

SINTESI TRA MEDICO E PAZIENTE IN MERITO ALLA VACCINAZIONE ANTI-HPV

Paolo Cristoforoni

Istituto Scientifico per la Ricerca sul Cancro, IST Genova

Indirizzo per corrispondenza: Prof. Cristoforoni Paolo
Istituto Scientifico per la Ricerca sul Cancro, IST Genova
Via Felice Cavallotti 5/18
16146 Genova (GE) Italia
tel: +39 335 5260099; e-mail: paolo.cristoforoni@fastwebnet.it

L'immissione in commercio del vaccino contro il papilloma virus rappresenta per tutti i ginecologi che si occupano di prevenzione e di fisiopatologia del tratto genitale inferiore un traguardo e insieme una sfida. Un traguardo perché finalmente si può fare della vera prevenzione primaria in ambito oncologico femminile, dal momento che i dati ad oggi disponibili dimostrano l'estrema efficacia dei vaccini nei confronti dei precursori del cervicocarcinoma, ed una sfida perché affinché i benefici della vaccinazione diventino evidenti occorre che essa si diffonda e coinvolga le fasce di popolazione corrette.

Tutte le campagne vaccinali sono all'inizio difficili: alla carenza di informazioni sulle patologie oggetto della immunizzazione attiva spesso si associano difficoltà organizzative o disinformazione quando non veri e propri pregiudizi mal sostanziati. La vaccinazione contro il papilloma virus umano (HPV), tuttavia, è se possibile ancora più complicata. Se probabilmente non è del tutto appropriato affermare – come spesso si sente fare – che è la prima opportunità di vaccinarsi contro un tumore (vedi epatite B), è altresì indubbio che il rapporto HPV infezione e carcinoma cervicale è diretto, paradigmatico e universalmente conosciuto. Il problema, tuttavia, è ulteriormente complicato dalla natura di malattia sessualmente trasmessa della HPV infezione, con tutto quello che questo comporta in materia di prevenzione e di educazione sanitaria, specie tenendo conto che il target di popolazione da vaccinare riguarda bambine, adolescenti e giovani donne.

Eccoci allora al punto: è evidente che saranno fondamentali le campagne di informazione promosse dal ministero della Salute e dai vari organi competenti, ma è altrettanto certo che una parte essenziale del successo vaccinale sarà delegata all'informazione diretta trasmessa dal medico alla paziente e ai suoi familiari, e che il ruolo dello specialista ginecologo in questo ambito sarà prioritario e insostituibile.

Due saranno sostanzialmente gli scenari che più spesso si presenteranno nella nostra attività clinica quotidiana, e

innanzitutto su questi dobbiamo essere preparati. Il primo riguarderà la giovane donna, più spesso all'inizio della propria attività sessuale ma frequentemente ancora vergine e giunta alla nostra attenzione per problematiche ciclo-correlate, mentre il secondo farà riferimento alla donna di età compresa tra 35 e i 50 anni, nostra paziente già da anni ed ora madre di una adolescente e quindi alla ricerca di informazioni e consigli. In entrambi i casi le nostre parole e le nostre indicazioni potranno modificare o rafforzare informazioni ed opinioni preesistenti e in ultima analisi potranno contribuire a diffondere o a limitare lo sforzo vaccinale e la prevenzione del cervicocarcinoma.

Per restare nel pratico, è evidente che nessun ginecologo al mondo si sognerebbe mai di negare il ruolo del papillomavirus nella oncogenesi cervicale né vorrebbe coscientemente remare contro la prevenzione primaria. È altrettanto vero, tuttavia, che le giornate di ognuno di noi sono stracolme di lavoro e di impegni, e che qualunque aggiunta di "cose da fare" – specie se riguardante conversazioni con pazienti su argomenti estremamente sensibili e quindi potenzialmente a rischio di ampie dilatazioni sul versante "tempo richiesto" – crea giustificata ansia e preoccupazione. Questo è ancor più vero in una realtà come la nostra, dove l'obbligo di informazione è diventato un aspetto imprescindibile all'esecuzione di un qualunque atto medico, ma nello stesso tempo nessuno ci ha mai insegnato – né all'università né durante la scuola di specializzazione – a comunicare con le persone o ad "aiutarle ad aiutarsi" (che è la traduzione più vicina a quella giusta del concetto anglosassone di "counseling").

Proviamo allora a riassumere alcuni concetti che, se presentati nel modo giusto e soprattutto accompagnati da un atteggiamento di disponibilità e di supporto, possono trasformare un minuto di visita in una vera opportunità di prevenzione e di salute.

