

## VACCINAZIONE ANTI-HPV: UN'OPPORTUNITÀ PER LE NUOVE GENERAZIONI

*Nel nuovo Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019, incluso nei livelli essenziali di assistenza (LEA), la vaccinazione anti-HPV è stata estesa ai maschi adolescenti con l'obiettivo di immunizzare gli adolescenti di entrambi i sessi, per la massima protezione da tutte le patologie HPV correlate direttamente prevenibili con la vaccinazione.*

*In questo dossier un quadro dell'incidenza in Italia delle lesioni precancerose e dei tumori causati dal Papillomavirus nelle donne e negli uomini, delle conseguenze sulla qualità di vita e sulla fertilità delle pazienti e dei pazienti, e un approfondimento sull'importanza del ruolo del medico di medicina generale e del pediatra nel fare corretta informazione e spiegare l'importanza della vaccinazione attraverso le interviste a esperti del settore.*

*Queste interviste scaturiscono dall'incontro **G9 Per generazioni libere dal Papillomavirus**, organizzato da MSD Italia il 28 febbraio 2017, in occasione del quale è stato anche presentato il primo e unico vaccino diretto contro nove tipi di Papillomavirus umano ora disponibile anche in Italia.*

### Incidenza e conseguenze delle lesioni precancerose da Human Papilloma Virus

A colloquio con **Giovanni Scambia**  
Presidente SIGO, Società Italiana di Ginecologia  
e Ostetricia

#### Come si contrae lo Human Papilloma Virus?

Prevalentemente per trasmissione sessuale. L'infezione da Human Papilloma Virus (HPV) rappresenta una delle malattie sessualmente trasmesse più diffuse al mondo: si stima che fino all'80% delle donne sessualmente attive acquisisca l'infezione almeno una volta nella propria vita. La maggior parte delle infezioni da HPV è transitoria e asintomatica. Il virus viene generalmente eliminato dal sistema immunitario e il 60-90% delle infezioni, incluse quelle da genotipi oncogeni, si risolve spontaneamente entro 1-2 anni dal contagio. C'è un alto picco di incidenza dell'infezione subito dopo i primi rapporti sessuali, soprattutto in età giovanile, perché l'epitelio che riveste il collo dell'utero, già fisiologicamente sottoposto a rimaneggiamenti maturativi, è più facilmente 'aggregabile' dal virus. Per questo abitudini sessuali come precocità

sessuale e promiscuità rappresentano dei fattori di rischio. L'HPV si trasmette durante rapporti intimi, anche con il contatto tra pelle e pelle (non è necessaria la penetrazione e il preservativo può non proteggere del tutto, anche se riduce notevolmente il rischio di trasmissione). Il virus non sopravvive al di fuori delle cellule; questo spiega perché la possibilità di trasmissione non sessuale sia estremamente rara, sia per autoinoculazione, sia attraverso oggetti, strumenti o indumenti intimi. Inoltre, come in ogni infezione virale, la risposta del sistema immunitario dell'ospite gioca un ruolo molto importante e per questo situazioni di immunodepressione (per esempio, malattie come l'AIDS/HIV, terapie cortisoniche croniche per patologie autoimmuni, terapie per trapianti d'organo) costituiscono categorie a maggior rischio. Infine l'abitudine al fumo e l'uso protratto e continuativo di estroprogestinici possono rallentare l'eliminazione virale, favorendone la persistenza nel tempo. Sebbene la persistenza virale sembra la causa prevalente di infezione da HPV nella donna adulta, si ipotizza che nuove infezioni potrebbero verificarsi, ed è impossibile discriminare se una nuova infezione rappresenti una nuova acquisizione o una riattivazione di un'infezione latente.

Infine, alla modalità di trasmissione sessuale, si aggiunge la possibilità, molto più rara, di trasmissione verticale dalla madre al feto nel corso della gravidanza e/o in fase perinatale. Quest'ultima si associa allo sviluppo di neoformazioni benigne recidivanti, principalmente a carico della laringe e delle corde vocali, note come papillomatosi respiratoria giovanile.

