

**Numero Speciale
monografico**

HPV: Evidenze e nuove prospettive

Coordinatore scientifico: Carlo Maria Stigliano

Autori: Paolo Bonanni, Fausto Boselli, Paolo Cristoforoni, Silvano Costa, Rosa De Vincenzo, Alessandro Ghelardi, Luciano Mariani, Massimo Origoni, Roberto Piccoli, Carlo Maria Stigliano, Sandro Viglino



**Rivista *di* ostetricia
ginecologia pratica
e medicina perinatale**

VOL. XXXI N. 1/2016

Organo Ufficiale dell'Associazione Ostetrici
Ginecologi Ospedalieri Italiani
e dell'European Society of Breast Echography



Indice



HPV: Evidenze e nuove prospettive

Coordinatore Scientifico: **Carlo Maria Stigliano, AOGOI**

Autori: **Paolo Bonanni, Fausto Boselli, Paolo Cristoforoni, Silvano Costa, Rosa De Vincenzo, Alessandro Ghelardi, Luciano Mariani, Massimo Origoni, Roberto Piccoli, Carlo Maria Stigliano, Sandro Viglino**

Introduzione a cura di Carlo Maria Stigliano	2
Impatto epidemiologico delle patologie HPV-correlate in Italia e nel mondo	3
Impatto economico e psicosociale delle patologie HPV-correlate	5
Patologie prevenibili con la vaccinazione: cancri, lesioni precancerose e condilomi genitali	6
Patologie cervicali Lesioni precancerose e neoplasie vulvo-vaginali Condilomi anogenitali Neoplasia anale intraepiteliale	
Evoluzione e stato dell'arte dell'offerta vaccinale: 10 anni di vaccinazione contro l'HPV	9
Evidenze sulla sicurezza dei vaccini anti-HPV Efficacia di campo: studi "real life" Durata della protezione Significato e vantaggi della copertura vaccinale nei maschi-razionale della vaccinazione universale Significato e vantaggi della protezione vaccinale nelle donne adulte (età>25 anni) Significato e vantaggi della protezione vaccinale nelle donne già trattate per lesioni HPV-correlate	
Il nuovo gold standard per la prevenzione vaccinale: il vaccino nonavalente	13
Profilo sierologico del vaccino nonavalente Indicazioni Evidenze di letteratura - Efficacia Principali studi clinici con il vaccino 9-valente: stato dell'arte - Studio P001 - Immunogenicità e <i>immunobridging</i> - Sicurezza Vantaggi clinici e ampliamento della copertura rispetto agli altri vaccini disponibili - Cancro cervicale - Sedi extra-cervicali - I vantaggi nei soggetti di sesso maschile Opportunità e sfide di un programma vaccinale con il vaccino nonavalente - Aspetti economico-organizzativi - La vaccinazione universale, un intervento costo-efficace - Aspetti informativo-comunicativi	
Aspetti di counselling	18
Prevenzione primaria e secondaria con vaccinazione e screening cervicale Prevenzione primaria: agire sui fattori di rischio Lo screening cervicale nell'era del vaccino Come spiegare i vantaggi della prevenzione vaccinale: cosa si dire ai genitori dei ragazzi e delle ragazze Il <i>counselling</i> per la donna adulta Il <i>counselling</i> per la donna già trattata per lesioni HPV-correlate	
Conclusioni	22

Realizzato con il supporto non condizionante di SPMSD

Colophon

Rivista di ostetricia
ginecologia pratica
e medicina perinatale



Comitato Scientifico

Antonio Chiàntera
Valeria Dubini
Felice Repetti
Carlo Sbiroli
Carlo Maria Stigliano

Direttore Responsabile

Cesare Fassari

Coordinamento

redazionale
Arianna Alberti
Pubblicità
Edizioni Health
Communication
Via Vittore Carpaccio, 18
00147 Roma
Tel. 06.594461
Fax 06.59446228

Editore

Edizioni Health
Communication
Via Vittore Carpaccio, 18
00147 Roma
Tel. 06.594461
Fax 06.59446228

Grafica e impaginazione

Giancarlo D'Orsi
Daniele Lucia
Stampa
Strpress
Pomezia (Rm)

Sped. in abbonamento
postale
D.L. 353/2003

(conv. in L. 27/02/2004
n. 46) Art. 1, comma 1,
DCB Roma
Reg. Trib. di Milano
del 30.07.1986 n. 425

Finito di stampare:
settembre 2016

INTRODUZIONE

HPV: Evidenze e nuove *prospettive*

INTRODUZIONE

L'infezione da Papilloma virus umano (HPV) è l'infezione sessualmente trasmessa più diffusa in entrambi i sessi (1). La persistenza di tipi HPV ad alto rischio è la causa necessaria del carcinoma della cervice uterina, il primo tumore ad oggi riconosciuto dall'OMS come riconducibile ad una infezione (1-4). L'HPV è stato inoltre individuato come una delle cause di neoplasia a carico di altri distretti corporei, quali vagina, vulva, ano, nonché responsabile delle lesioni condilomatose a carico dell'apparato anogenitale (1,4,5). La prevalenza globale dell'infezione cervicale da HPV, nelle donne con citologia cervicale normale, è stimata attorno all'11%-12%, pur con differenze estremamente significative nei diversi paesi (6-8).

I dati di prevalenza dell'infezione da HPV nelle donne (**Fig. 1**), dimostrano un primo picco di infezione intorno ai 25 anni, che diminuisce con il progredire dell'età ripresentandosi con un secondo picco intorno ai 45 anni (9), mentre nei ma-

schì dai 18 fino ai 70 anni di età si evidenzia una prevalenza complessiva dell'infezione del 65,2%, che rimane costante nel corso della vita (10).

Le informazioni disponibili sulla storia naturale delle infezioni da HPV negli uomini sono minori rispetto alle donne (11). Infatti, i maschi hanno un ecosistema unico che si comporta diversamente rispetto a quello delle femmine. In confronto alle donne, inoltre, non esistono programmi di *screening* organizzati relativi alla prevalenza di HPV nella popolazione maschile; infine, non esistono esami validati per determinare la prevalenza dell'HPV negli uomini. Ad oggi sono comunque disponibili dati sulla prevalenza dell'HPV nei maschi adulti sani, mentre i dati sulla concordanza dei genotipi con la partner sono ancora scarsi e contraddittori. Uno studio italiano riporta che la concordanza con la partner affetta da CIN si attesta attorno al 45%, dimostrando che il maschio è un importante serbatoio di infezione (12).

L'ampia variabilità della prevalenza dell'HPV è le-

gata a diversi fattori, quali differenze di segnalazione, procedure e algoritmi di screening, differenti comportamenti sessuali (età media di inizio dell'attività sessuale, numero di partner) e carenza di cultura della prevenzione, fattori che, nel loro insieme, espongono precocemente all'HPV (5,8). In generale, si evidenzia un rapporto di proporzionalità inversa tra tasso di prevalenza del carcinoma cervicale dell'infezione e grado di sviluppo socio-industriale del Paese analizzato (13). Un altro fattore importante nell'infezione da HPV è costituito dall'età: i tassi massimi di prevalenza si riscontrano nelle donne più giovani (15-25 anni) (13).

Dall'ultimo rapporto sui tassi di sopravvivenza dai tumori HPV-correlati in Italia, si evince il basso tasso di sopravvivenza dopo 5 anni dalla diagnosi di questi tumori. Solo per il cancro del collo dell'utero la sopravvivenza è piuttosto elevata, grazie anche allo screening, mentre i tumori in sede extra-cervicale sono gravati da elevata morbosità e letalità, anche perchè spesso diagnosticati tardivamente (14).

Lo sviluppo di vaccini in grado di prevenire le infezioni da HPV, e di conseguenza l'evoluzione a lesioni precancerose, ha offerto la possibilità, per la prima volta in oncologia, di intervenire nei soggetti sani con una vera e propria prevenzione primaria. Scopo di questo articolo è esaminare lo stato dell'arte dell'offerta vaccinale, nonché le nuove prospettive che si aprono con il nuovo vaccino 9-valente, unitamente ad aspetti di counselling, utili per una prevenzione completa e consapevole.

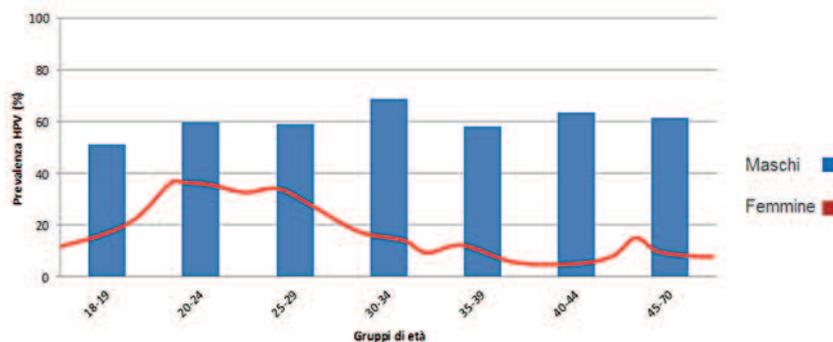
IMPATTO EPIDEMIOLOGICO DELLE PATOLOGIE HPV-CORRELATE IN ITALIA E NEL MONDO

Il 5% circa di tutti i cancri sono causati dall' HPV, per un totale di oltre 600 mila nuovi casi all'anno su scala mondiale. Le sedi anatomiche per le quali l'IARC di Lione ha riconosciuto il valore causale diretto del virus, seppure con percentuali di attribuzione diverse, sono: cervice, vulva, vagina, ano, pene ed orofaringe (Tab. 1) (15).

I 45 tipi di HPV che si trovano nella mucosa e nella cute umana possono essere suddivisi in tipi a basso ed alto rischio oncogeno:

- le infezioni causate dai tipi a basso rischio (es HPV 6 e 11), sono di solito associate allo sviluppo dei condilomi nella regione genitale.
- Le infezioni persistenti, correlate ai tipi HPV del genere α -papillomavirus, sono invece as-

FIGURA 1. Prevalenza dell'infezione da HPV nella popolazione maschile e femminile per gruppi di età



Ricostruzione di Mariani L. In: SOLE 24 ore Sanità. 2014 (13)

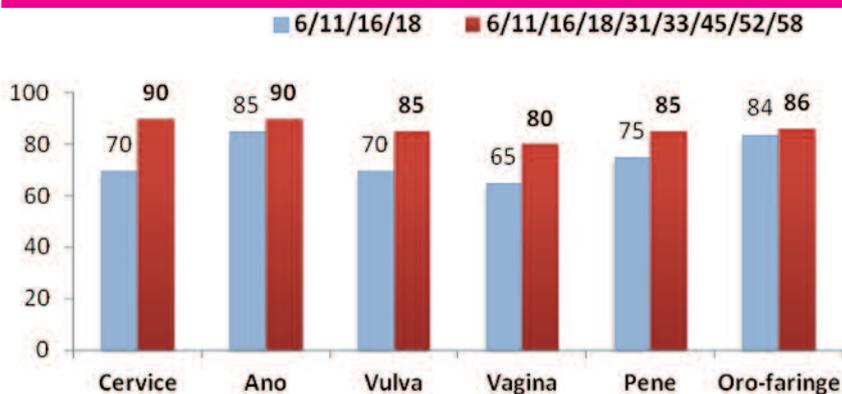
TABELLA 1. Classifica a livello mondiale dei 7 tipi di HPV più frequenti responsabili dei tumori HPV correlati