Intanto il papillomavirus: si tratta di un virus a DNA estremamente diffuso in natura, riguardante una gran varietà

SALUTE DONNA

di tessuti e di specie animali. Una trentina circa di sottotipi possono infettare le mucose genitali femminili e causare patologie differenti, la più importante delle quali è il carcinoma della cervice uterina. Il concetto che più di ogni altro noi dovremo stressare è che l'infezione da HPV è estremamente diffusa (si calcola che circa i $\frac{3}{4}$ di tutte le donne ne siano ad un certo momento interessate, nel corso della loro vita), mentre il cervicocarcinoma è un evento estremamente raro. La stragrande maggioranza delle donne verrà a contatto con il virus e in pochi mesi – molto spesso senza rendersene conto o averne alcun indizio clinico o di laboratorio – se ne libererà grazie alle proprie difese immunitarie. Non sono al momento disponibili per uso clinico routinario esami sierologici di avvenuta immunizzazione: se l'infezione temporanea non ha causato lesioni clinicamente evidenti e nel medesimo intervallo di tempo non sono stati eseguiti prelievi citologici o HPV DNA test né la donna né il medico possono accorgersi dell'episodio infettivo.

Poi la prevenzione: è fondamentale ricordare – e comunicarlo in termini molto chiari a tutte le donne, specie alle giovani che intraprendono l'attività sessuale – che il Pap test è un esame estremamente utile ed efficace, e che la sua regolare esecuzione ha consentito – e consentirà ancora nel futuro – di salvare la vita a centinaia di migliaia di donne in tutto il mondo. Il Pap test, tuttavia, ha la finalità di individuare cellule rese anormali da infezioni produttive da HPV, rappresentando l'esempio paradigmatico della prevenzione secondaria. Quello che oggi noi abbiamo a disposizione è ben di più: non solo possiamo evidenziare il DNA del virus HPV nelle cellule (aumentando pertanto la sensibilità dell'esame), ma abbiamo la potenzialità di prevenire tout court l'infezione da parte di alcuni sottotipi di HPV, e tra questi i sottotipi 16 e 18, più frequentemente coinvolti nel processo di oncogenesi cervicale.

Ecco quindi che il messaggio generico per la nostra paziente può essere: sappi che esiste l'HPV, che si contrae sessualmente e che – pur essendo molto comune – qualche volta può causare malattie importanti. Sappi anche che eseguire con regolarità il Pap test, specie in programmi di screening organizzato e con opportune garanzie di qualità, offre la quasi completa certezza di evitare il tumore invasivo del collo dell'utero; non trascurare però il fatto che oggi è disponibile un vaccino, dimostrato innocuo ed estremamente efficace, capace di prevenire l'infezione da parte dei sottotipi più aggressivi del papillomavirus, responsabili dei $\frac{3}{4}$ circa di tutti i tumori cervicali. È ovvio che – restando comunque fuori dalla prevenzione primaria un quarto dei casi – è fondamentale continuare a sottoporsi al pap test e non abbassare la guardia, ma è altrettanto evidente che perdere una opportunità del genere sarebbe un vero peccato.

Altri elementi informativi disponibili che dobbiamo comunicare e sui quali saremo probabilmente "interrogati" dalle nostre pazienti includono l'età di somministrazione del vaccino (oggi autorizzato per soggetti di sesso femminile e di età compresa tra i 9 e i 26 anni, anche se i dati disponibili mostrano la maggiore efficacia nei soggetti di età inferiore o uguale ai 15 anni, ed è probabile che in tempi brevi venga

incrementata l'età massima di consentita somministrazione), la modalità (tre iniezioni i.m., al tempo 0, due mesi e 6 mesi), i possibili effetti indesiderati (piuttosto comuni modesta piressia, gonfiore e dolorabilità del sito di iniezione), le controindicazioni (sostanzialmente allergia ad uno qualsiasi degli eccipienti, trombocitopenia o altri disturbi della coagulazione), le eventuali interazioni con altri vaccini o farmaci (non evidenziate), l'impiego in gravidanza (per il momento non indicato) o in corso di allattamento (non controindicato). Un aspetto importante riguarda la vaccinazione dei soggetti di sesso maschile: i vaccini oggi in commercio non sono autorizzati all'uso nel maschio; nei database di registrazione vi sono dati di immunogenicità ma nessuno di efficacia.