#### Che incidenza hanno in Italia i tumori e le lesioni precancerose causate da Papillomavirus nelle donne?

Il tumore della cervice è il quarto tumore più frequente nelle donne nel mondo e il secondo più comune nelle giovani donne (15-44 anni). In Europa ogni anno si riportano circa 33.000 nuovi casi di tumore della cervice uterina e 15.000 morti.

In Italia l'incidenza del cervico-carcinoma è in calo grazie ai programmi di screening, pur con differenze territoriali, con un tasso di incidenza di circa 10/100.000 e un tasso di mortalità di 4/100.000. Si stima che ogni anno le donne colpite da questo tumore siano circa 3000 e ne muoiano circa 1100. In Italia si stima che, nel corso della propria vita, 1 donna su 162 andrà incontro ad un tumore della cervice e 1 donna su 129 morirà per questa causa. Le neoplasie intraepiteliali della cervice uterina (CIN), in particolare quelle di grado moderato o grave (rispettivamente CIN2 e CIN3/carcinoma in situ), rappresentano i precursori del tumore della cervice uterina, insieme agli adenocarcinomi in situ (AIS), che tuttavia sono notevolmente meno frequenti. In Italia si stima un numero annuo di circa 21.000 CIN1 e di circa 7000 CIN2+ (di cui 3218 CIN2, 3518 CIN3 e 245 AIS).

## CLASSIFICA DEI 7 TIPI PIÙ FREQUENTI DI HPV RESPONSABILI DI DIVERSI TUMORI HPV CORRELATI

Classifica	Cervice	Vulva	Vagina	Pene	Ano	Orofaringe
1	HPV16	HPV16	HPV16	HPV16	HPV16	HPV16
2	HPV18	HPV18	HPV40	HPV18	HPV18	HPV33
3	HPV33	HPV33	HPV6/11	HPV6/11	HPV33	HPV35
4	HPV45	HPV6/11	HPV31	HPV22	HPV31	HPV18
5	HPV31	HPV45	HPV33	HPV74	HPV6/11	HPV26
6	HPV58	HPV52	HPV18	HPV31	HPV45	HPV45
7	HPV52	HPV51	HPV58	HPV45		HPV52

L'HPV può essere responsabile non solo del tumore della cervice uterina, ma anche dei tumori del basso tratto genitale, vulva, vagina, ano, pene, e tumori del distretto testa-collo. In Italia sono stati stimati circa 1078 cancri della vulva, 237 cancri della vagina, 457 cancri anali nei maschi e 673 casi di cancro anale/anno nelle donne. A questi dati si aggiungono circa 120.000 nuovi casi ogni anno di lesioni genitali benigne (condilomi), dovuti agli HPV a basso rischio, in entrambi i sessi.

Il tumore della vulva è responsabile di circa il 2% dei tumori genitali femminili (con stime di incidenza che vanno da 0,5 a 1,5 su 100.000 donne). Le lesioni precancerose a carico della vulva (VIN) sono in aumento, soprattutto nelle donne intorno ai 40 anni.

Le lesioni precancerose a carico della mucosa vaginale (VaIN) sono rare, così come il tumore della vagina, che è responsabile dell'1-2% dei tumori maligni del tratto genitale femminile.

Il tumore dell'ano ha un'incidenza nel mondo di 0,1-3,0 su 100.000 abitanti all'anno, colpisce più frequentemente le donne rispetto agli uomini ed è fortemente associato all'infezione da HPV. In Italia il numero di casi incidenti è pari a circa 1100 casi all'anno, 450 negli uomini e 650 nelle donne. Le neoplasie intraepiteliali anali (AIN) sono rare: l'esatta prevalenza nella popolazione generale non è stimata precisamente, ma si ritiene sia inferiore all'1%. Maggiori dati si hanno riguardo alla popolazione HIV positiva, con una prevalenza di AIN molto più alta, riportata tra il 26% e l'89%.