Classifica	Cervice	Vulva	Vagina	Pene	Ano	Orofaringe
1	HPV 16	HPV 16	HPV 16	HPV 16	HPV 16	HPV 16
2	HPV 18	HPV 18	HPV 40	HPV 18	HPV 18	HPV 33
3	HPV 33	HPV 33	HPV 6/11	HPV 6/11	HPV 33	HPV 35
4	HPV 45	HPV 6/11	HPV 31	HPV 22	HPV 31	HPV 18
5	HPV 31	HPV 45	HPV 33	HPV 74	HPV 6/11	HPV 26
6	HPV 58	HPV 52	HPV 18	HPV 31	HPV 45	HPV 45
7	HPV 52	HPV 51	HPV 58	HPV 45		HPV 52

Mod da: De San Jose S, et al. Vaccine. 2012 (15)

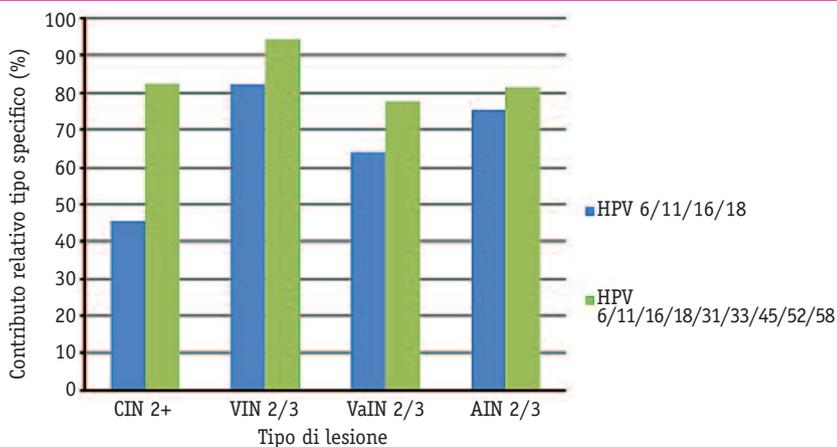
Lo sviluppo di vaccini in grado di prevenire le infezioni da HPV, e di conseguenza l'evoluzione a lesioni precancerose, ha offerto la possibilità, per la prima volta in oncologia, di intervenire nei soggetti sani con una vera e propria prevenzione primaria

FIGURA 2. Prevalenza e contributo dei tipi HPV 6,11,16,18 e dei tipi HPV 6,11,16,18, 31,33,35,45,52 e 58



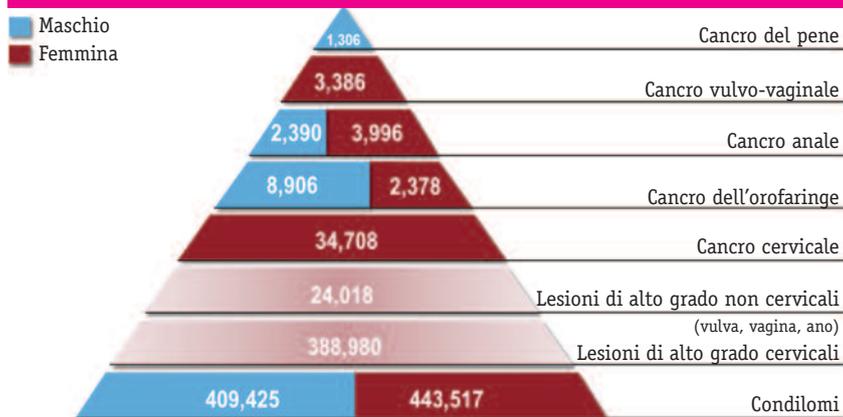
Mod. da: Markowitz L, et al. ACIP meeting. (19)

FIGURA 3. Contributo relativo dei tipi HPV 6,11, 16 e 18 vs i tipi HPV 6,11,16,18,31,33,45, 52 e 58, nelle lesioni precancerose



CIN 2+ (include CIN 2/3 e AIS); VIN: neoplasia vulvare intraepiteliale, VaIN: neoplasia vaginale intraepiteliale; AIN: neoplasia anale intraepiteliale
Mod. da: Hartwig S, et al. Papillomavirus Res. 2015 (16)

FIGURA 4. Nuovi casi/anno delle patologie HPV-correlate, in Europa, in entrambi i sessi



Dati elaborati da: Hartwig S, et al. Papillomavirus Res. 2015 (16)

sociate ai tipi ad alto rischio, quindi al pericolo di sviluppare il cancro del collo dell'utero ed altri cancri HPV-correlati.

- Sono considerati ad alto rischio i tipi HPV 16, 18, 31,33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82, mentre i tipi 26, 53 e 66 sono considerati come probabilmente cancerogeni.
- I tipi HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 e 58 sono i tipi più comunemente coinvolti nella patogenesi del cancro cervicale e di altri cancri e lesioni HPV-correlate (11,16), con un contributo relativo, a livello mondiale, di circa il 90% (Fig. 2 e 3) (16-19).

I tipi ad elevato rischio oncogeno possono essere presenti, anche in maniera silente, nei soggetti con lesioni benigne causate da ceppi a basso rischio.

In Europa, ogni anno ci sono circa 50.000 nuovi casi di cancro causati da HPV; anche se il carico maggiore è relativo al cancro cervicale, con più di 34.000 nuovi casi/anno in Europa. Altre forme di cancro costituiscono quasi un terzo di tutti i casi di cancro HPV-correlato, infatti si registrano, nel maschio, circa 15.500 nuovi casi fra cancro dell'ano, del pene e della testa e collo (cavità orale, orofaringe e tonsille) (Tab. 2, Fig. 4) (16). Sempre in Europa, si stimano fra 267.000 e circa 510.000 nuovi casi ogni anno di lesioni precancerose del collo dell'utero, correlati a 9 tipi di HPV contenuti nel nuovo vaccino (16).

A livello mondiale invece, il carcinoma della cervice uterina rappresenta il secondo tipo più frequente di cancro femminile, con circa 529.409 nuovi casi e più di 274.000 decessi (prima dell'introduzione della vaccinazione anti-HPV). Di questi, circa l'86% dei casi si verificano nei paesi in via di sviluppo (16).

“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 3.500 e ne muoiano circa 1.100. Il carcinoma della cervice uterina è al secondo posto, dopo la mammella, tra i tumori che colpiscono le donne. La probabilità di sopravvivenza a 5 anni per i carcinomi cervicali è aumentata negli ultimi 20 anni di 8 punti percentuali (dal 63 al 71%)” (14).

“Nella popolazione femminile italiana si stima che per riscontrare un decesso per tumore dell'utero sia necessario seguire per tutta la vita 129 donne” (in: AirTum, I Numeri del Cancro in Italia, 2015, Tab. 8) (14).

“Dalle statistiche di mortalità è storicamente nota la difficoltà nel discriminare la sottosede (cervice, corpo) nei decessi per tumori dell’utero. La mortalità globale per queste neoplasie è in ogni caso stabilmente in calo negli ultimi due decenni ($-1,4\%/anno$)” (Fig. 5) (14). Per gli altri cancri HPV-correlati la sopravvivenza a 5 anni è molto più bassa e la qualità di vita estremamente compromessa (20). Sono stati inoltre stimati circa 237 cancri della vagina, 1.078 cancri della vulva, 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) in entrambi i sessi (21).

IMPATTO ECONOMICO E PSICOSOCIALE DELLE PATOLOGIE HPV-CORRELATE

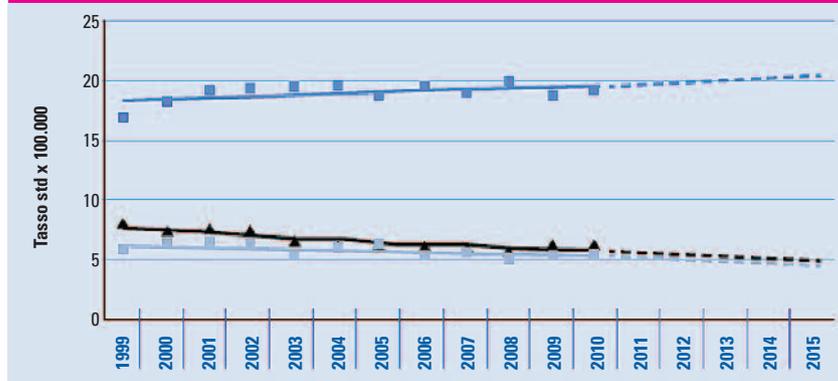
Le patologie HPV-correlate sono gravate da costi diretti e indiretti considerevoli (13). I costi diretti sono rappresentati dalla diagnostica di approfondimento (colposcopia, biopsie), dalle visite di controllo, dai trattamenti e dalle eventuali ospedalizzazioni, mentre i costi indiretti si riferiscono alle giornate di lavoro perse dai pazienti e dai loro familiari e dal carico assistenziale. Uno studio sul trattamento delle patologie HPV-correlate in Italia, ha fornito una stima di quasi 530 milioni di euro all’anno, di cui circa 291.3 milioni di Euro sono relativi al trattamento delle patologie relative ai tipi 6,11,16 e 18 (Tab. 2) (13,22).

Da un’analisi dei costi suddivisa per patologia e per sesso, si evince che il 69 % delle spese sostenute per le patologie non-cervicali riguarda il sesso maschile (Fig. 6) (13).

La spesa sanitaria presenta differenze nei diversi paesi europei a causa delle differenze nei programmi di screening, età di inizio e di fine dello screening, frequenza, modalità di gestione e tempi di attesa del trattamento delle lesioni precancerose (23).

Non trascurabili sono inoltre i costi indiretti, ovvero il *burden* psicosociale di pazienti e familiari. Ad una procedura “*wait and see*”, ad esempio, teoricamente a costo zero per il SSN, corrisponde un costo molto elevato per la paziente, in termini di ansia e preoccupazione (24). Questo carico non è solo pesante, ma anche pericoloso, perché può portare ad un abuso di procedure diagnostiche e conseguente *overtreatment* (medicina difensiva).

FIGURA 5. Tumore del corpo dell’utero e della cervice uterina. Stima dei trend tumorali per incidenza e mortalità (utero totale) 1999-2015. Tassi standardizzati nella popolazione europea.



