

# Ecco perché è utile il vaccino anti-HPV

**Paolo Bonanni**

*Dipartimento di Scienze della Salute, Sezione di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica, Università di Firenze*

Nel *blog di Gioia Locati* è stata pubblicata un'intervista a Michele Grandolfo (epidemiologo oggi in pensione) che ritiene inutile il vaccino anti-HPV. Purtroppo le gravi inesattezze e le opinioni non supportate da evidenze, riferite nel rispondere ai maliziosi quesiti della giornalista, rischiano di creare un danno informativo anche maggiore, visto che l'intervista è stata ripresa (com'era facile aspettarsi) da altri siti, alcuni dei quali, senza averne i titoli, si vantano anche di essere portali di divulgazione scientifica.

In questo intervento del prof. Paolo Bonanni si confutano, punto per punto, le innumerevoli imprecisioni, gli errori e le genericità. In grassetto è riportata la domanda della giornalista, in corsivo la risposta di Michele Grandolfo e di seguito l'intervento del prof. Bonanni.

## **D. Qual era il suo pensiero? E ci dica se, negli anni, è cambiato**

**R.** *“La vaccinazione contro il papilloma virus non aveva senso nel 2006 e non ha senso oggi per svariati motivi. Primo: l'efficacia dei vaccini in commercio è stata testata solo considerando la riduzione delle displasie gravi e non del tumore del collo dell'utero”.*

I programmi di screening (pap-test), permettono una diagnosi precoce delle lesioni precancerose e un trattamento nella fase iniziale (CIN2/3) prima che esse evolvano verso il cancro invasivo. Quindi questo intervento permette di ridurre l'incidenza del cancro cervicale. Sia in Italia sia in Europa negli ultimi 15 anni si è osservata una riduzione delle diagnosi del cancro. In Paesi nei quali non ci sono programmi di screening, l'incidenza è maggiore. Il cancro del collo dell'utero è causato nel 100% dal virus HPV, la presenza del virus e lo sviluppo di lesioni displasiche di alto grado sono una condizione indispensabile per lo sviluppo del cancro.

In Italia si stimano circa 130.000 nuove diagnosi ogni anno di lesioni precancerose del collo dell'utero (Baio et al. *Economic burden of human papillomavirus-related diseases in Italy. PLOs One 2012;7:e49699*). Grazie

al pap-test vengono diagnosticate e molte volte trattate, il vaccino riduce notevolmente l'insorgenza di queste lesioni, come dimostrato dagli studi clinici.

La vaccinazione anti-HPV rappresenta una strategia di prevenzione complementare rispetto allo screening, e ha peraltro il vantaggio di intervenire in una fase più precoce, non permettendo neppure l'infezione persistente. I vaccini anti-HPV hanno dimostrato un'efficacia clinica vicina al 98% nel ridurre le lesioni precancerose del collo dell'utero causate dai tipi HPV 16 e 18, responsabili del 70% dei cancri da HPV.

Evitando l'infezione e le lesioni precancerose si impedisce lo sviluppo del tumore del collo dell'utero. Per questo, l'EMA, l'FDA e l'OMS riconoscono l'altissimo valore della vaccinazione anti-HPV nell'evitare i tumori correlati a questi tipi.

**R.** *“Le displasie gravi sono le lesioni che possono portare al cancro ma in tempi molto lunghi. Spesso le displasie regrediscono da sole, per questo si preferisce aspettare a rimuoverle. Per sapere se questi vaccini prevengono veramente i tumori bisogna attendere 30 o 40 anni”.*