Diverse evidenze suggeriscono che l'infezione da HPV possa rendersi responsabile, insieme ad altri fattori, dell'insorgenza di alcuni tumori del distretto testa-collo, in particolar modo quelle che originano dall'orofaringe e coinvolgono le tonsille o la base della lingua. Guardando ai dati nazionali, al 2015 sono stati stimati 12.984 nuovi casi di tumore testa-collo, principalmente a carico del genere maschile. Stando alle stime dell'AIRTUM si può asserire che 1 uomo su 40 e 1 donna su 187 possa sviluppare un tumore del distretto testa-collo nel corso della vita (e 1 uomo ogni 78 e 1 donna ogni 450 possano morire per tale patologia).

### Quali sono per la donna le conseguenze dei tumori causati dal Papillomavirus?

Le conseguenze della chirurgia radicale nel tumore della cervice

sono perdita della fertilità in seguito ad isterectomia, linfedema degli arti inferiori e linfocisti dopo linfadenectomie, menopausa chirurgica precoce in caso di annessiectomie (asportazione delle ovaie) nei tumori in fase avanzata. Ma le complicanze a lungo termine della chirurgia radicale, che impattano sulla qualità di vita soprattutto delle giovani pazienti, sono anche: disfunzioni urinarie (16-80%), disfunzioni sessuali, ad esempio dispareunia (8-54%) e disfunzioni ano-rettali (0-3,4%), spesso peggiorate dai trattamenti radioterapici frequentemente associati nel trattamento del tumore della cervice.

Purtroppo, la recidiva di malattia ha un forte impatto sulla qualità di vita di queste pazienti per: dolore pelvico per infiltrazione dei plessi nervosi; insufficienza renale con necessità di nefrostomie o a volte di dialisi; fistole retto-vaginali e vescico-vaginali con necessità di stomie; metrorragia severa con necessità di trasfusioni fino alla radioterapia emostatica; terapia di palliazione nella fase terminale.

I carcinomi vulvare e vaginale, fortunatamente molto più rari ma spesso devastanti nelle loro manifestazioni cliniche, frequentemente richiedono interventi demolitivi con tecniche di chirurgia plastica ricostruttiva.

La ricerca di fattori prognostici favorevoli in grado di identificare pazienti da poter sottoporre a terapie conservative, per esempio ampie conizzazioni per mantenere la capacità procreativa (*fertility sparing*), o radicali meno demolitive (*nerve sparing*), nel tentativo di limitare il danno sulle strutture nervose della pelvi, diventa sempre più pressante, anche considerando l'aumento della frequenza di donne con neoplasia cervicale iniziale che non hanno ancora completato il loro percorso riproduttivo. Quindi in quest'ottica e con questa nuova sensibilità clinica, tutti questi fattori devono essere considerati nelle scelte e nella modulazione dei trattamenti, pur garantendone la massima efficacia, per ridurre il loro impatto sulla qualità di vita soprattutto nelle giovani pazienti.

Infine, contrariamente al cancro del collo dell'utero, per gli altri cancri HPV-correlati (vulva, vagina, ano, testa-collo) non esistono, ad oggi, programmi di screening organizzato per la diagnosi precoce. I tumori in sede extracervicale sono, per questo, spesso diagnosticati in una fase avanzata ed associati a un'elevata mortalità e mortalità, con tassi di sopravvivenza a 5 anni bassi, rispetto a quelli del tumore della cervice. ■ ML

## Papillomavirus: fertilità a rischio anche nei maschi

A colloquio con **Andrea Lenzi**

Presidente SIE, Società Italiana di Endocrinologia

**Quali sono e che incidenza hanno in Italia i tumori e le altre patologie provocate dal Papillomavirus nella popolazione maschile?**

Non è assolutamente vero che l'infezione da Papillomavirus (HPV) colpisca esclusivamente le donne. Come gli altri virus a trasmissione sessuale, l'HPV colpisce in uguale percentuale gli uomini e le donne. Nella maggior parte dei casi l'infezione è transitoria e asintomatica. Tuttavia, se l'infezione persiste, può manifestarsi con una varietà di lesioni della pelle e delle mucose a seconda del tipo di HPV contratto. Alcuni tipi di HPV sono definiti ad 'alto rischio oncogeno' perché associati all'insorgenza di tumori. In Italia si rileva una prevalenza dell'8% di HPV associati al cancro nella popolazione generale. Circa il 70% dei soggetti di sesso maschile contrae un'infezione da uno o più ceppi di HPV durante l'arco della vita. In Italia è stata anche dimostrata una maggiore prevalenza di condilomatosi nel sesso maschile, soprattutto tra i giovani di età inferiore ai 25 anni, con un preoccupante trend in aumento negli ultimi anni.