NOTA: una quota rilevante dei decessi dovuti a tumori dell’utero sono codificati come utero n.a.s. (non altrimenti specificato), per tale motivo si riporta nel grafico la mortalità della categoria ‘utero totale’, che include utero cervice, corpo e n.a.s.
APC = Annual Percent Change (Variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

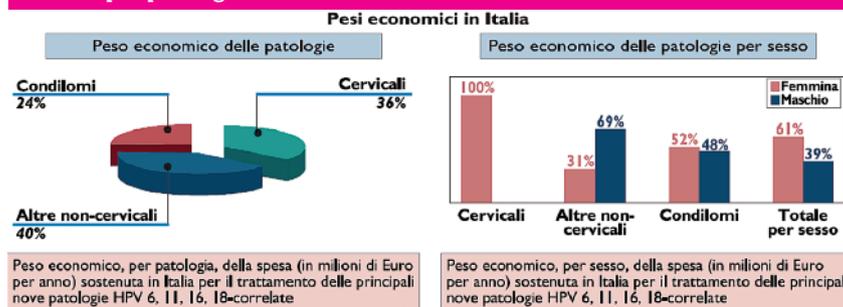
Mod da : AirTum 2015 I numeri del cancro – Fig. 15 (14)

TABELLA 2. Stima di spesa (milioni di euro/anno) sostenuta in Italia per il trattamento delle principali patologie HPV-correlate ai tipi 6,11,16 e 18

Patologie	Femmina	Maschio	Totale per patologia
Cervicali	104.8	–	104.8
Non-cervicali	74.4	112.1	186.5
- Condilomi	37.1	33.8	70.9
- Altre non-cervicali	37.3	78.3	115.6
Totale per sesso	179.2	112.1	291.3

Mod. da: Audisio RA, et al. Il SOLE 24 Ore Sanità. 2014 (13)

FIGURA 6. Pesi economici in Italia delle patologie HPV-correlate suddivise per sesso e per patologia



Mod da: Audisio RA et al. Il SOLE 24 Ore Sanità. 2014 (13)

PATOLOGIE PREVENIBILI CON LA VACCINAZIONE: CANCRI, LESIONI PRECANCEROSE E CONDILOMI GENITALI

PATOLOGIE CERVICALI

Numerosi studi di metanalisi evidenziano un aumento di prevalenza di HPV-DNA in presenza di anomalie citologiche cervicali, secondo

FIGURA 7. Polipo cervicale sede di localizzazione HPV (CIN 2)



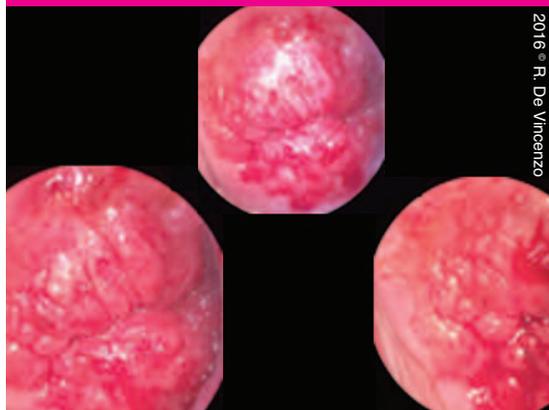
2016 © S. Vigiño

FIGURA 8. CIN 3



2016 © S. Vigiño

FIGURA 10. AIS



2016 © R. De Vincenzo

un rapporto di proporzionalità con il grado della lesione: da displasia lieve, a grave, a carcinoma invasivo (25).

Nelle CIN 2-3 e nel carcinoma in situ (CIS) (Fig. 7-10), l'HPV 16 rappresenta di gran lunga il genotipo prevalente (> il 60%) seguito dal 31 (15%), dal 33 (12%), seguiti da 52, 58, 35 e via via gli altri (26).

I carcinomi cervicali invasivi (Fig. 11-14) dimostrano una HPV-DNA positività superiore al 90%, con percentuali di attribuzione all'HPV16 e 18 prossima al 70%, seguiti da HPV 45, 31, 33 (27, 28).

LESIONI PRECANCEROSE E NEOPLASIE VULVO-VAGINALI

Nelle ultime decadi si è osservato, a livello mondiale, un aumento delle lesioni ad alto grado intraepiteliali (Fig. 15 e 16) e delle neoplasie vulvari. L'incremento si è osservato soprattutto nelle donne giovani, come risultato dell'infezione da HPV, mentre in età più avanzata l'incidenza è rimasta stabile in quanto tali neoplasie sono molto meno frequentemente HPV-correlate. Gli studi condotti utilizzando il vaccino HPV-4 han-

FIGURA 9. AIS



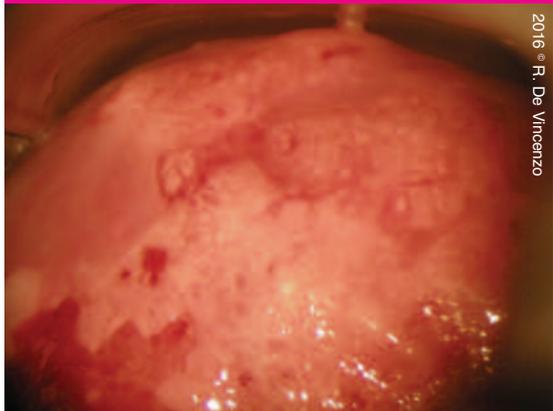
2016 © R. De Vincenzo

FIGURA 11. Carcinoma squamoso della portio



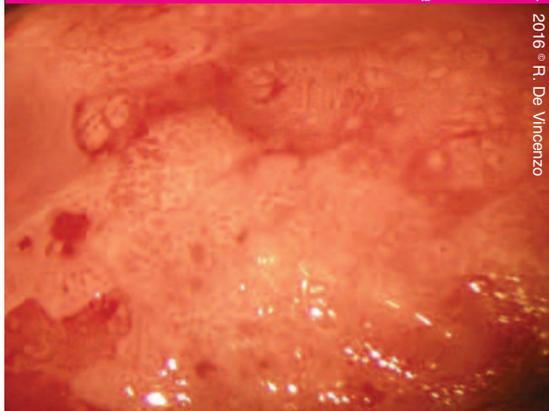
2016 © S. Vigiño

FIGURA 12. Carcinoma microinvasivo



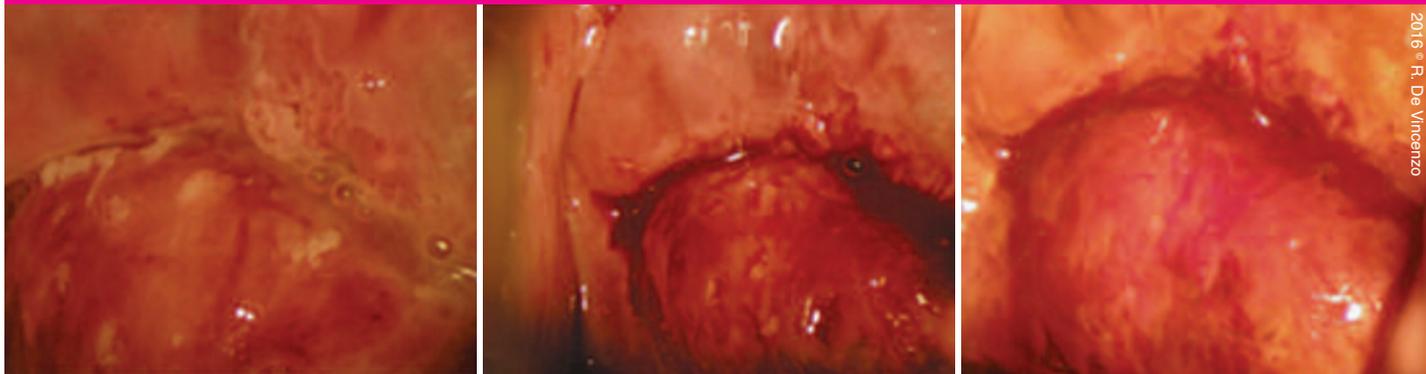
2016 © R. De Vincenzo

FIGURA 13. Carcinoma microinvasivo (particolare)



2016 © R. De Vincenzo

FIGURA 14. Carcinoma invasivo, forma infiltrante endofitica



2016 © R. De Vincenzo

FIGURE 15 - 16. Carcinoma squamoso della vagina HPV correlato in donna di 37 anni



2016 © S. Vigiino



2016 © S. Vigiino

no mostrato un'efficacia nella prevenzione delle lesioni precancerose ad alto grado della vulva e della vagina causate da HPV 16 e 18 del 100% nella popolazione *per protocol* e del 79% nella popolazione *intention to treat* (5).

CONDILOMI ANOGENITALI

La condilomatosi anogenitale (Fig. 17-22), una condizione assolutamente benigna, è la MST più diffusa, pur essendo l'incidenza sottostimata, in quanto non soggetta ad obbligo di notifica. I condilomi genitali sono nel 90% dei casi causati dall'infezione da HPV 6 e 11. I caratteri epidemiologici della condilomatosi genitale sono simili a quelli delle altre MTS. Si stima che il 10% della popolazione 18-45 anni ha avuto un episodio di condilomatosi; nelle donne il maggiore picco di incidenza è tra i 15 ed i 24 anni (29).

FIGURA 17. Condilomi vaginali



L'efficacia del vaccino quadrivalente nei confronti dei condilomi causati da HPV 6 e 11 è del 99% nelle donne di età compresa tra 16 e 26 anni, appartenenti alla popolazione *per protocol* e del 90% negli uomini sieronegativi (5).

NEOPLASIA ANALE INTRAEPITELIALE

La prevalenza di questo tumore HPV-correlato (Fig. 23 e 24) è in aumento. L'incidenza è maggiore nelle donne rispetto agli uomini, specie se HIV positive o in ogni caso immunocompromesse, e negli uomini omosessuali (MSM) (2). Uno studio con HPV-2 ha riportato una riduzione delle infezioni anali (*point prevalence*), da tipi 16 e 18, compresa tra il 62% e 84% a 4 anni dalla vaccinazione, in giovani donne di età compresa tra 18 e 25 anni, nonostante lo studio non fosse stato disegnato per valutare questo obiettivo (5).

FIGURA 18. Condiloma su polipo uretrale



FIGURA 19. Condilomi acuminati



FIGURA 20. Condilomi perianali

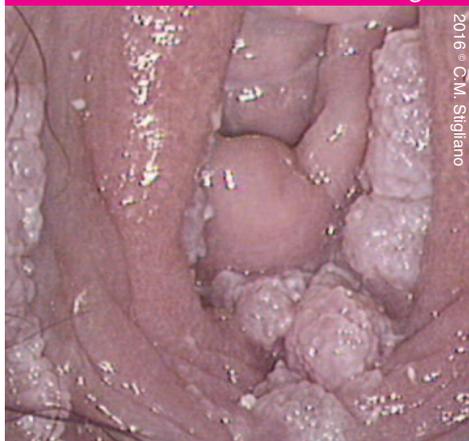


FIGURA 21. Condiloma periclitoreo



2016 © R. De Vincenzo

FIGURA 22. Condilomatosi florida vulvo vaginale



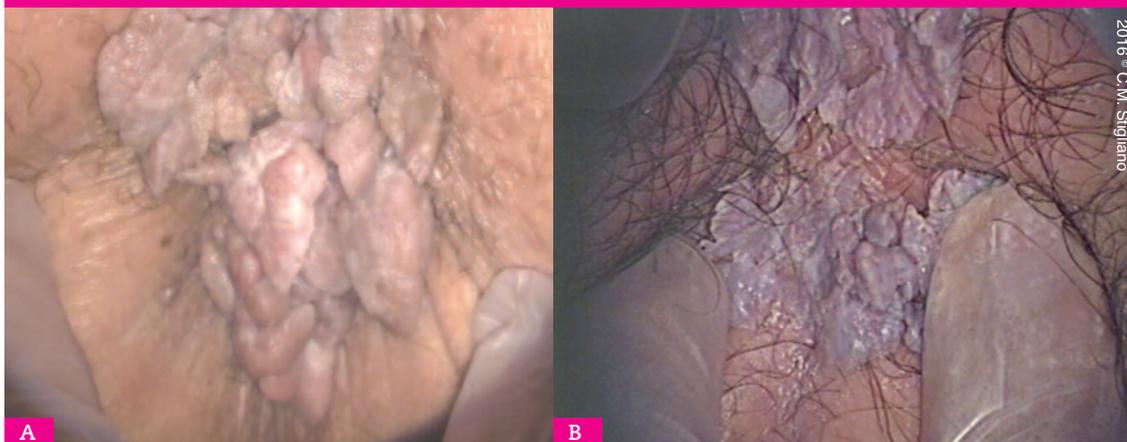
2016 © C.M. Stigliano

FIGURA 23. Condilomatosi anale



2016 © C.M. Stigliano

FIGURA 24. Condilomatosi anali



A

B

2016 © C.M. Stigliano

EVOLUZIONE E STATO DELL'ARTE DELL'OFFERTA VACCINALE: 10 ANNI DI VACCINAZIONE CONTRO L'HPV

La vaccinazione contro il Papilloma Virus Uomo (HPV) è stata protagonista della storia della moderna vaccinologia dell'ultimo decennio.

