

Secondo uno studio condotto in USA (66), il vaccino 9-valente risulta essere *cost-saving* rispetto al bivalente e al quadrivalente, nonostante il maggiore costo per dose; in virtù della maggiore copertura: il vaccino 9-valente copre infatti il 40 % di più di ragazze adolescenti e più del 60% dei maschi. In virtù dell'“*herd effect*”, l'espansione della copertura risulterebbe mol-

to più efficace nella riduzione dell'incidenza delle neoplasie HPV-correlate e dei relativi costi sanitari. A causa dei fenomeni migratori, sarebbe auspicabile un coordinamento delle politiche di copertura con il vaccino 9-valente. La tabella 6 illustra il differente ipotetico scenario dell'incidenza e della mortalità di carcinoma della cervice nel 2050, in caso di *switch* al 9-valente (Tab. 6) (66).

Secondo uno studio condotto in Austria, gli autori affermano che il vaccino 9-valente sarebbe in grado di prevenire l'incidenza di CIN 2/3 di ulteriori 14.893 casi e di 2.544 casi di carcinoma cervicale nel giro di 100 anni (Fig. 30) (64).

#### Aspetti informativo-comunicativi

La sfida comunicazionale riguarda la gestione di situazioni individuali caratterizzate da un precedente ciclo con il 4-valente o il bivalente, che deve essere completato con il 9-valente. I dati disponibili supportano l'evidenza che la somministrazione di HPV-9 in donne precedentemente vaccinate con HPV-4 ha dimostrato elevata sicurezza ed immunogenicità (30) ed è ammessa dall'ACIP (67).

#### ASPETTI DI COUNSELLING

Il *counselling* si riferisce alla comunicazione di informazioni in modo che la donna possa essere in grado di scegliere e condividere i percorsi di prevenzione e cura proposti dal medico, o messi a disposizione del SSN.

È una vera e propria azione medica, che si può riassumere in tre punti fondamentali (13):

- 1) conoscenza scientifica adeguata
- 2) capacità di comunicazione
- 3) capacità di relazione empatica.

Motivare le donne ad aderire ai programmi di prevenzione è un compito difficile in quanto implica aiutare la donna a maturare una consapevolezza del rischio senza sviluppare ansia di malattia.

#### PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA CON VACCINAZIONE E SCREENING CERVICALE

La prevenzione consiste in un insieme di interventi volti a favorire e mantenere lo stato di salute a livello del singolo individuo e della collettività.

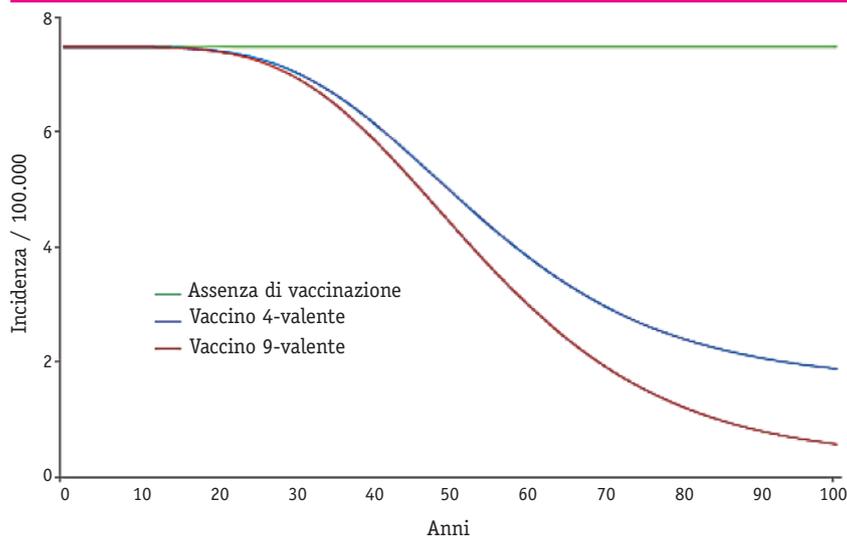
È sempre bene fare chiarezza sul significato di questi termini, in quanto spesso esiste molta confusione e questo può comportare aspettati-

**TABELLA 6. Riduzione dell'incidenza e della mortalità del carcinoma della cervice nel 2050, con e senza vaccinazione con il 9-valente**