**Quali sono le conseguenze per l'uomo dei tumori causati dal Papillomavirus e quali quelle sulla fertilità e sulle prospettive di genitorialità di questi pazienti?**

Le neoplasie HPV-correlate nell'uomo riguardano principalmente l'apparato genitale e il distretto orofaringeo. L'80-95% delle neoplasie anali, almeno il 50% delle neoplasie del pene e il 45-90% delle neoplasie della testa e del collo sono correlate ad HPV. I tumori dell'orofaringe sono 4 volte più frequenti nel maschio rispetto alle femmine e sono principalmente causati, in almeno il 60% dei casi, da HPV16. Gli studi più recenti hanno evidenziato come il Papillomavirus sia potenzialmente in grado di ridurre la fertilità, riducendo la motilità degli spermatozoi, e di interferire anche con lo sviluppo dell'embrione, aumentando il rischio di aborti. È stato inoltre osservato come l'infezione maschile da HPV sia un fattore di rischio per l'insuccesso della fecondazione assistita. ■ ML



## Screening e vaccinazione per prevenire le conseguenze dell'HPV

A colloquio con **Carmine Pinto**

Presidente Nazionale AIOM, Associazione Italiana di Oncologia Medica

**Qual è l'impatto di una diagnosi di positività al Papillomavirus sulla vita delle pazienti e dei pazienti?**

L'impatto è sicuramente molto rilevante, come tutte le diagnosi che riguardano infezioni a trasmissione sessuale e tumori. Nel caso del Papillomavirus, sappiamo che le infezioni correlate al virus possono determinare l'insorgenza di lesioni precancerose che, se non curate adeguatamente, possono portare allo sviluppo di un vero e proprio carcinoma. Purtroppo l'impatto è aggravato dal fatto che le lesioni indotte dal virus a carico delle varie sedi, quali cervice uterina, vulva, vagina, pene e ano, anche una volta sottoposte ai diversi tipi di trattamenti ablativi locali, possono recidivare.

Il rischio di recidiva richiede continuità nei controlli e anche, non raramente, successivi ritrattamenti locali, in quanto l'infezione da HPV non viene eliminata, e tutto questo incide pesantemente anche sulla qualità di vita del paziente.

**Che percorso terapeutico devono seguire le pazienti e i pazienti con lesioni precancerose e tumori anogenitali?**

Il primo step che il paziente deve raggiungere consiste nell'ottenere una diagnosi citologica e/o istologica. Il secondo step riguarda la scelta del trattamento che comporta l'eliminazione con diverse tecniche (escissione, ablazione) delle lesioni, cui seguono i controlli periodici. Nel caso si manifestino recidive, queste vengono di nuovo trattate localmente. Le lesioni precancerose non curate possono continuare ad evolvere fino a portare allo sviluppo di un carcinoma invasivo e potenzialmente metastatico. Nel carcinoma localizzato è necessario ricorrere nei giusti tempi alle cure richieste che, a seconda della sede interessata e dell'estensione locoregionale (stadio) della malattia, sono rappresentate dalla chirurgia (che può essere estesa), dalla chemioterapia e dalla radioterapia. Nella malattia metastatica, non più suscettibile di guarigione, il trattamento indicato è la chemioterapia.