I primi due vaccini resi disponibili per la prevenzione delle infezioni da HPV sono stati:

1. **Bivalente** (HPV-2) che protegge dai genotipi 16 e 18
2. **Quadrivalente** (HPV-4), che protegge dai genotipi HPV 6, 11, 16 e 18.

EVIDENZE SULLA SICUREZZA DEI VACCINI ANTI-HPV

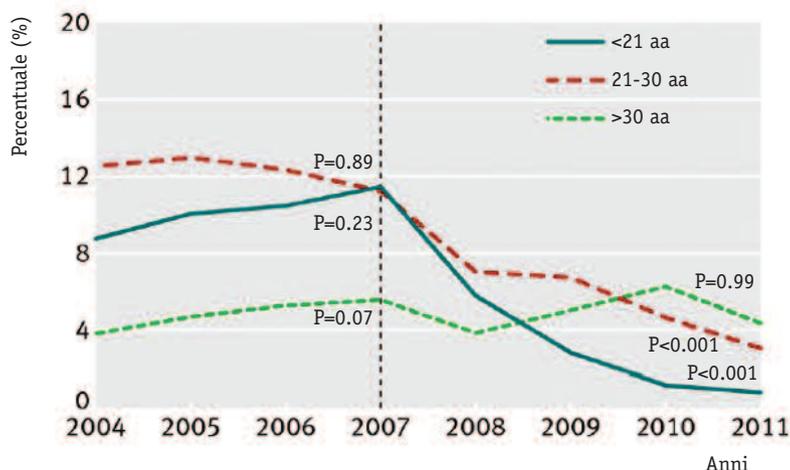
Ad oggi, nel mondo sono state somministrate più di 205 milioni di dosi di HPV4 e i dati con-

fermano il buon profilo di sicurezza del vaccino (30). I più comuni eventi avversi sono risultati essere di tipo locale (dolore, indurimento, rigonfiamento, iperemia in sede di iniezione), a risoluzione spontanea e di breve durata. Non è stato rilevato alcun aumento del rischio di sviluppare patologie autoimmuni nei soggetti vaccinati, osservazione confermata anche dagli studi di *follow-up* a lungo termine (31). Non sono stati riportati *outcomes* gravidici sfavorevoli o aborti spontanei nelle donne che sono state inavvertitamente vaccinate nel periodo peri-gravidico (32), pur essendo la somministrazione del vaccino controindicata in gravidanza (33,34).

**EFFICACIA DI CAMPO:
STUDI "REAL LIFE"**

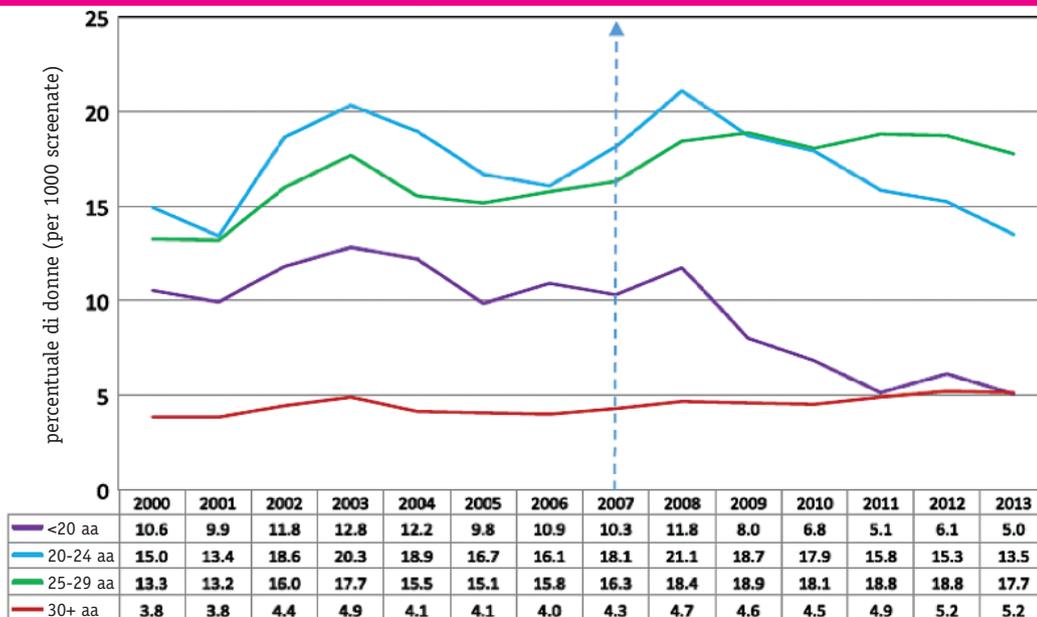
Per entrambi i vaccini, l'efficacia rilevata dagli studi pre-registrativi nei confronti degli endpoint

FIGURA 25. Nuove diagnosi di condilomi genitali nella popolazione femminile australiana dal 2004 al 2011



Mod da: Ali H, et al. *BMJ*. 2013 (42)

FIGURA 26. Riduzione delle lesioni CIN 2/3 nelle donne <21 anni di età in Australia



Lesioni cervicali di alto grado (istologicamente confermate) per gruppi di età, dal 2000 al 2013. Registro Vittoriano Di Citologia Cervicale. Dati del marzo 2014. Programma di vaccinazione nazionale iniziato nell'aprile 2007.
Mod. da: Brotherton JML, et al. *Cancer Causes Control*. 2014 (40)

clinici è estremamente elevata: > 90% (5). Questo si è tradotto in ricadute cliniche positive, come la riduzione della prevalenza dei genotipi HPV (35-37), dei Pap-test patologici (38), delle CIN di alto-grado (8,39,40) e dell'incidenza dei condilomi genitali (8,41). Tuttavia, alcuni aspetti tecnico-metodologici della vaccinazione rimangono da chiarire, come l'entità dell'herd-effect ("effetto gregge", ovvero l'immunità acquisita per il semplice fatto di vivere in una comunità di soggetti vaccinati, che limitano la circolazione del virus), o la magnitudo e la durata dell'efficacia vaccinale in termini di cross-protection, ad oggi dimostrata di essere di breve durata nel tempo (5,8,42).

Nel programma di vaccinazione anti-HPV con i vaccini disponibili ad oggi in commercio, si è dimostrata anche una efficacia nella vita reale, in termini di riduzione dei virus circolanti e delle patologie HPV-correlate, causate dai tipi HPV 6,11,16 e 18 nel vaccino quadrivalente e dai tipi 16 e 18 nel vaccino bivalente.

Di recente, una pubblicazione statunitense ha illustrato una riduzione della circolazione dei virus HPV 6, 11, 16 e 18 del 64% nelle ragazze di età

< 21 anni, dopo circa 6 anni dall'introduzione del programma vaccinale anti HPV (36).

Nei programmi vaccinali con il vaccino quadrivalente in Australia, dove si sono raggiunte coperture vaccinali di circa l'80% nelle 12enni, si è osservato, circa 5 anni dopo l'introduzione della vaccinazione anti-HPV, una riduzione del 93% dei condilomi genitali ed una riduzione delle lesioni CIN2+ di circa il 50% nelle ragazze di età < 21anni (Fig. 25 e 26) (40,41).

Lo studio di Brotherton e collaboratori (40), pubblicato nel 2014, dimostra nelle donne < 21 anni di età una riduzione delle lesioni CIN2/3, di circa il 50% (Fig. 26), passando da circa 10,9 casi x 1000 a 5,0

TABELLA 3. Durata dell'efficacia del vaccino bivalente

Endpoint HPV-16/ 18	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Bivalente n/N	Controllo n/N	% Efficacia (97,7%) IC	Bivalente n/N	Controllo n/N	% Efficacia (97,7%) IC
6M IP	6/1859	34/1822	82,9% (53,8;95,1)	71/2776	132/2776	47% (25,4;62,7)

N Numero di soggetti in ogni gruppo

N Numero di soggetti che hanno riportato almeno un evento in ogni gruppo

6M IP 6-mesi di infezione persistente

IC Intervallo di Confidenza

(1) 3 dosi di vaccino, DNA negative e sieronegative al mese 0 e DNA negative al mese 6 per i tipi di HPV rilevanti (HPV-16 e/o HPV-18)

(2) Almeno una dose di vaccino, indipendentemente dall'HPV DNA e dal siero-status al mese 0. Include il 15% dei soggetti con precedente storia di malattia da HPV

Mod. da: http://www.ema.europa.eu/docs/IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf (45)

casi x 1000 abitanti. Questa importante riduzione è in linea con quanto atteso dagli studi clinici, in termini di riduzione stimata nella popolazione generale (di soggetti vaccinati e non), di circa il 46%.

In Inghilterra, dopo 4 anni dall'avvio del programma vaccinale con il vaccino bivalente, si è osservata, di recente, una riduzione del 60% della circolazione dei tipi HPV 16 e 18, oltre ad una lieve riduzione della circolazione dei tipi HPV 31, 33 e 45, statisticamente significativa solo per il tipo HPV 31, nelle ragazze di 16-18 anni d'età. Per tutti gli altri tipi di HPV non si è osservata una riduzione, anzi, si è anche osservato un aumento dei tipi HPV 52 e 58 nella popolazione di ragazze giovani che gli autori ritengono non sia un effetto "type replacement" (43). Questi dati di vita reale dimostrano un'efficacia di campo significativa **esclusivamente verso i soli tipi HPV contenuti nei vaccini. Viene segnalata una possibile transitoria riduzione dei virus circolanti dopo somministrazione del bivalente. Da qui nasce la necessità di offrire una protezione diretta e duratura verso il maggior numero possibile di tipi di HPV.**

DURATA DELLA PROTEZIONE

La vaccinazione anti HPV è sicura e duratura nel tempo. I dati fino ad ora disponibili mostrano come entrambi i vaccini siano in grado di conferire una protezione al momento superiore ai 10 anni (44).

Questo dato di recente è stato ulteriormente confermato nel vaccino quadrivalente in tutti i gruppi di età, sia maschi che femmine fino a 45 anni. La tabella 3 illustra la durata della protezione del vaccino bivalente, mentre la tabella 4 illustra la durata della protezione del vaccino quadrivalente (Tab. 3 e 4) (45,46).

SIGNIFICATO E VANTAGGI DELLA COPERTURA VACCINALE NEI MASCHI-RAZIONALE DELLA VACCINAZIONE UNIVERSALE

Fino a pochi anni fa, in molti Paesi, le campagne vaccinali contro l'HPV si erano concentrate nel sesso femminile, ponendosi come obiettivo primario la prevenzione delle neoplasie della cervice uterina. Tuttavia, negli ultimi anni, grazie ad una migliore conoscenza dell'infezione da HPV, delle sue manifestazioni cliniche nel maschio e alla successiva approvazione del vaccino quadrivalente anche per il sesso maschi-

le, le principali società scientifiche coinvolte nella vaccinazione hanno suggerito un approccio "gender neutral" (3).

Nel "Calendario per la vita", e nell'ultimo PNPV 2016-2018, si raccomanda un obiettivo ben diverso: l'immunizzazione di adolescenti di entrambi i sessi verso il più alto numero di ceppi HPV per la prevenzione di tutte le patologie HPV-correlate prevenibili con la vaccinazione.