Le displasie gravi se non trattate sono una condizione

Articolo tratto dal sito vaccinarSi “www.vaccinarsi.org”, pubblicato il 27 luglio 2015

necessaria, parte del processo evolutivo del cancro. In alcuni casi regrediscono da sole ma anche in presenza di programmi di screening come il pap-test per la diagnosi e trattamento precoce, in Italia gli ultimi dati, calcolati sulla base dei registri tumori e pubblicati a marzo 2015, mostrano un'incidenza dei cancri del collo dell'utero pari a 2.918 casi/anno (9,4 nuovi casi per 100.000 abitanti). Delle circa 3.000 donne che sviluppano il cancro cervicale, più di un terzo, pari a 1.016 donne/anno non riesce a guarire e va incontro a decesso (*ICO HPV information centre Human Papillomavirus and related diseases report in Italy - www.hpvcentre.net - marzo 2015*). Il trattamento delle displasie gravi in particolare le lesioni CIN3+ è infatti raccomandato dalle società scientifiche competenti, altrimenti il rischio di sviluppo del cancro è alto. Grazie a questo trattamento tempestivo in Italia, e in altri paesi Europei in cui vengono applicati programmi di screening, si è riusciti a ridurre negli ultimi anni l'incidenza del cancro del collo dell'utero, ma non a eliminarlo del tutto.

L'HPV, oltre a essere l'agente virale responsabile di circa il 100% dei tumori del collo del utero, è anche responsabile di altre patologie che colpiscono l'apparato genitale di donne e uomini. In Italia si stimano circa 585 nuovi casi/anno di cancro della vulva e della vagina, 800 nuovi casi di cancro anale e 129 casi di cancro del pene correlati ad HPV 16 e 18. Inoltre, sempre nel nostro Paese, si stima che si verifichino circa 80.000 nuovi casi/anno di condilomi genitali causati dai tipi HPV 6 e 11 (*Baio et al. Economic burden of human papillomavirus-related diseases in Italy. PLoS One 2012;7:e49699*).

#### **D. Ma allora l'efficacia di cui si parla è solo teorica?**

**R.** "Sì".

L'efficacia dei vaccini anti-HPV non è teorica ed è il risultato di più di 10 anni di studi clinici, ricerca e sviluppo che hanno preceduto la sua immissione in commercio. La sicurezza della vaccinazione è stata valutata nei programmi di sviluppo clinico attraverso studi di fase III che hanno coinvolto decine di migliaia di soggetti di entrambi i sessi. La sicurezza e l'efficacia della vaccinazione sono state monitorate nel tempo attraverso un robusto programma di sviluppo.

La vaccinazione anti-HPV rappresenta un'altra strategia

di prevenzione, con potenzialità anche più elevate dei test di screening in quanto più facilmente applicabile in tutti i contesti e più trasversale rispetto alle classi sociali (spesso le donne di classi sociali disagiate non effettuano il pap-test per nulla, o si sottopongono allo screening con intervalli troppo lunghi). I vaccini anti-HPV hanno dimostrato un'efficacia clinica vicina al 100% nel ridurre le lesioni precancerose del collo dell'utero causate dai tipi HPV 16 e 18, responsabili del 70% dei cancri da HPV. È stata anche dimostrata l'efficacia dei vaccini nel ridurre lesioni pre-cancerose di altri cancri come il cancro anale, della vulva e della vagina. Entrambi i vaccini oggi disponibili sono indicati dalle autorità regolatorie per la prevenzione del cancro del utero, vulva e vagina, uno dei due è indicato anche contro il cancro anale in entrambi i sessi. Dopo 7 anni dall'inizio dei programmi vaccinali, in diversi Paesi si cominciano anche a evidenziare dati di vita reale "Real life" dei vaccini. Questi dati dimostrano l'efficacia diretta che il programma vaccinale ha avuto a livello di popolazione, riducendo l'incidenza delle lesioni HPV correlate (*Mariani et al. Early direct and indirect impact of quadrivalent HPV vaccine on genital warts: a systematic review. Adv Ther Doi 2015;32:10-30*) (*Gardasil® Riassunto delle caratteristiche del prodotto*).