**Qual è la sopravvivenza per questi pazienti?**

È diversa a seconda della natura e dell'estensione della patologia. Se siamo in presenza di lesioni precancerose o di carcinomi in



## Il ruolo dei medici di medicina generale nella promozione della vaccinazione contro il Papillomavirus

A colloquio con **Silvestro Scotti**

Segretario Generale Nazionale FIMMG,  
Federazione Italiana Medici di Medicina Generale

### **Quanta consapevolezza c'è davvero sui rischi dell'infezione da Papillomavirus umano?**

Direi non abbastanza. Quella del Papillomavirus e dei vaccini è un'area sulla quale dovremmo intervenire in modo più incisivo. Purtroppo prevalgono ancora i fantasmi, le paure contro le vaccinazioni, le informazioni errate, mentre vengono taciuti i tanti risultati positivi, i vantaggi e i benefici che, nel caso della vaccinazione contro il Papillomavirus, abbiamo già cominciato a registrare con il precedente vaccino, il quadrivalente: la sua protezione contro i sierotipi 6, 11, 16 e 18, e l'efficacia preventiva del 70% dei cancri HPV correlati. Con il nuovo vaccino 9-valente, che contiene altri cinque sierotipi, si arriverà a raggiungere un'efficacia del 90%. C'è ancora poca consapevolezza sul rischio potenziale del Papillomavirus, nonostante sia molto conosciuto tra le donne; in generale sanno cos'è, che può essere causa di un cancro, ma non sempre è ben chiara l'importanza di proteggersi con un vaccino. Le donne vanno educate sin dalla pre-adolescenza e i messaggi chiave vanno continuamente reiterati. Tra i maschi, invece, predomina una forte carenza informativa e quindi va costruito un percorso di consapevolezza sulla necessità di proteggersi attraverso il vaccino dal rischio di sviluppare lesioni precancerose e neoplasie e di proteggere in futuro le loro compagne.

### **Quale ruolo può svolgere il medico di medicina generale per sensibilizzare i genitori sull'importanza di vaccinare ragazzi e ragazze contro il Papillomavirus?**

Il medico di medicina generale ha una posizione di primo piano in quanto ha un rapporto fiduciario, consolidato con il paziente e con l'intero nucleo familiare; a questo si aggiunge la costanza dei rapporti tra il medico di famiglia e i propri assistiti, la conoscenza approfondita da parte del medico della storia della famiglia, delle sue esigenze e delle problematiche sanitarie. Il rapporto con i genitori permette al medico di famiglia di effettuare un counselling continuo, che è una buona base su cui costruire fiducia e consapevolezza verso le vaccinazioni e l'opportunità di vaccinare i figli. I genitori chiedono spiegazioni, pareri, consigli anche quando i figli non sono ancora nostri pazienti. Bisogna che il medico di famiglia chiarisca loro dubbi e incertezze sull'opportunità di vaccinare. Ma

situ (non invasivi), questi possono essere asportati e si ottiene la guarigione del paziente anche se c'è un rischio di recidiva. Diversa la sopravvivenza nel caso si tratti di un carcinoma invasivo. Quando la malattia è localizzata diventa possibile, in rapporto alla maggiore o minore estensione locoregionale, la guarigione, anche se bisogna intervenire con trattamenti più importanti (chirurgia, chemioterapia, radioterapia). Se la malattia è avanzata con metastasi a distanza, purtroppo il paziente non è più guaribile, e la cura è rappresentata dalla chemioterapia. In questi casi i progressi della chemioterapia, anche con l'introduzione di farmaci biologici, hanno migliorato significativamente la sopravvivenza dei pazienti.

Il messaggio che deve arrivare forte e chiaro è che l'infezione da HPV può permanere nel tempo, le lesioni locali prodotte possono essere eliminate, ma esiste un rischio di recidiva che richiede controlli periodici e talora ritrattamenti, e quindi spesso si instaura una situazione di forte stress che pesa sulla quotidianità. Le lesioni, se non trattate, possono evolvere in cancro, e i casi che sfuggono al controllo locoregionale metastatizzano.

Ancora oggi, purtroppo, vediamo donne giovani che non si sottopongono ai programmi di screening per i tumori della cervice uterina, e che sviluppano un tumore metastatizzato. Tutto questo potrà essere eliminato con la prevenzione e con il programma di vaccinazione. Tra l'altro per i tumori maschili e alcuni tumori femminili associati ad HPV non esistono metodiche di screening, per cui questi tumori HPV correlati vengono diagnosticati in uno stadio di malattia più avanzato e si associano ad elevata mortalità. ■ ML



i genitori non rappresentano l'unico interlocutore. Non dobbiamo infatti dimenticare che, in termini di prevenzione diretta, si può e si deve svolgere azione educativa rivolta direttamente alle ragazze e anche ai maschi, laddove l'età e la maturità lo consentano.