La strategia di includere il maschio nelle campagne vaccinali ha la funzione di ridurre la circolazione del virus (*herd-effect*) e la trasmissione dell'infezione tra i due sessi, ma soprattutto di contrastare il manifestarsi di numerose e spesso gravi patologie correlate all'HPV che colpiscono anche gli uomini.

TABELLA 4. Durata dell'efficacia del vaccino quadrivalente

Soggetti	End-point clinico	Follow-up
♀ 9-15 anni	CIN+, GW [#] (6,11,16,18)	10,7 anni
♀ 16-23 anni	CIN 1/2/3+ (6,11,16,18)	10 anni
♀ 24-45 anni	CIN 1/2/3+, GW (6,11,16,18)	8,4 anni
♂ 9-15 anni	LGE [§] (6,11,16,18)	10,6 anni
♂ 16-26 anni	GW, LGE, AIN+, C.A.* + I.P.** (6,11,16,18)	9,6 anni
Risposta anticorpale		
♂♀ 9-15 anni	Siero+ 6,11,16,18	10 anni
♀ 16-23 anni	Siero+ 6,11,16,18	9 anni
♀ 24-45 anni	Siero+ 6,11,16,18	8 anni
♂ 16-26 anni	Siero+ 6,11,16,18	8 anni

Dati elaborati da: RCP Gardasil agg. Aprile 2016 (46)

IN SINTESI



Contrariamente al cancro del collo dell'utero, per gli altri cancri HPV-correlati non esistono programmi di screening organizzato per la diagnosi precoce.



In particolare nel maschio non ci sono studi standardizzati per la diagnosi delle infezioni HPV.



I tumori in sede extra-cervicale sono spesso diagnosticati in una fase avanzata ed associati ad un'elevata morbilità e mortalità.



Entrambi i sessi hanno lo stesso diritto di usufruire dei benefici della vaccinazione anti-HPV; secondo le normative Europee, è un diritto di ogni individuo poter accedere ai programmi di prevenzione delle malattie, laddove esista un mezzo efficace di prevenzione come per il vaccino anti-HPV.



Un programma universale di vaccinazione anti-HPV riduce i pregiudizi creati intorno a una vaccinazione del solo genere femminile, aiutando a ridurre le barriere socio-culturali e quindi aumentando l'accettabilità e le coperture vaccinali.

Attualmente si stima che fino al 65-70% dei soggetti di sesso maschile contrae un'infezione riconducibile ad uno o più ceppi di HPV (oncogeni e non) durante l'arco della vita (47). Nel maschio i condilomi anogenitali sono la più frequente manifestazione dell'infezione, mentre la patologia neoplastica, più frequente nella donna, è sicuramente di più raro riscontro (48), tuttavia, 1/3 di tutti i cancri da HPV sono a carico del sesso maschile e sono in aumento. L'80-95% delle neoplasie HPV-correlate nel maschio sono anali (16). Se i maschi non vengono vaccinati, si presume che il cancro dell'ano possa diventare il 2° tumore, dopo quello cervicale, che riconosce l'HPV come causa necessaria (13).

Tra le categorie più a rischio vi sono gli omosessuali, che non hanno la possibilità di essere raggiunti con una campagna vaccinale esclusiva per il sesso femminile.

Gli studi hanno confermato come il vaccino quadrivalente, somministrato nei maschi, abbia una immunogenicità e un profilo di sicurezza comparabile a quello riscontrato nel sesso femminile. Inoltre, l'efficacia dimostrata nei confronti delle lesioni genitali esterne (90,4%)

(49) e delle neoplasie anali (50) è un dato che merita attenzione. Alcuni Paesi (tra cui Canada, Australia, Stati Uniti, Austria, Svizzera), hanno introdotto la vaccinazione anche per il sesso maschile, in Italia, alcune regioni (Sicilia, Liguria, Veneto, Friuli Venezia Giulia, Puglia, Calabria e Molise, la Provincia Autonoma di Trento e alcune ASL della Sardegna), hanno già avviato la campagna vaccinale "gender neutral", con chiamata attiva ai 12enni di entrambi i sessi (5).

SIGNIFICATO E VANTAGGI DELLA PROTEZIONE VACCINALE NELLE DONNE ADULTE (ETÀ > 25 ANNI)

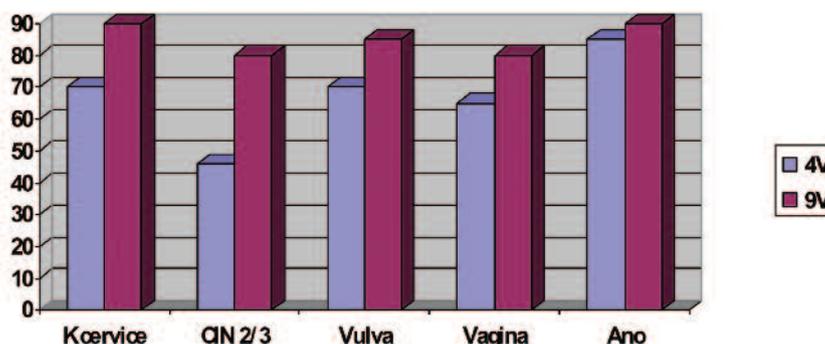
Allo stato attuale è noto che i maggiori benefici correlati alla vaccinazione HPV sono legati all'adesione ai programmi universali nella fascia pre-adolescenziale (12enni). Tuttavia, si avverte la necessità di capire quali siano gli spazi di utilizzo ed i benefici della vaccinazione individuale in età adulta.

Nel gruppo d'età adulta (fino a 45-50 anni), è stata già dimostrata un'efficacia vaccinale molto elevata per entrambi i vaccini attualmente disponibili (HPV-2 e HPV-4), in gran parte paragonabile a quella delle giovani donne appartenenti al gruppo delle *naïve per-protocol* (5). Dagli studi si evince che circa il 70% delle donne oltre 25 anni di età possono essere HPV negative a qualunque tipo ed avrebbero quindi un vantaggio dalla vaccinazione (51). Chi risulta positivo, normalmente lo è ad un solo tipo di HPV, quindi la vaccinazione verso gli altri tipi ha un razionale. Il beneficio merita di essere discusso e considerato nei suoi più vari aspetti, pur non essendo da un punto di vista di costo-efficacia, vantaggioso come la vaccinazione universale dell'adolescente in termini di Sanità Pubblica. Nel "Calendario per la Vita" viene per questo raccomandata la vaccinazione anche oltre i 25 anni di età.

SIGNIFICATO E VANTAGGI DELLA PROTEZIONE VACCINALE NELLE DONNE GIÀ TRATTATE PER LESIONI HPV-CORRELATE

La pregressa diagnosi e/o trattamento di una lesione HPV-correlata non rappresenta una controindicazione alla vaccinazione. È doveroso rispondere alle frequenti domande di questo rilevante gruppo di donne nei termini più corretti e scientifici: vaccinarsi non aiuta a guarire/risolvere l'infezione in atto ma protegge – come

FIGURA 27. I potenziali vantaggi del vaccino 9-valente rispetto a quelli disponibili nelle patologie HPV-correlate (%)



Elaborato da: Zuccotti GV, et al. RIAP 2015 (5)

in tutte le altre donne – da nuove infezioni da parte di ceppi virali inclusi nel vaccino, o può ridurre il rischio di recidiva.

In uno studio condotto in Corea si è valutata l'efficacia protettiva del vaccino HPV-4 in pazienti di età compresa tra i 20 ed i 45 anni, sottoposte ad un trattamento chirurgico per CIN2/3. **La vaccinazione ha significativamente ridotto le recidive** nelle pazienti con lesioni dovute ai tipi HPV presenti nel vaccino. Il gruppo di controllo non vaccinato ha mostrato un tasso significativamente più elevato di recidiva rispetto al gruppo vaccinato (8,5% e 2,5%, rispettivamente; $p < 0,05$), mentre non si è verificata alcuna differenza statisticamente significativa nel tasso di recidiva tra le donne vaccinate e non vaccinate, con lesioni dovute ai tipi HPV non presenti nel vaccino (5,4% e 2,5%, rispettivamente; $p = 0,257$) (5).

I risultati preliminari di uno studio caso-controllo condotto in Italia da Ghelardi e collaboratori (Studio SPERANZA Presentato a EUROGIN, Salisburgo, Giugno 2016) (52), nel quale sono state arruolate 241 donne di età <46 anni, trattate per CIN2+, hanno evidenziato un'incidenza di recidiva significativamente superiore nelle donne non vaccinate: rispettivamente 7.9% nel gruppo controllo vs 1% nel gruppo di donne vaccinate ($p = 0.02$; Pearson's chi squared test).

Un altro studio pilota, sempre italiano, condotto su 73 pazienti vaccinate post-conizzazione, non ha evidenziato recidive a 12 mesi, inoltre, l'HPV positività era 2.3% rispetto al dato storico del 20% (53).

Benché siano necessari ulteriori studi confirmatori, possiamo concludere che il vaccino HPV può essere raccomandato (come forma di vaccinazione individuale, *on-demand*) anche nelle donne già trattate per lesioni HPV-correlate, del resto queste donne, sensibilizzate dalla loro storia personale, accettano volentieri l'opportunità di vaccinarsi, se adeguatamente informate.

IL NUOVO GOLD STANDARD PER LA PREVENZIONE VACCINALE: IL VACCINO 9-VALENTE

A dicembre 2014 FDA, e qualche mese dopo EMA, hanno approvato il nuovo vaccino 9-valente (HPV-9) (5).

Non esiste alcun altro vaccino che contenga 9 tipi di HPV e che abbia una efficacia dimostra-

ta nella prevenzione delle patologie causate dai 9 tipi HPV: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58.

La vaccinazione universale con il nuovo vaccino 9-valente consentirà di prevenire in entrambi i sessi lo sviluppo di cancri e lesioni precancerose del collo dell'utero, della vulva, della vagina, dell'ano e le lesioni anogenitali benigne esterne (condilomi acuminati) causate dai 9 tipi di HPV presenti nel vaccino. Il vaccino 9-valente ha dimostrato, nei numerosi studi effettuati nel corso dello sviluppo clinico, un'efficacia clinica che va dal 96 al 100% nella prevenzione dei cancri e delle lesioni precancerose del collo dell'utero, della vulva, della vagina e dell'ano e delle lesioni anogenitali benigne esterne (5).

La protezione del vaccino 9-valente porterà un vantaggio sostanziale in termini di riduzione delle patologie HPV-correlate (Fig. 27) (5).

Inoltre, il vaccino 9-valente, rispetto al vaccino HPV-4, si è dimostrato efficace nella riduzione:

- delle biopsie cervicali correlate alle lesioni da HPV di tipo 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58: efficacia del 95,9%, con 11/6.016 casi verso 562/6.018 casi;
- dei trattamenti cervicali definitivi (inclusa la procedura di escissione elettrochirurgica ad ansa - LEEP - o conizzazione), correlati alle lesioni da HPV di tipo 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58: efficacia del 90,7% con 4/6.016 casi contro 43/6.018 casi (25).

PROFILO SIEROLOGICO DEL VACCINO 9-VALENTE

Il vaccino 9-valente è un'evoluzione del quadrivalente, di cui ha in comune le *virus-like particles* (VLPs) relative ad HPV 6,11,16 e 18. Al fine di consentire l'introduzione di altri cinque VLPs di HPV ad alto-rischio e per prevenire interferenze immunitarie derivanti dalla nuova formulazione, nel cocktail originario sono state apportate alcune modifiche. È stata cioè incre-

mentata la quantità di VLPs dei quattro genotipi iniziali ed è stato raddoppiato l'adiuvante già utilizzato per HPV-4. Questa nuova quantità di adiuvante è la stessa già utilizzata in altri vaccini in commercio (5).