#### **D. E tutta l'informazione, sull'anti-HPV?**

**R.** "È stata sempre ingannevole, le autorità competenti hanno la responsabilità e l'obbligo di intervenire".

A oggi i dati che dimostrano l'efficacia e la sicurezza dei vaccini sono stati ampiamente discussi e riconosciuti. I vaccini anti-HPV e gli esiti dei programmi vaccinali anti-HPV sono una delle aree con un maggior numero di evidenze prodotte negli ultimi anni. Le autorità competenti nella loro responsabilità e obbligo raccomandano la vaccinazione, per esempio l'FDA (*HPV vaccines safety: <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccines/HPV/Index.html>*), l'EMA e l'OMS.

La vaccinazione anti-HPV viene raccomandata dalle autorità competenti in tutto il mondo e sono intervenute in diverse comunicazioni e documenti scientifici per ribadire l'importanza, sicurezza ed efficacia dei programmi vaccinali contro l'HPV (*<http://goo.gl/inAKsh>, <http://goo.gl/RGnm4D>, <http://goo.gl/SSxmkZ>, <http://goo.gl/hVdZAK>*).

## D. Per prima cosa non si sa il vaccino serve allo scopo, e poi?

**R.** *“Purtroppo si è visto che in Australia le giovani vaccinate sono meno propense a fare il pap-test. Cliccate qui. Direi che questo è un effetto perverso gravissimo perché il pap-test è l’unico mezzo efficace per prevenire il tumore del collo dell’utero. È grazie al pap-test che incidenza e mortalità di questo cancro si sono ridotte progressivamente (al momento 2 decessi ogni centomila donne). Consideriamo che chi è vaccinato deve fare comunque il pap-test, ma se questo strumento è già adeguato non si capisce perché i sistemi sanitari scelgano di spendere tanti soldi in vaccini di cui si sa pochissimo. E poi bisogna considerare anche un altro aspetto: la donna vaccinata si sente inconsciamente protetta dalle malattie a trasmissione sessuale e tende a non prendere le adeguate precauzioni per evitarle (ad esempio non usando il preservativo)”.*

Tra gli interventi di prevenzione dobbiamo distinguere tra screening (prevenzione secondaria) e programmi vaccinali (prevenzione primaria). La coesistenza di questi due interventi di prevenzione diversi ottimizza il risultato finale. Grazie a interventi di prevenzione primaria (vaccinazione) che hanno come scopo quello di evitare la comparsa di casi di una certa patologia o infezione, negli ultimi 50 anni siamo riusciti a ridurre o eliminare diverse patologie infettive (es. poliomielite, difterite).

I programmi di screening (pap-test), permettendo una diagnosi precoce delle lesioni pre-cancerose (le medesime su cui il vaccino ha dimostrato elevata efficacia – 98% – in più di 9 anni di studi clinici) e un trattamento tempestivo delle stesse, hanno permesso di ridurre l’incidenza del cancro cervicale. Grazie alla vaccinazione (prevenzione primaria) si evita la comparsa delle lesioni pre-cancerose, riducendo così il cancro e i trattamenti correlati per eliminare le lesioni pre-cancerose. Non va tuttavia dimenticato che a seguito dell’identificazione di una lesione pre-cancerosa tramite pap-test, la donna va incontro a un intervento chirurgico di asportazione di una parte del collo dell’utero (conizzazione) che comporta, tra l’altro, un rischio più elevato di aborto o parto prematuro in caso di gravidanza. La vaccinazione, agendo molto prima nella storia dello sviluppo della malattia impedendo l’infezione cronica da cui deriva la lesione pre-cancerosa, evita di doversi sottoporre a qualunque intervento chirurgico.

In Italia gli ultimi dati, calcolati sulla base dei registri tumori e pubblicati a marzo 2015, mostrano un’incidenza dei cancri del collo dell’utero pari a di 2.918 casi/anno (9,4 nuovi casi per 100.000 abitanti). Delle circa 3.000 donne che sviluppano il cancro cervicale, più di un terzo, pari a 1.016 donne/anno non riesce a guarire e va incontro a decesso (ICO HPV information centre human papillomavirus and related diseases report in Italy - [www.hpvcentre.net](http://www.hpvcentre.net) - marzo 2015).