***Cosa intende fare la FIMMG per promuovere l'adesione alle vaccinazioni, e a questa in particolare?***

Siamo in una fase molto importante e delicata. Abbiamo finalmente lo strumento principale, il nuovo Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale. Adesso dobbiamo tradurre le parole in fatti, portare nella pratica quotidiana l'innovazione e gli obiettivi descritti nel documento. E il medico di medicina generale può giocare un ruolo davvero importante. In tal senso, i medici di famiglia e la FIMMG sono disponibili, attuando percorsi formativi e partecipando ai tavoli di concertazione a tutti i livelli istituzionali, a contribuire alla riuscita delle campagne vaccinali.

Riguardo a questa vaccinazione nello specifico, sarà importante lavorare in sinergia con i pediatri, garantire un adeguato passaggio di informazioni anche sullo stato vaccinale dei bambini o dei ragazzi nel delicato momento della staffetta assistenziale che si deve realizzare quando l'assistito lascia il pediatra per passare al medico di famiglia. Questo sarà essenziale per garantire la continuità vaccinale e il rispetto del programma vaccinale appropriato per il giovane e la giovane paziente. ■ ML



## Vaccinazione anti-HPV: come vincere l'esitazione dei genitori

A colloquio con **Alberto Villani**  
Presidente SIP, Società Italiana di Pediatria

***Sappiamo che contro le vaccinazioni esistono a volte pregiudizi e diffidenze: da cosa dipendono?***

La non conoscenza genera paura e diffidenza allo stesso modo dei messaggi contraddittori che talvolta circolano anche a causa di una certa disattenzione da parte di media, Istituzioni e degli stessi medici. Fortunatamente negli ultimi 2-3 anni la situazione è andata migliorando perché vi è stata una presa di coscienza del problema e dell'urgenza di contrastare l'allarmismo e i titoloni strillati per fare notizia. Laddove si crea un'alleanza costruttiva e positiva tra Istituzioni, media e scienza, i messaggi positivi si diffondono e arrivano alle famiglie.

***Quali preoccupazioni potrebbero ostacolare la vaccinazione con il vaccino 9-valente?***

La copertura vaccinale contro il Papillomavirus è, come per tutte le altre vaccinazioni, a macchia di leopardo e decisamente carente, drammaticamente deficitaria nei maschi. Sicuramente molte responsabilità sono da attribuire anche a noi medici. Nel caso specifico del vaccino contro il Papillomavirus, igienisti e pediatri hanno una certa cultura, altri professionisti no. Ma il vero ostacolo che si frappone alla diffusione di un vaccino così importante, che ha tra l'altro un ampio spettro di copertura dei ceppi virali di Papillomavirus, è l'ignoranza, intesa come non sapere, non conoscere. Bisognerà lavorare molto sulla formazione dei medici e sulla diffusione della cultura vaccinale tra la popolazione. Il vaccino 9-valente contro il Papillomavirus è uno strumento troppo importante, che rappresenta un enorme passo in avanti rispetto ai vaccini che sino ad oggi sono stati disponibili. Dobbiamo fare in modo di non sprecare questa opportunità per la salute dei nostri ragazzi.

***Come si potrà vincere l'esitazione delle famiglie nei confronti del nuovo vaccino?***

Per vincere le resistenze dei genitori, a mio parere, c'è solo un modo: offrire loro informazioni corrette, chiare, trasparenti. Parlare alle famiglie e ai ragazzi, informarli sui rischi legati alle infezioni da Papillomavirus, su quanto sia fondamentale vaccinare anche i maschi, far capire l'importanza della prevenzione. È un lavoro, questo, che deve essere portato avanti sinergicamente dagli igienisti, dai pediatri, dai medici di famiglia e anche dai ginecologi, verso le ragazze e le giovani donne che sono anche madri, e che rappresentano un punto di riferimento importante. ■ ML