INDICAZIONI DEL VACCINO 9-VALENTE

HPV-9 è indicato per l'immunizzazione attiva di individui a partire dai 9 anni di età, in entrambi i sessi, contro le seguenti patologie da HPV:

- Lesioni precancerose e tumori che colpiscono il collo dell'utero, la vulva, la vagina e l'ano causati dai sottotipi di HPV contenuti nel vaccino;
- Condilomi genitali (Condiloma acuminata) causati da tipi specifici di HPV.

HPV-9, oltre ad essere indicato nella prevenzio-

ne del cancro del collo dell'utero e dell'ano, è l'unico vaccino con indicazione specifica anche nella prevenzione dei cancri della vulva e della vagina HPV-correlati, rispetto agli altri vaccini disponibili (46).

EVIDENZE DI LETTERATURA

Efficacia

Gli studi clinici relativi all'HPV-9 si articolano in numerosi sotto-progetti, di cui alcuni sono stati pubblicati mentre altri sono in via di completamento (25, 53-56).

PRINCIPALI STUDI CLINICI CON IL VACCINO 9-VALENTE: STATO DELL'ARTE

Studio P001

Lo studio principale di fase 3 (P001), randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, è iniziato nel 2009 ed è stato condotto in 19 Paesi e 4 Continenti (8, 57) (vedi box a fondo pagina). Complessivamente, sono state arruolate 14.206 donne di età compresa tra 16-26 anni, di cui 7.099 randomizzate nel gruppo del vaccino 9-valente e 7.105 nel gruppo del vaccino quadrivalente.

I risultati di efficacia riguardano la popolazione per protocol (PPE), definita come naïve all'HPV, cioè HPV negativa e con citologia negativa all'inizio dello studio, che ha completato le 3 dosi entro 1 anno, senza violazioni del protocollo (8).

GLI OBIETTIVI PRINCIPALI DEGLI STUDI DOVEVANO SODDISFARE I SEGUENTI CRITERI (8):

1. Fornire un livello di protezione analogo al vaccino HPV-4 contro le infezioni /patologie causate da HPV 6, 11, 16, 18 (mediante un principio di non-inferiorità della risposta immunitaria)
2. Dimostrare efficacia clinica contro le infezioni/patologie da genotipi aggiunti (HPV 31, 33, 45, 52, 58) mediante una verifica clinica
3. Mostrare una immunogenicità non-inferiore nelle adolescenti rispetto alle giovani donne, popolazione dove è stata dimostrata la protezione clinica (immunobridging)
4. Possedere un accettabile profilo di sicurezza/tollerabilità.

Principali studi clinici con vaccino 9-valente: stato dell'arte

Studio	Popolazione	N	Obiettivo	Stato
Studio di efficacia				
001	Femmine 16-26 anni	14000	Efficacia, immunogenicità e sicurezza	Completato
Studi di immunobridging				
002	Ragazzi 9-15 anni vs ragazze 16-26 anni	2800	Immunobridging ragazzi e adulti	Completato
009	Ragazze 9-15	600	da quadrivalente a 9-valente	Completato
Studi sull'utilizzo concomitante con altri vaccini				
005	Ragazzi e ragazze 11-15 anni	1240	Meningo e T dap	Completato
007	Ragazzi e ragazze 11-15 anni	1040	T dap/polio	Completato
Studi in soggetti che precedentemente hanno ricevuto HPV-4				
006	Ragazze e donne 12-26 anni	900	Sicurezza ed immunogenicità	Completato
Studi in Maschi 16-26 anni di età				
003	Maschi vs donne 16-26	2500	Immunobridging dei maschi comparati alle donne con il vaccino HPV-9	Completato
020	Maschi 16-26 anni	500	Immunobridging maschili HPV-4 vs HPV-9	Completato
Schedula a 2 dosi				
010	Maschi e femmine 9-14 anni vs donne 16-26	1500	Adulti (3 dosi) vs adolescenti (2 dosi)	Dati a 12 mesi

Elaborato da: Mariani L, et al. *Minerva Ginecologica* (in press) (57)

TABELLA 5. Analisi dell'efficacia del vaccino 9-valente contro i tipi di HPV 31, 33, 45, 52 e 58 nella popolazione PPE[†] comprendente donne di età dai 16 ai 26 anni

Endpoint dello studio correlati ai tipi HPV 31, 33, 45, 52, 58	HPV-9 N=7099		HPV-4 N=7105		% Efficacia** (95% IC)
	n	Numero di casi*	n	Numero di casi*	
CIN 2/3, AIS, Cancro della Cervice, VIN 2/3, VaIN 2/3, Cancro della Vulva e Cancro della Vagina α	6016	1	6017	38	97,4 (85,0, 99,9)
CIN 2/3 o AIS α	5949	1	5943	35	97,1 (83,5, 99,9)
CIN2	5949	1	5943	32	96,9 (81,5, 99,8)
CIN3	5949	0	5943	7	100 (39,4, 100)
VIN 2/3, VaIN 2/3	6009	0	6012	3	100 (-71,5, 100,0)
Infezione Persistente ≥ 6 Mesi \S	5941	41	5955	946	96 (94,6, 97,1)
Infezione Persistente ≥ 12 Mesi \P	5941	23	5955	657	96,7 (95,1, 97,9)
ASC-US HR-HPV Positivo o anomalia piú grave #	5883	37	5882	506	92,9 (90,2, 95,1)
Trattamenti terapeutici cervicali definitive \dagger	6013	4	6014	41	90,2 (75,0, 96,8)

Mod da: Mariani L, et al. Minerva Ginecologica 2016 (57)

\S Infezione persistente rilevata in campioni prelevati durante due o piú visite consecutive a distanza di 6 mesi (finestra temporale tra le visite di ± 1 mese).

\P Infezione persistente rilevata in campioni prelevati durante due o piú visite consecutive a distanza di 12 mesi o piú.

Test di Papanicolaou. IC=Intervallo di Confidenza. ASC-US=cellule squamose atipiche di significato indeterminato. HR=Alto Rischio.

* Numero di individui che abbiano effettuato almeno una visita di follow-up dopo il 7° Mese.

** Soggetti sottoposti a follow-up per 54 mesi (mediana 4,3 anni) α non è stato rilevato alcun caso di cancro della cervice, VIN2/3, cancro della vulva e della vagina nella popolazione PPE.

\dagger Procedura di escissione elettrochirurgica ad ansa (LEEP) o conizzazione.

I dati salienti che emergono da questo studio, in merito al vaccino 9-valente, sono i seguenti:

- Efficacia del 97,4 % (95% IC 85,0, 99,9), superiore rispetto al vaccino quadrivalente (endpoint primario).
- Non inferiorità della risposta anticorpale verso i tipi HPV 6, 11, 16 e 18;
- Superiorità dell'efficacia clinica nella riduzione dell'incidenza delle lesioni precancerose del collo dell'utero, della vulva e della vagina, causate da HPV 31, 33, 45, 52 e 58.

Al termine dello studio, nelle donne a cui era stato somministrato il vaccino 9-valente, le GMT (medie geometriche dei titoli anticorpali) anti-HPV di tipo 6, 11, 16 e 18, al mese 7, sono risultate non inferiori a quelle osservate nelle donne a cui è stato somministrato il vaccino HPV quadrivalente (per tutti i valori $p < 0,001$). Inoltre, la sieroconversione per i tipi 6, 11, 16 e 18 è stata riscontrata in oltre il 99% delle donne a cui è stato somministrato il vaccino 9-valente.

Tra le donne naïve ai tipi HPV 31, 33, 45, 52 e 59 nella Popolazione PPE (efficacia per protocollo), il vaccino 9-valente si è dimostrato particolarmente efficace nella riduzione di:

- incidenza delle lesioni di alto grado della cervice uterina, della vulva e della vagina, correlate al virus HPV di tipo 31, 33, 45, 52 e 58
- incidenza di lesioni della cervice uterina, della vulva e della vagina, di qualsiasi grado, correlate al virus HPV di tipo 31, 33, 45, 52 e 58
- delle infezioni persistenti causate dai tipi di HPV sopra menzionati, con una efficacia > al 90%
- di anomalie del PAP-test (ASC-US o piú grave), risultate positive ai tipi di HPV ad alto rischio
- del ricorso a biopsie cervicali del 97,7% e dei trattamenti definitivi al collo dell'utero del 90,2%, correlati al virus HPV di tipo 31, 33, 45, 52 e 58 (PPE) (Tab. 5) (57).

L'OBIETTIVO DEI PRINCIPALI STUDI DI IMMUNOBRIDGING (56):

- P002** Studio di immunobridging e sicurezza in ragazzi e ragazze di 9-15 anni ed in donne di 16-26 anni. Grazie a questo studio viene permessa la somministrazione del vaccino nei ragazzi dai 9 ai 15 anni di età.
- P003** Studio in corso in uomini e donne di 16-26 anni (n=2.500) sul confronto della risposta immunitaria tra uomini e donne. Lo studio è a sostegno dei dati di efficacia clinica ottenute con il vaccino quadrivalente nei maschi fra 16-26 anni.
- P006** Studio in ragazze di 12-26 anni sulla somministrazione del vaccino HPV9 a soggetti che avevano ricevuto precedentemente il vaccino quadrivalente. Lo studio ha valutato e dimostrato la sicurezza di poter somministrare il vaccino 9-valente in soggetti che avevano già ricevuto il quadrivalente.
- P009** Studio di immunobridging e sicurezza in ragazze di 9-15 anni (n=600) sul confronto tra vaccino quadrivalente e vaccino HPV9.
- P010** Studio di immunogenicità per valutare l'utilizzo di una schedula alternativa a 2 dosi (0,6) mesi nei ragazzi fra 9-14 anni di età. Questo studio ha permesso la possibilità di avere una schedula alternativa a due dosi in soggetti di età compresa fra 9 e 45 anni.

Sulla base di questi dati si può ipotizzare un consistente risparmio.

Immunogenicità e immunobridging

Gli studi clinici hanno dimostrato l'efficacia contro i 5 nuovi tipi di HPV e contro i 4 originari attraverso l'*immunobridging*. I dati degli studi sono a sostegno dei risultati di efficacia di *bridging* dalle donne adulte ai ragazzi e ragazze di 9-15 anni (5).

Alcuni studi in corso stanno inoltre valutando la sicurezza della somministrazione del vaccino anti-HPV in co-somministrazione con altri vaccini (antimeningococco, antidifterico).

Sicurezza

Il vaccino 9-valente si è dimostrato sovrapponibile al quadrivalente per quanto riguarda il profilo degli eventi avversi. Le analisi complessive degli eventi avversi, riferiti dai soggetti vaccinati con il 9-valente e confermati dallo sperimentatore, che si sono verificati in 7 studi clinici, hanno dimostrato la buona tollerabilità del vaccino (58). Di recente è stato pubblicato uno studio riassuntivo su tutti i dati di sicurezza del vaccino quadrivalente dall'immissione in commercio (2006) al 2015 (5). Tale pubblicazione riporta tutti i dati di sicurezza post-marketing disponibili dai sistemi di sorveglianza passivi ed attivi. I dati analizzati, unitamente ai dati osservati negli studi clinici, dimostrano un buon profilo di sicurezza del vaccino 9-valente. Inoltre, nel dicembre 2015, la IPVS (Società Internazionale del Papillomavirus) ha pubblicato una dichiarazione sulla sicurezza dei vaccini anti-HPV ribadendo il buon profilo di sicurezza basato sulle valutazioni e raccomandazioni internazionali (30).