Proprio in Australia, la vaccinazione anti-HPV ha dimostrato dati di efficacia di campo e una riduzione a livello di popolazione delle diagnosi dei condilomi genitali, della prevalenza dei tipi HPV circolanti contenuti nel vaccino e dell’incidenza delle lesioni pre-cancerose. Nell’evoluzione dell’infezione da HPV, i condilomi genitali compaiono a mesi di distanza dal contatto con il virus, mentre la comparsa delle lesioni e del tumore della cervice uterina si verificano rispettivamente dopo anni e decenni. Questo è il motivo per cui il primo segnale dell’impatto del vaccino sulla popolazione coincide con la riduzione dei condilomi genitali. Riduzioni importanti di circa il 92% delle verruche genitali sono state registrate a seguito dell’avvio di programmi di vaccinazione nazionali contro l’HPV in Australia, con i tassi più elevati nelle popolazioni più giovani (ovvero mai venute a contatto con il virus HPV) e in quelle caratterizzate dalla maggior copertura vaccinale (Blomberg et al. *strongly decreased risk of genital warts after vaccination against human papillomavirus: nationwide follow-up of vaccinated and unvaccinated girls in Denmark. Clin Infect Dis* 2013;57:929-34; Flagg et al. *Prevalence of anogenital warts among participants in private health plans in the United States, 2003-2010: potential impact of human papillomavirus vaccination. Am J Public Health* 2013;103:1428-35; Hariri et al. *Population impact of HPV vaccines: summary of early evidence. J Adolescent Health* 2013;53:679-82). La vaccinazione contro l’HPV ha dimostrato anche una riduzione sostanziale (circa il 50%) delle lesioni della cervice uterina tra i cinque e i sei anni dall’applicazione dell’immunizzazione di routine nelle ragazze in Australia e in Danimarca (Gertig et al. *Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. BMC Med* 2013;11:227; Crowe et al. *Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of*

*cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. Br Med J 2014;348:g 1458; Baldur-Felskov et al. Early Impact of Human papillomavirus vaccination on cervical neoplasia - Nationwide follow-up of young Danish women. J Natl Cancer Inst 2014;106:djt460).*

L'Australia è il primo paese al mondo dove stata introdotta la vaccinazione anti-HPV con coperture intorno al 80% e una offerta vaccinale fino alle donne di 25 anni di età. Questo ha permesso di avere intere generazioni protette (fino a 30 anni di età) e di essere il primo paese a dimostrare dati di efficacia di campo del programma vaccinale evidenziando la riduzione dell'incidenza di diverse lesioni HPV correlate. L'Australia sta modificando anche il programma di screening, che sarà basato sull'HPV DNA test, aumentando il numero di anni fra un test e l'altro. La vaccinazione anti-HPV in Australia viene offerta a entrambi i sessi dai 12 anni di vita in regime di gratuità.

Sono diversi gli studi a oggi pubblicati che dimostrano come la vaccinazione non incida sulle misure preventive nei riguardi di altre malattie sessualmente trasmesse. Essi dimostrano come la vaccinazione non faccia sentire la donna "inconsapevolmente protetta contro tutto", anzi è risultata una ottima opportunità per parlare di più delle patologie sessualmente trasmesse e aumentare la protezione (Mullins et al. *Risk perceptions, sexual attitudes, and sexual behavior after HPV vaccination in 11-12 year-old girls. Vaccine 2015;33:3907-12; Anupam B. Incidence of sexually transmitted infections after HPV vaccination among adolescent females. JAMA Intern Med 2015;175:617-23; Mayhew et al. Risk perceptions and subsequent sexual behaviors after HPV vaccination in adolescent. Pediatrics 2014;133(3).*

#### **D. È vero che inibendo alcuni ceppi si rischia di dare più spazio ad altri ceppi oncogenici di virus?**

**R.** "Sì. È il rimpiazzamento ecologico dei ceppi circolanti, è un rischio reale, già evidenziato in altre circostanze: la vaccinazione di alcuni ceppi lascia spazio ad altri implicati nello sviluppo tumorale. I virus conquistano nuovi spazi e non tutti circolano con la stessa intensità. Se devio un'eruzione vulcanica non so più dove la lava va a finire. Gli addetti ai lavori lo sanno e avrebbero dovuto tenerne conto...!"