Scenario	Outcome nel 2050 (IC 95%) con il vaccino		Outcome nel 2050 (IC 95%) senza vaccino	
	Incidenza	Mortalità	Incidenza(%)	Mortalità(%)
No vaccino	15,947 (12,246-20,808)	4,912 (3,765-6,420)	NA	NA
HPV2/HPV4, copertura attuale	5,795 (4,883-6,948)	2,779 (2,332-3,358)	63 (50-73)	43 (22-58)
HPV9, copertura attuale	4,209 (3,491-5,177)	2,499 (2,072-3,012)	73 (62-81)	49 (30-62)
Massimo ottenibile* con HPV 2/4	3,353 (2,860-4,020)	2,067 (1,826-2,390)	79 (72-85)	58 (44-68)
Massimo ottenibile* con HPV 9	1,927 (1,581-2,449)	1,727 (1,494-2,014)	88 (83-91)	65 (53-74)

(\*) massimo ottenibile: corrisponde ad un copertura del 100% degli adolescenti  
Mod. da: Durham DP, et al. PNAS. 2016 (66)

**FIGURA 30. Stima dell'incidenza di cancro cervicale fra 100 anni: confronto tra HPV-4, HPV-9 e assenza di vaccinazione**



Mod da: Boiron L, et al. BMC Inf Dis. 2016 (64)

ve non congrue con la pratica preventiva. Molte persone confondono la diagnosi precoce e lo *screening* con la prevenzione primaria, spesso illudendosi di scongiurare la comparsa di una patologia temuta, come il cancro, mediante un esame.

È bene quindi chiarire che:

- La **prevenzione primaria** mira ad evitare che la malattia insorga (ovvero a ridurre l'incidenza) ad esempio incrementando le difese dell'organismo, eliminando i fattori causali delle malattie, selezionando e trattando le condizioni di rischio, per esempio con il ricorso alla vaccinazione o con suggerimenti sullo stile di vita.
- La **prevenzione secondaria** riguarda individui clinicamente sani che presentano un danno biologico già in atto, con lo scopo di guarire la lesione prima che evolva in patologia conclamata (questo vale soprattutto per i tumori).
- La **diagnosi precoce** riguarda soggetti in fase di malattia molto iniziale, al fine di poter intervenire con cure adeguate in modo da aumentare l'aspettativa di vita/diminuire la mortalità, pur non essendovi garanzie di guarigione. Infatti, per tutta la vita il soggetto dovrà sottoporsi a controlli mirati per intervenire precocemente su eventuali ricadute.
- Prevenzione secondaria e diagnosi precoce si ottengono con i programmi di *screening*.
- La **prevenzione terziaria**, infine, si identifica con la prevenzione delle recidive, con la finalità del miglior reinserimento del malato nel contesto familiare e sociale (68).

La figura 31 mostra le fasi della prevenzione nel carcinoma cervicale, per fasce di età.

#### PREVENZIONE PRIMARIA:

##### AGIRE SUI FATTORI DI RISCHIO

Nel caso delle patologie HPV-correlate, i fattori di rischio noti sono (69-71):

- HPV
- Familiarità
- Precocità nell'inizio dell'attività sessuale (<15 anni)
- Promiscuità (numero di partners)
- Parità
- Obesità
- Fumo
- Stati di immunodepressione.

Non tutti questi fattori di rischio si possono cor-

reggere mediante prevenzione primaria, ma la buona notizia è che il **fattore di rischio più importante, il contagio e l'infezione da HPV, si può prevenire con il vaccino.**

Lo *screening* cervicale (Pap Test e HPV-Test) è diverso dagli altri *screening* oncologici in quanto consente la **diagnosi di lesioni pre-cancerose, cosa ben diversa da un carcinoma in fase iniziale** (come ad esempio quello del seno o del colon) e che pertanto è classificabile come diagnostica precoce. L'asportazione della lesione lascia indenne l'immagine corporea (assenza di cicatrici visibili) e il potenziale di fertilità, senza necessità di terapie oncologiche con i noti effetti temuti (perdita dei capelli, vomito, spossatezza, danni alla fertilità) e soprattutto senza vivere con l'ansia di una possibile recidiva ad ogni controllo.

I programmi di prevenzione dovrebbero essere personalizzati, in base alla storia clinica e familiare e allo stile di vita della singola persona. Deve essere inoltre specificato che **nessuno strumento di prevenzione è infallibile**, per questo è necessario sottoporsi allo *screening* anche se si è fatto il vaccino.

#### LO SCREENING CERVICALE NELL'ERA DEL VACCINO

In alcuni Paesi Occidentali, tra cui anche l'Italia, è prevista una riorganizzazione dello *screening* cervicale alla luce delle potenzialità offerte dall'HPV-DNA test (Fig. 32, alla pagina successiva) (72).

