorevolezza della fonte proponente il vaccino;
- l'adesione della popolazione a cui è diretto l'intervento;
- il coinvolgimento degli operatori sanitari sui diversi fronti;
- l'uniformità di formazione fra i diversi soggetti coinvolti nella campagna;
- *la capacità di comunicazione;*
- l'organizzazione del sistema vaccinale;
- il sostegno dell'opinione pubblica;
- gli investimenti economici disponibili.

Ciascuno di questi elementi meriterebbe una specifica riflessione ma dovendo fare una sintesi per ragioni di spazio si può riassumere, a complemento di quanto scritto in precedenza, che tutto il sistema coinvolto nella campagna vaccinale deve muoversi all'unisono con obiettivi chiari e condivisi, risolvere a priori le incertezze o controversie, conoscere la complementarità dei compiti individuali dei diversi operatori, acquisire l'adesione convinta dei target a cui è rivolto l'intervento, conoscere strumenti operativi, disponibilità delle dosi e delle risorse economiche per avviare adeguate campagne informative e comunicative.

Come si correla il vaccino col PapTest nell'adolescente?

Il PapTest serve ad individuare precocemente le lesioni precancerose dovute all'evoluzione delle infezioni da Papillomavirus. La sua attualità si mantiene intatta anche con l'introduzione dei vaccini anti HPV dal momento che in questi non sono ricompresi tutti i sierotipi del virus e comunque la pratica vaccinale non lo può attualmente sostituire. Esso non viene eseguito nelle adolescenti per cui apparentemente non le coinvolge. Bisogna però sottolineare che l'occasione di trattare l'argomento dei rischi legati all'infezione da Papillomavirus può diventare una circostanza in cui

si introduce l'importanza del monitoraggio del decorso di possibili infezioni e delle loro complicanze. In tal modo si familiarizza l'adolescente con un test che verrà, ma al tempo stesso diventa l'occasione per parlarne con la madre e verificarne la partecipazione alla campagna di screening, eventualmente incentivandola. Non è da sottovalutare il dato che in certe zone del Paese il tasso di adesione allo screening è a valori molto bassi e comunque da nessuna parte molto elevato.