Inoltre, sono ormai innumerevoli i documenti pubblicati sulla sicurezza dei vaccini dall'OMS e dalla FDA.

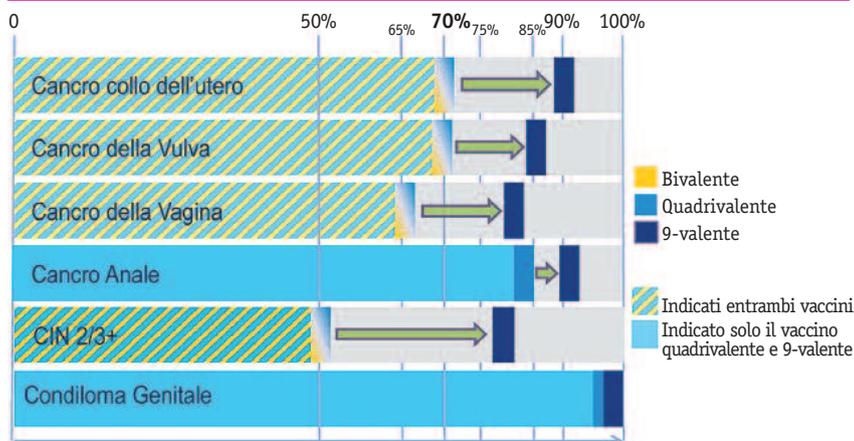
VANTAGGI CLINICI E AMPLIAMENTO DELLA COPERTURA RISPETTO AGLI ALTRI VACCINI DISPONIBILI

L'inclusione dei genotipi aggiuntivi di HPV (31, 33, 45, 52 e 58) nel nuovo vaccino, si traduce, in termini potenziali, nella riduzione dell'incidenza dei cancri HPV-correlati tra il 2% ed il 20%, con i maggiori vantaggi per il cancro della cervice, della vulva-vagina, mentre restano più contenuti i vantaggi per il cancro anale (Fig. 28) (5).

Cancro cervicale

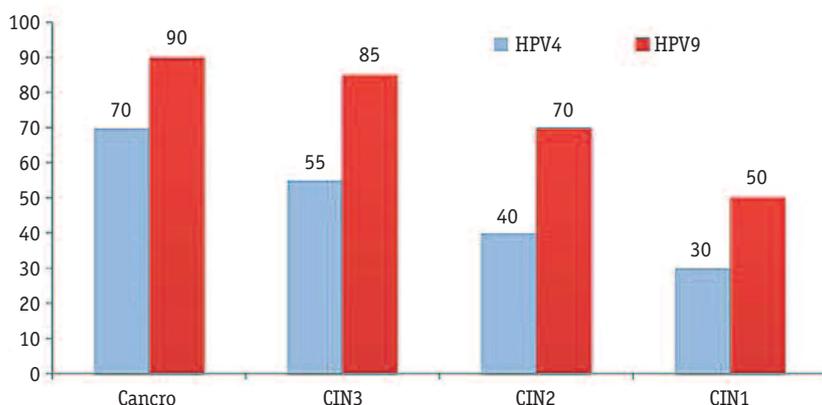
Particolarmente degno di nota, per le potenziali implicazioni sotto il profilo socio-sanitario, è l'ampliamento preventivo nei confronti della CIN 2+ (>30%) (Fig. 29) (19). Questo ampliamento potrebbe essere determinante riguardo possibili future variazioni dell'algoritmo di screening (timing d'inizio, numero di round, intervallo di screening).

FIGURA 28. Potenziale percentuale delle patologie prevenute causate da HPV con riferimento ai vaccini in commercio



Mod. da: Zuccotti GV, et al. RIAP. 2015 (5)

FIGURA 29. Protezione teorica del vaccino HPV9 rispetto all'HPV4 in relazione alla distribuzione dei genotipi HPV nel cancro della cervice uterina e nelle lesioni cervicali precancerose (6,11, 16,18, 31, 33, 35, 45, 52, 58)



Mod da: Markowitz L, ACIP meeting. 2015 (19)

I motivi del particolare vantaggio del vaccino 9-valente a livello cervicale sono riconducibili alle condizioni anatomico-bio-immunologiche che caratterizzano questa sede anatomica (giunzione squamo-colonnare e popolazione cellulare sottostante, fenomenologia della metaplasia squamosa, elevato *turn-over* cellulare), rappresentano un terreno particolarmente esposto alla potenzialità oncogena di numerosi genotipi ad alto-rischio. La capacità di persistenza nel tempo dei singoli genotipi rappresenta inoltre un fattore altamente correlato con il fenomeno della progressione (58,59).

Sedi extra-cervicali

In altri distretti anatomici la variabilità genotipica è minore, quindi HPV-16, e in misura minore il 18, coprono una maggiore attribuzione oncologica, comunque esiste un vantaggio importante della vaccinazione con i 9 tipi di HPV (5).

In aggiunta a quanto già sopra riportato, è importante segnalare che, in un articolo di recente pubblicazione, viene evidenziato l'impatto delle malattie da HPV, in termini di alta morbilità e mortalità (13). In tale scenario, nonostante siano disponibili altri vaccini HPV, il vaccino 9-valente dimostra di essere l'unico in grado di offrire un vantaggio significativo nella protezione delle patologie non cervicali HPV-correlate (Fig. 27) (5).

I vantaggi nei soggetti di sesso maschile

Nella fascia di età 16-26 anni, il 9-valente è risultato altamente immunogenico, con oltre il 99.5% di siero-conversione ed ottima tollerabilità (60). I risultati in termini di sicurezza sono disponibili per tutti coloro che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino, per un totale di oltre 13.000 soggetti (61).

OPPORTUNITÀ E SFIDE DI UN PROGRAMMA VACCINALE CON IL VACCINO 9-VALENTE

Nello scenario attuale, l'introduzione del 9-valente presenta due tipi di sfide, che riguardano:

1. **Aspetti economico-organizzativi** (rilevanti in un sistema, come il nostro, orientata alla vaccinazione universale)
2. **Aspetti informativo-comunicativi** (importanti per l'efficacia di ogni scelta sanitaria).

Aspetti economico-organizzativi

La sfida economico-organizzativa è legata al rapporto costo-efficacia. Com'è intuitivo, questo problema è particolarmente rilevante in considerazione dei finanziamenti già pianificati da parte delle Regioni e dell'attuale stato di contrazione delle risorse economiche. L'auspicio è che l'incremento di prezzo sia in qualche modo proporzionale al risparmio economico previsto per la maggiore prevenzione di patologia HPV-correlata, ed in particolare dalla riduzione dei costi della gestione diagnostico-terapeutica delle lesioni preneoplastiche cervicali (13). A questo proposito è rilevante sottolineare come, in un'analisi condotta per gli USA (62), il rapporto di costo-efficacia passando dalla vaccinazione universale con HPV-4 ad HPV-9 sia mantenuta solo se l'aumento di costo per singola dose non supera i 13 dollari.

La vaccinazione universale, un intervento costo-efficace

Nel valutare la costo-efficacia dell'intervento vaccinale è necessario prendere in considerazione tutti gli *outcomes* correlati all'infezione. Il costo è sicuramente una variabile determinante, tuttavia non sono meno importanti i costi legati al trattamento delle lesioni HPV-correlate e i carichi di tali lesioni, in termini di mortalità e morbilità. È necessario valutare non solo i costi diretti (esami, ospedalizzazioni, interventi), ma anche quelli indiretti, legati alla perdita di produttività.

Ad esempio, un dato su cui riflettere, è che il trattamento in Italia delle patologie legate a HPV costa 530 milioni all'anno (13).

Alcuni studi dimostrano il favorevole rapporto costo-efficacia del vaccino 9-valente (63-65).

Nel valutare la costo-efficacia dell'intervento vaccinale è necessario prendere in considerazione tutti gli *outcomes* correlati all'infezione. Il costo è sicuramente una variabile determinante, tuttavia non sono meno importanti i costi legati al trattamento delle lesioni HPV-correlate e i carichi di tali lesioni, in termini di mortalità e morbilità

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.

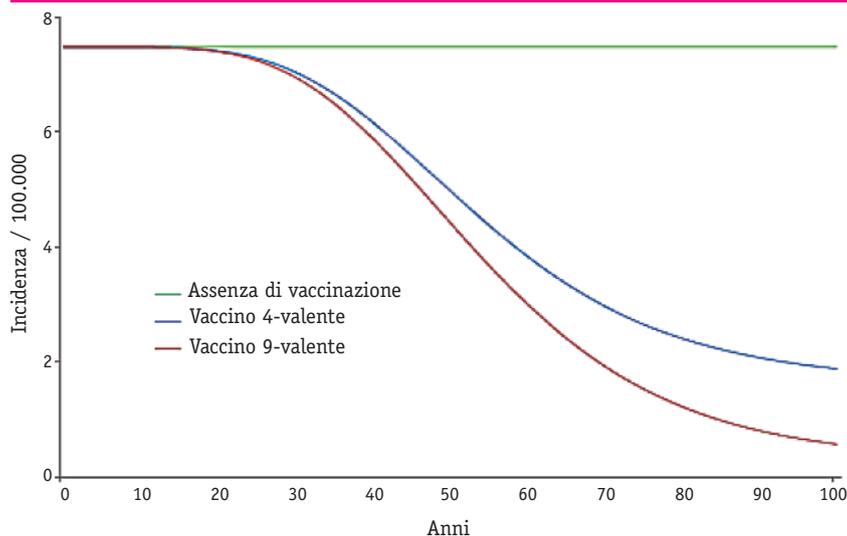
È sempre bene fare chiarezza sul significato di questi termini, in quanto spesso esiste molta confusione e questo può comportare aspettati-

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

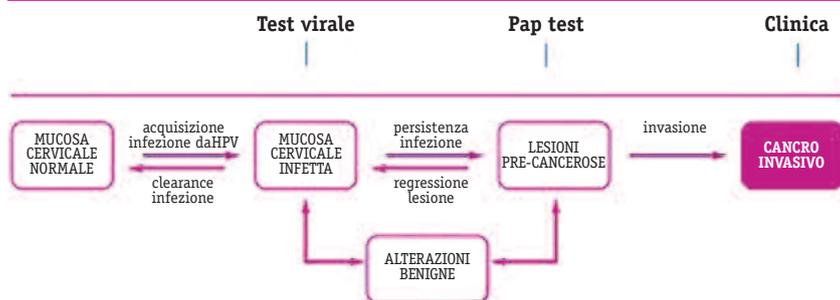
invasivo a tutte le età

- Chirurgia ablattiva
- 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.

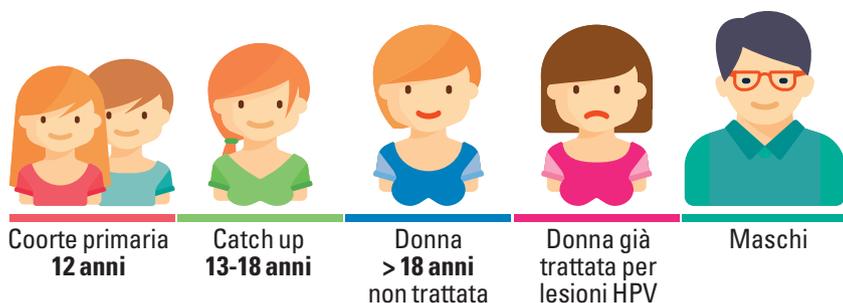
Devono essere altresì esplicitate e dissipate le ansie della donna e della coppia in tema di reinfezione, così come è utile spiegare il non senso della reciproca "colpevolizzazione tra partner": deve essere chiaro che il virus non è – e non può essere – un *marker* di infedeltà.