FIGURA 31. Prevenzione del carcinoma cervicale



##### PREVENZIONE PRIMARIA

Ragazze 9-13 anni

Vaccinazione HPV

Ragazzi e ragazze, come

consigliato

- Informazioni e avvertenze sul consumo di tabacco\*
- Educazione sessuale adeguata all'età e alla cultura di appartenenza
- Promozione del condom
- Circoncisione maschile

\*Il fumo rappresenta un fattore di rischio di carcinoma cervicale

##### PREVENZIONE SECONDARIA

DONNE >30 ANNI DI ETÀ

Screening e trattamento ove

necessario

- «*screen and treat*» secondo uno schema low cost (es crioterapia)
- HPV test per identificare i tipi HPV ad alto rischio: 16, 18, 31, 33, 45, 58

##### PREVENZIONE TERZIARIA

Tutte le donne, a seconda delle

necessità

Trattamento del carcinoma

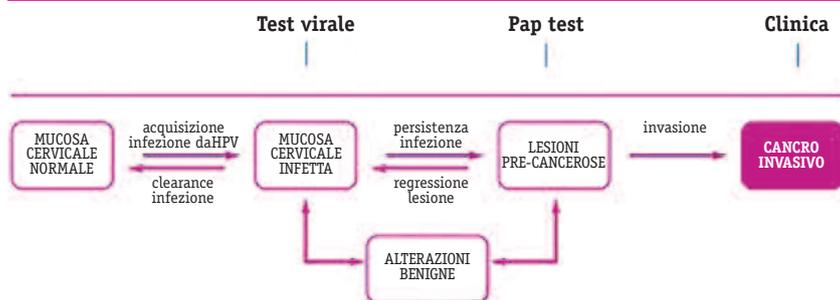
invasivo a tutte le età

- Chirurgia ablativa
- Radioterapia
- Chemioterapia

Cure palliative

Mod. da: WHO 2015 (68)

FIGURA 32. Ruolo del test virale e del Pap-test nella prevenzione del cancro HPV-correlato



Elaborato da: Ronco G, et al. *Epidemiologia e Prevenzione*. 2012 (72)

Il cambiamento atteso è incentrato sulla formulazione di un nuovo algoritmo di screening, caratterizzato dal passaggio dal sistema basato sulla citologia come test primario, ad uno HPV-DNA-based. In caso di negatività del test HPV, le donne saranno richiamate a intervalli più lunghi (5 anni, rispetto agli attuali 3 anni dello screening citologico); in caso di positività si adotterà la citologia come test di triage per i successivi, eventuali approfondimenti (72). In Italia, il programma di screening viene proposto attualmente ogni tre anni, dai 25 ai 64 anni di età, tramite l'esecuzione di un Pap-test, seguito, in caso di positività, dall'HPV test come triage. Con il coordinamento del **Gruppo Italiano Screening Cervico-carcinoma (GISCI)** e dell'**Osservatorio Nazionale Screening (ONS)** il Ministero della Salute ha adottato il modello di screening basato sul test primario HPV-DNA (così come già in essere in alcune Regioni, come la Toscana), il cui avvio sul territorio nazionale è previsto entro il 2018 (72-74).

#### COME SPIEGARE I VANTAGGI DELLA PREVENZIONE VACCINALE: COSA DIRE AI GENITORI DEI RAGAZZI E DELLE RAGAZZE

È molto difficile oggi fare *counselling* ai genitori sui vaccini in generale e su quello anti-HPV in particolare. Occorre tenere ben presente che spesso gli utenti sono prevenuti, a causa di una messe di informazioni scorrette - quando non addirittura "terroristiche" - facilmente reperibili in rete:

"...Genitori, riflettete prima di vaccinare le vostre figlie....La realtà è molto diversa...ma nessuno la fa conoscere, perché le ASL...si limitano a presentare

solo una parte della medaglia dimenticando totalmente le incognite, i dubbi e le reazioni avverse di questo vaccino che lasciano la Comunità Scientifica sempre più perplessa e con più interrogativi che certezze...Ci sono fortissime pressioni commerciali e politiche...".

In questo scenario i diversi professionisti della salute coinvolti rivestono un ruolo fondamentale nel *counselling*. La collaborazione fra diverse specialità mediche è fondamentale in ambito di comunicazione con i pazienti.