I virus HPV si comportano in modo diverso ad altri virus. L'infezione non è sistemica, ma cutanea o mucosa. Il rimpiazzo ecologico è raro nel caso dell'HPV date le caratteristiche uniche del virus e i meccanismi correlati allo sviluppo del cancro. (Murall et al. *Revising ecological assumptions about HPV interactions and type replacement. J Theor Biol 2014;350:98-109*). Infatti le proteine E6 ed E7, responsabili della trasformazione oncogena delle lesioni, hanno delle caratteristiche particolari nei tipi HPV 16 e 18, facendo di essi i tipi più aggressivi. In ogni caso l'EMA e altri enti regolatori hanno istituito sistemi di sorveglianza a livello mondiale per studiare la possibilità di questo fenomeno dopo la vaccinazione anti-HPV e la riduzione dei tipi HPV contenuti nei vaccini circolanti. In Italia, lo studio viene condotto dall'Istituto di Prevenzione Oncologica, ISPO, di Firenze. I dati a oggi prodotti, dopo 5 anni dall'inizio del programma vaccinale non dimostrano una aumentata incidenza dei tipi non contenuti nel vaccino. In Finlandia per esempio, dopo 4 anni dall'inizio del programma vaccinale non si è evidenziata una aumentata incidenza dei tipi HPV non contenuti nel vaccino (Palmorth et al. *Occurrence of vaccine and non-vaccine human papillomavirus types in adolescent Finnish females 4 years post-vaccination. Int J Cancer 2012;131:2832-8*).

#### **D. Ma allora questo ragionamento va fatto per tutti i vaccini...**

**R.** "Certo. Infatti, Sabin coprì la popolazione con tutti i ceppi di polio il più velocemente possibile per non lasciare i 'susceptibili', le persone che avrebbero potuto ammalarsi".

I virus HPV, virus non sistemici, non possono essere paragonati con virus diversi, e la loro epidemiologia e dinamica d'infezione è molto diversa da tutti gli altri virus trasmessi per via aerea o feco-orale.

#### **D. Se una bambina si vaccina a 12 anni per quanti anni è protetta?**

**R.** "Perché questo vaccino sia efficace dovrebbe garantire un'immunità per 30 o 40 anni ma è difficile da sostenere un'ipotesi simile con un vaccino ingegnerizzato (i vaccini formati da parti antigeniche non vitali hanno una capacità ridotta di stimolare il sistema immunitario). E non ci sono ancora studi a riguardo".

La protezione fornita dai vaccini non è assolutamente minima. L'efficacia dei vaccini anti-HPV è vicina al 100% per la prevenzione delle lesioni pre-cancerose cervicali. Questi dati sono stati raccolti in studi con un periodo iniziale di follow-up a 4 anni. I dati a oggi disponibili provengono da studi di follow-up dopo minimo 8 anni e dimostrano l'assenza di lesioni pre-cancerose nel 100% nei soggetti vaccinati. L'efficacia vaccinale è monitorata nel tempo, quindi sarà valutata anche negli anni a venire. Inoltre i modelli matematici studiati finora stimano una durata della protezione che va da 20 anni fino a tutta la vita per i vaccini anti-HPV (Jit et al. *Cost effectiveness of female human papilloma-virus vaccination in 179 countries: a PRIME modelling study. Lancet Glob Health* 2014;2:e406-14; <http://goo.gl/qsjPB3>).