Un punto sul quale dobbiamo essere molto chiari è la vaccinazione di soggetti con pregresse infezioni da HPV o lesioni HPV-correlate. Il vaccino – bivalente o quadrivalente che sia – non ha alcun effetto terapeutico. Può essere eseguito senza problemi o danni in soggetti già venuti a contatto con uno o più dei sottotipi presenti nei preparati, ma il miglior rapporto costo beneficio si ha nelle giovani donne naive per gli HPV e quindi, idealmente, prima dell'inizio dell'attività sessuale.

Due altri aspetti devono infine essere qui menzionati, e saranno molto probabilmente oggetto di ampia discussione all'interno della comunità medica e più in generale socio-sanitaria. Il primo riguarda il fattore costi e quindi l'accessibilità alla prevenzione primaria da parte delle categorie meno agiate, e quindi potenzialmente più esposte al cervicocarcinoma e di fatto già meno tutelate dalla prevenzione secondaria. Il secondo concerne la presenza, in uno dei vaccini approvati, dei sottotipi di HPV 6 e 11, responsabili della gran parte dei casi di condilomatosi florida genitale. Se questo è un evidente beneficio clinico – tutti sappiamo quanto siano noiose e disturbanti per le pazienti le infezioni condilomatose – ed economico, è stato da più parti ipotizzato il possibile rischio di "calo di attenzione sul versante malattie sessualmente trasmesse (MST)" con possibili messaggi di falsa rassicurazione e potenziale aumento di rapporti non opportunamente protetti. Se sul primo aspetto relativamente poco noi ginecologi possiamo fare – se non insistere in tutte le sedi competenti affinché adeguate risorse e corretta organizzazione vengano garantite alle varie anime della salute femminile, anche pensando in anticipo agli scenari di screening che si presenteranno nei prossimi anni, quando conviveranno coorti vaccinate con soggetti naive – gran parte del secondo problema è ancora una volta correlata a una questione di counseling. Ogni occasione deve essere per noi buona per stigmatizzare il rischio di MST e l'importanza di una costante prudenza e protezione per la donna: se il momento della prescrizione del contraccettivo orale è l'occasione classica nella quale ricordiamo alle giovani questi concetti, è evidente che l'esecuzione del Pap test, la prescrizione o la somministrazione del vaccino possano e debbano diventarlo. Non sembra corretto rinunciare ad un potenziale grande beneficio per la salute della donna per pigrizia, pregiudizi o timore di difficoltà comunicative: è questa la piccola sfida che ci attende e che sapremo gestire e vincere.

8 messaggi chiave nel counselling per la vaccinazione HPV

- Il cancro del collo dell'utero ha una causa certa: un virus chiamato Papillomavirus Umano
- Questo virus è molto diffuso, tant'è vero che il 75% delle donne lo incontra almeno 1 volta nella vita
- Esistono >100 tipi di Papillomavirus e di questi una trentina sono in grado di causare patologie a carico dell'apparato genitale femminile; tra queste la più grave è certamente il cancro del collo dell'utero.
- Il vaccino disponibile è in grado di prevenire non solo il cancro del collo dell'utero, ma anche le lesioni precancerose del collo dell'utero e della vulva, ed i condilomi genitali, che se pur benigni hanno un impatto psicologico e sociale importante
- Il vaccino è formato dall'involucro esterno del virus ed è assolutamente innocuo, cioè non in grado di dare infezione e di causare la malattia
- La vaccinazione è indicata nelle donne tra i 9 ed i 26 anni
- Il vaccino non previene tutti i casi di cancro e di altre patologie a carico del collo dell'utero, quindi è assolutamente importante continuare a sottoporsi al pap test
- Il vaccino è un'arma preventiva e non terapeutica

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Harper DM, Franco EL, Wheeler C et al. GSK HPV Vaccine Study Group. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1757-65.
2. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM et al. HPV Vaccine Study group. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367:1247-55.
3. Villa LL, Costa RL, Petta CA et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271-8.
4. Villa LL, Costa RL, Petta CA et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006;95:1459-66.
5. Saslow D, Castle PE, Cox JT et al. 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.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Early Release* 2007;56:1-24. Consultabile online: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr56e312a1.html>
7. Comprehensive Cervical Cancer Control: A guide to essential practice, Geneva, World Health Organization, 2006. Consultabile online: http://www.who.int/reproductive-health/publications/cervical_cancer_gepl/index.html
8. Preparing for the introduction of HPV vaccines: Policy and programme guidance for countries, World Health Organization and United Nation Population Fund, Geneva, 2006. Consultabile online: <http://www.who.int/reproductive-health/publications/hpvvaccines/>