Messaggi incongrui, disomogenei, variabili nei numeri e nei principi rischiano di essere addirittura controproducenti nello sforzo finalizzato al sostegno e alla diffusione della prevenzione primaria. I diversi sanitari coinvolti (medico di medicina generale, pediatra, ginecologo, medico di sanità pubblica) hanno diverse opzioni ed opportunità informative, e tutte devono essere sfruttate al meglio.

È auspicabile conquistare la fiducia dei genitori prima di "trasferire informazioni". Può essere utile avere a portata di mano materiale informativo, idealmente schematico e ben illustrato, oltre naturalmente ad articoli scientifici da mostrare e condividere nel momento in cui si approfondisce il discorso e ci si appresta a fornire informazioni scientifiche da contrapporre alle loro credenze (67).

Particolare attenzione va riservata al *counselling* delle famiglie che tenderanno probabilmente a rinviare la risposta all'invito ricevuto dalle loro figlie (riferito a vaccinazione con bivalente o 4-valente), essendo a conoscenza dell'alternativa disponibile a breve. È fondamentale ricordare che ogni atto di sanità pubblica va implementato nel momento in cui questo è presente "de-facto", e che è **generalmente inappropriato il rinvio decisionale perché "domani potrebbe essere meglio"**.

#### IL COUNSELLING PER LA DONNA ADULTA

Il vaccino anti-HPV esplica la sua maggiore efficacia se somministrato prima dell'inizio dell'attività sessuale, tuttavia manifesta la sua efficacia protettiva fino a 45 anni di età.

È importante che le donne comprendano l'importanza di sottoporsi allo screening fino a 65 anni, anche se sessualmente inattive con l'età matura (es. vedove, divorziate), avendo il virus una latenza di molti anni.

È importante spiegare alla donna adulta ses-

FALSE CREDENZE NEGLI UTENTI 	 L'INFORMAZIONE BASATA SULLE EVIDENZE
Il vaccino anti-HPV è pericoloso	 La sicurezza del vaccino HPV è stata valutata dal 2002 ed è risultata simile a quella degli altri vaccini
Il vaccino provoca infertilità	 Il vaccino non provoca infertilità né sterilità
Mia figlia non ha bisogno del vaccino perché è ancora troppo piccola e non pensa all'attività sessuale	 Il vaccino è più efficace se somministrato prima dell'inizio dell'attività sessuale
Il vaccino spinge all'attività sessuale più precocemente	 Non è dimostrato che il vaccino abbia impatto sull'inizio dell'attività sessuale
È un problema che riguarda chi ha figlie femmine...	 I dati di letteratura riportano un incremento di incidenza delle patologie HPV-correlate anche nei maschi e comunque i maschi sono un importante serbatoio del virus; l'efficacia del vaccino ne risentirebbe se somministrato solo alle femmine

sualmente attiva, che esiste sempre il rischio di contagio da parte di ceppi di HPV oncogeni non ancora acquisiti, così come risulta inefficace il potere protettivo dell'infezione naturale. È bene inoltre informare che il condon non protegge completamente dall'infezione HPV perché il virus si può contrarre anche da parti corporee che rimangono comunque non protette, come le labbra, lo scroto, il perineo.

È altrettanto importante fare in modo che la donna non percepisca il carcinoma della cervice come una MST, altrimenti potrebbe sentirsi stigmatizzata e sviluppare un atteggiamento di rifiuto verso la prevenzione e lo screening. È bene quindi precisare che: *“l'HPV è una infezione comune, il carcinoma un'evoluzione rara.”*

#### **Il counselling per la donna già trattata per lesioni HPV-correlate**

La donna trattata per una lesione cervicale HPV-correlata necessita frequentemente di rassicurazioni in merito al suo futuro in termini di salute generale, sessuale e riproduttiva.

Spesso non solo la paziente ma anche il contesto familiare e relazionale esercita una “pressione emozionale” sul medico, che si trova – talvolta non adeguatamente preparato – a dover gestire una serie anche contrastante di aspetti,

con il rischio di rifugiarsi nella trappola della medicina difensiva e del frequentissimo “eccesso di prestazioni” solo apparentemente rassicuranti.

È importante non dare per scontati alcuni passaggi del processo comunicativo, quale il significato degli esiti degli esami, la storia clinica della malattia, le alternative di trattamento e il concetto di rischio di recidiva e di *follow up* post-trattamento.

Spiegare sempre il significato dei termini tecnici alla consegna del referto, per evitare l'insorgenza di eccessive ansie e preoccupazioni, che possono influenzare negativamente l'aderenza al *follow up*.