#### **D. Insomma, ci hanno presentato un vaccino dalla portata stratosferica, il "primo contro un cancro" e poi non si sa ancora nulla?**

**R.** "È così, purtroppo. Per promuovere una vaccinazione di massa occorre informare in maniera capillare la popolazione ma si documentano le persone quando gli studi ci sono, senno è solo marketing".

I vaccini anti-HPV sono tra i più studiati. Oltre 10 anni di studi scientifici sono serviti per produrre dati accurati sulla loro efficacia, che hanno consentito la loro approvazione e immissione in commercio. La letteratura prodotta ogni anno sui vaccini, sulle patologie HPV-correlate e sulle nuove scoperte nel settore sono in numero molto elevato. Si svolgono inoltre diversi congressi annuali a livello internazionale che trattano la tematica e presentano i dati più aggiornati della ricerca scientifica.

#### **D. Perché oggi si raccomanda il test per verificare la presenza del virus HPV alle giovani?**

**R.** "Dico subito che questo esame non deve sostituire il pap-test. Perché il 70% delle donne durante la vita si infetta con un ceppo di papilloma ma non se ne accorge nemmeno, il suo corpo lo combatte. Mentre il pap-test segnala subito le eventuali lesioni, il test di cui mi ha chiesto segnala solo la presenza del virus".

Le infezioni da HPV sono la condizione necessaria per

lo sviluppo del cancro. Lesioni senza infezione da virus HPV hanno un rischio quasi inesistente di diventare un tumore, per questo motivo e meglio non trattarle e osservarle. Le principali società scientifiche internazionali a oggi raccomandano l'utilizzo dell'HPV test a partire dai 30-35 anni, riconoscendo il suo valore. Alcuni Paesi stanno modificando i programmi di screening sulla base di queste raccomandazioni.

#### **L'interrogazione parlamentare**

*È di ieri la notizia che alcuni senatori del gruppo misto (primo firmatario Maurizio Romani) hanno presentato un'interrogazione al ministro della Salute chiedendo di sospendere la vaccinazione anti-papilloma "in attesa sia dei risultati che potrebbero emergere dagli studi sulle reazioni avverse al vaccino avviati in altri Paesi sia del completamento della sperimentazione, secondo i tempi stabiliti dalla procedura ordinaria". (In Finlandia non è stata accolta la proposta di vaccinare tutte le adolescenti ma è partita una sperimentazione di fase III che si concluderà nel 2020: a 12mila ragazze è stato dato il vaccino, ad altrettante un placebo.*

Gli studi di efficacia dei vaccini anti-HPV sono stati tutti completati. Ci sono numerose pubblicazioni a sostegno dell'efficacia vaccinale e della sicurezza di suo utilizzo. Caso FINLANDIA: Quanto dichiarato è errato. In Finlandia si è condotto uno dei principali studi di efficacia del vaccino quadrivalente. La Finlandia ha una particolarità tra tutti i paesi in Europa: data la pronta implementazione negli anni Sessanta dei programmi di screening e la piccola popolazione (circa 5 milioni), è la nazione con il minor numero di diagnosi del cancro del collo dell'utero. Per questo motivo inizialmente le autorità sanitarie finlandesi avevano ritenuto all'inizio di non introdurre il programma vaccinale dato il beneficio ridotto in termine di riduzione del cancro che si poteva ottenere. Dopo diverse raccomandazioni dalle società scientifiche e le evidenze che collegavano il virus ad altri tumori come il cancro anale e il cancro orofaringeo, la Finlandia nell'ottobre del 2013 decise di iniziare la vaccinazione anti-HPV delle 12/13enni femmine. Da ottobre 2013 la vaccinazione anti-HPV viene condotta di routine ed è gratuita per le femmine dodicenni ([http://yle.fi/uutiset/hpv\\_vaccine\\_programme\\_kicks\\_off\\_in\\_autumn/6668518](http://yle.fi/uutiset/hpv_vaccine_programme_kicks_off_in_autumn/6668518)).