Questo è particolarmente importante in ambito cervicale, dove la terminologia stessa delle lesioni intraepiteliali (e della cervice normale!) è estremamente complessa e sintatticamente assai poco rassicurante.

Spiegare alla donna ed ai familiari che è stato eseguito un intervento rimuovente una lesione benigna, finalizzato all'eliminazione di un fattore di rischio e non di una malattia neoplastica conclamata. Si tratta pertanto di un processo preventivo prima ancora che terapeutico: l'obiettivo è quello di mantenere sana una donna sana, e non curare una donna malata.

Al momento dell'invio allo *screening* di base, è utile spiegare che l'iter diagnostico-terapeutico è stato efficace ed ha permesso di riportare la donna nella stessa condizione che aveva prima di sviluppare la lesione, cioè con un rischio minimo (ma non assente) di sviluppare una neoplasia invasiva; sottolineare quindi l'importanza di una "vigile sorveglianza" nel rispetto delle procedure proposte.

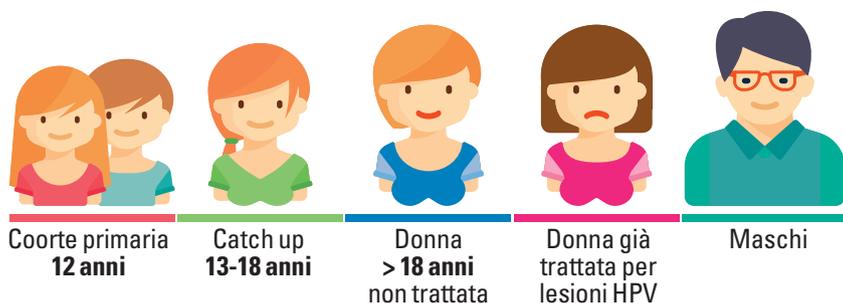
Devono essere altresì esplicitate e dissipate le ansie della donna e della coppia in tema di reinfezione, così come è utile spiegare il non senso della reciproca "colpevolizzazione tra partner": deve essere chiaro che il virus non è – e non può essere – un *marker* di infedeltà.

Alle donne già trattate per lesioni HPV-correlate, è bene chiarire che non si devono aspettare un effetto terapeutico dal vaccino, bensì una riduzione (non eliminazione) delle recidive.

si precoce. Per gli altri cancri da HPV-correlati il tasso di sopravvivenza a 5 anni è molto basso. La vaccinazione ha aperto nuove prospettive nell'ambito della prevenzione primaria, non solo in termini di salute dei cittadini, ma anche di riduzione della spesa sanitaria, quale quella della cura delle lesioni precancerose. Attualmente, i due vaccini a disposizione (bivalente e quadrivalente), hanno già consentito di raggiungere importanti benefici clinici: riduzione della condilomatosi genitale, della prevalenza dei genotipi vaccinali, delle lesioni intraepiteliali cervicali.

La messa a punto del vaccino 9-valente rappresenta un importante avanzamento nella prevenzione primaria della patologia HPV-correlata. I maggiori vantaggi sono ipotizzati per il cancro della cervice uterina e per quelli vulvo-vaginali, ma in parte anche per il cancro anale, in entrambi i sessi. L'efficacia vaccinale nei confronti della patologia neoplastica cervicale e la diminuzione della prevalenza dell'infezione da HPV, consentiranno di ottimizzare in futuro i nuovi test di *screening* molecolari, realizzando una crescente sinergia tra sistemi di prevenzione primari e secondari. Inoltre, come dichiarato da Bosch e collaboratori, la strategia di vaccinazione universale verso il maggior numero di tipi HPV porterà nel tempo ad una eradicazione quasi totale delle patologie da HPV-correlate.

## SCHEMA DELLA POPOLAZIONE DA VACCINARE



## CONCLUSIONI

La patologia da HPV rappresenta un rilevante problema socio-sanitario a livello mondiale. Le conseguenze cliniche dell'infezione da HPV in entrambi i sessi (dalla patologia benigna, a quella preneoplastica o francamente invasiva) occupano un ruolo di primissimo piano nella spesa sanitaria, coinvolgendo ingenti risorse economiche e incidendo pesantemente sulla sfera psico-sessuale degli individui affetti. In Italia, ogni anno ad oltre 4800 uomini e donne viene diagnosticato un cancro da HPV-correlato; 13 persone al giorno iniziano un percorso diagnostico-terapeutico drammatico con un tasso di sopravvivenza a 5 anni abbastanza elevato solo per il cancro della cervice uterina, data la possibilità di accedere allo *screening* per la diagno-