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-



Key messages



La patologia HPV-correlata presenta un impatto notevole in termini di morbilità e mortalità, sia nelle donne che negli uomini. **1**

Negli uomini i tumori HPV-correlati sono in aumento, con una incidenza attuale del 30%. **2**



LA VACCINAZIONE RIVOLTA ALLE SOLE DONNE NON PROTEGGE QUELLA QUOTA DI UOMINI CHE HANNO RAPPORTI SESSUALI CON ALTRI UOMINI (MSM). **3**

**4**

Le evidenze dimostrano che vaccinare anche i maschi aiuta a proteggere anche le ragazze non vaccinate. **5**

IL VACCINO INTERROMPE LA CIRCOLAZIONE DEL VIRUS E LA CATENA DI CONTAMINAZIONE VIRALE. **5**



Una vaccinazione HPV *gender neutral*, comprendente anche i ragazzi, potrebbe comportare diversi vantaggi sia in termini economici che di Sanità Pubblica. **6**

**7**

I Vaccini anti-HPV sono immunogeni, efficaci, sicuri e ben tollerati fino a 45 anni, sebbene esplichino la maggiore efficacia prima dell'inizio dell'attività sessuale. **8**

È in ogni caso indispensabile seguire i programmi di prevenzione delle lesioni precancerose. **8**



Studi recenti hanno dimostrato che il vaccino 9-valente è un intervento costo-efficace di Sanità Pubblica. **9**

**6**

IL VACCINO 9-VALENTE OFFRE LA POSSIBILITÀ DI AMPLIARE LA PREVENZIONE VACCINALE, CONSENTENDO UNA ANCOR PIU' AMPIA PROTEZIONE CONTRO LE MALATTIE DA HPV IN ENTRAMBI I SESSI. **10**

11

Sono disponibili alcuni dati sull'efficacia della vaccinazione nelle donne già trattate per lesioni HPV-correlate, per questo motivo la vaccinazione potrebbe risultare vantaggiosa. **11**

La capacità di counselling dei professionisti è l'unica arma efficace nell'abbattere le barriere dei genitori e delle famiglie di fronte ai vaccini. **12**

**12**

BIBLIOGRAFIA

1. Donahue KL, et al. Human papillomavirus vaccine initiation among 9-13-year-old in the United States. *Prev Med Rep* 2015; 2:892-898.
2. Bosch FX, et al. Vaccine. *Comprehensive Control of Human Papillomavirus Infections and Related Diseases* 2013; 31 Suppl 7:H11-31.
3. Bonanni P, et al. Human papilloma virus vaccination: impact and recommendation across the world. *Ther Adv Vaccines* 2015; 31 (1),3-12.
4. Panatto, et al. Prevalence of human papillomavirus in young Italian women with normal cytology: how should we adapt the national vaccination policy? *2013*; 13:575.
5. Zuccotti GV, et al. I vaccini contro HPV: evoluzione e prospettive. *RIAP* 2015; 32-41.
6. Bruni L, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010; 202:1789-99.
7. Bruni L, et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in Italy. Summary Report 2013*; 12-16.
8. Mariani L, et al. HPV-9 e prevenzione dei tumori HPV correlati: stato dell'arte, potenziali benefici e problemi aperti. *Ig. Sanità Pubbl* 2015; 71: 631-652.
9. Baseman JG, et al. The epidemiology of human papilloma virus infections. *J Clin Virol* 2005; 32 (Suppl 1): S16-S24.
10. Giuliano A.R. et al. The human papillomavirus infection in men study: Human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(8): 2036-43.
11. Partridge J.M. et al. Genital Human Papillomavirus Infection in Men: Incidence and Risk Factors in a Cohort of University Students. *J Infect Dis* 2007; 196:1128-1136.
12. Benevolo M, et al. HPV prevalence among healthy Italian male sexual partners of women with cervical HPV infection. *J Med Virol* 2008; 80(7):1275-81.
13. Audisio RA, et al. La vaccinazione anti-HPV universale. Valore sanitario, sociale ed economico a supporto delle decisioni di Sanità Pubblica. *Il SOLE 24 ore Sanità*. Dic 2014.
14. AirTum. I numeri del cancro in Italia. 2015 (Pubbl. feb 2016). http://www.registritumori.it/PDF/AIOM2015/I_numeri_del_cancro_2015.pdf.
15. De Sanjosé et al. Human papillomavirus (HPV) and related cancers in the Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI) countries. *A WHO/ICO HPV Information Centre Report*. *Vaccine* 2012; 30 Suppl. 4:D1-83.
16. Hartwig S, et al. Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: Potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. *Papillomavirus research* 2015. In press.
17. De Sanjose S, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1048-56.
18. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S.

- Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J cancer* 2003; 88:63-73.
19. <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/meetings-info.html>
20. De Angelis R, et al. Gruppo di lavoro Airtum. "Stime di incidenza e mortalità per cervico-carcinoma in Italia". In Workshop: La prevenzione dell'infezione da papilloma virus umano Sin Italia, a cura di Giambi C, De Santis S. Rapporti Ist San 10/25, pp. 4-11 Roma. ISS 2010.
21. WHO/ICO HPV Information Centre. Human Papillomavirus and Related Cancers: Summary Report Update. Third Edition. September 15, 2010. Italy.
22. Baio G, et al. Economic Burden of Human Papillomavirus-Related Diseases in Italy. *PLoS ONE* 7(11): e49699. doi:10.1371/journal.pone.0049699.
23. Östensson E, et al. Cost of Preventing, Managing, and Treating Human Papillomavirus (HPV)-Related Diseases in Sweden before the Introduction of Quadrivalent HPV Vaccination. *PLoS ONE*. 2015; 10(9):e0139062. doi:10.1371/journal.pone.0139062.
24. Pirotta M, et al. The psychosocial burden of human papillomavirus related disease and screening interventions. *Sex Transm Infect* 2009; 85(7):508-13.
25. Joura EA, et al. A 9-valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in women. *NEJM*. 2015; 711-723.
26. Pretet JL, et al. The EDITH study group Human papillomavirus genotype distribution in high grade cervical lesions (CIN 2/3) in France: EDITH study. *Int J Cancer* 2008; 122, 424-427.
27. Mariani L, et al. Human Papilloma Virus prevalence and type-specific relative contribution in invasive cervical cancer specimens from Italy. *BMC Cancer*. 2010; 10:259.
28. Munoz N, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus type associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27.
29. Suligo B, et al. Epidemiologia e management dei pazienti con condilomi genitali in Italia. *Ig Sanità Pubbl* 2010; 66:733-756.
30. Garland SM, et al. Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12-26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine* 2015; 33(48):6855-64.
31. De Vincenzo R, et al. Long-term efficacy and safety of human papillomavirus vaccination. *Int J Womens' Health* 2014; 6:999-1010.
32. Vichnin M, et al. An overview of quadrivalent HPV vaccine safety 2006-2015. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2015; 34 (9): 983-91.
33. Baril L, et al. Risk of spontaneous abortion and other pregnancy outcomes in 15-25 year old women exposed to human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in the United Kingdom. *Vaccine* 2015; pii: S0264-410X(15)00968-8.
34. Narducci A, et al. Human papillomavirus vaccine and pregnancy. *Can Fam Physician* 2012; 58:268-9.
35. Markowitz LE, et al. Reduction in Human Papillomavirus (HPV) Prevalence Among Young Women Following HPV Vaccine Introduction in the United States. *National Health and Nutrition Examination*

- Surveys. 2003–2010. *J Infect Dis* 2013; 1(208):385-93.
36. Markowitz LE, et al. Prevalence of HPV after Introduction of the Vaccination Program in the United States. *Pediatrics* 2016;137(2):e2015 1968.
37. Kavanagh K, et al. Introduction and sustained high coverage of the HPV bivalent vaccine leads to a reduction in prevalence of HPV 16/18 and closely related HPV types. *British Journal of Cancer* 2014; 110:2804-2811.
38. Baldur-Felskov B, et al. Early impact of Human Papillomavirus Vaccination on cervical Neoplasia— Nationwide Follow-up of Young Danish Women. *JNCI J Natl Cancer Inst* (2014) 106(3): djt460 doi:10.1093/jnci/djt460.
39. Niccolai LM, et al. Declining rates of high-grade cervical lesions in young women in Connecticut, 2008–2011. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22:1446-50.
40. Brotherton JML, et al. Human papillomavirus vaccination is changing the epidemiology of high-grade cervical lesions in Australia. *Cancer causes control* 2015; 26(6):953-4.
41. Ali H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013; 346:f2032, doi: 10.1136/bmj.f2032.
42. De Vincenzo R, et al. HPV vaccine cross-protection: Highlights on additional clinical benefit. *Gynecol Oncol* 2013;130(3):642-51.
43. Mesher D. et al. Continuing reductions in HPV 16 18 in a population with high coverage of bivalent HPV vaccination in England: an ongoing cross sectional study. *BMJ Open*. 2016; 6:e009915. doi:10.1136/bmjopen-2015-009915.
44. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000703/human_med_000805.jsp.
45. http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf.
46. Gardasil 9-RCP prodotto agg. April 2016.
47. Smith JS, et al. Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review. *J Adolesc Health* 2011;48:540-52.
48. Garnock-Jones KP, Giuliano AR. Quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6, 11, 16, 18 vaccine for the prevention of genital warts in males. *Drugs* 2012;12:235-8.
49. Giuliano A, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011;364:401-11.
50. Palefsky JM, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011;365:1576-85.
51. Castellsagué X. et al. HPV vaccination against cervical cancer in women above 25 years of age: key considerations and current perspectives. *Gynecol Oncol* 2009; 115(3 Suppl):S15-23.
52. Ghelardi A, et al. SPERANZA STUDY: preliminary results of HPV vaccination after loop electrosurgical excision procedure (leep) for cervical intraepithelial neoplasia (CIN).
53. Mariani L, Venuti A. Adjuvant HPV-vaccine after cone-biopsy for HG-CIN. Presentato a: *Immunologia e Biologia dell'HPV e Poliomasvirus*. Istituto superiore di Sanità; Roma, 21 aprile 2016.
54. Markowitz LE et al.

- Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2014; 63(RR-05):1.
55. Chatterjee A, et al. The next generation of HPV vaccines: nonavalent vaccine V503 on the horizon. *Expert Rev Vaccines* 2014; 13:1279-90.
56. Louxembourg A, et al. Design of a large outcome trial for a multivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine. *Contemporary Clinical Trials*. 2015; 42:18-25, on press doi: 10.1016/j.cct.2015.02.009.
57. Mariani L, et al. Nonavalent HPV vaccine (HPV-9): analysis of pre-registration data. Letter to the editor. *Minerva Ginecologica* 2016.
58. Moreira ED, et al. Safety profile of the 9-valent HPV vaccine: a combined analysis of 7 Phase III clinical trials. *Pediatrics* 2016;138(2):e2015 4387.
59. Cuzick J, et al. Gardasil 9 joins the fight against cervix cancer. *Expert Rev Vaccines*, 1-3 (2015).
60. Serrano B, et al. Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. *Infect Agent Cancer* 2012; 7:38.
61. Castellsagué X, et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. *Vaccine* 2015; 33(48):6892-901.
62. Brisson M, et al. Health and Economic Impact of Switching from a 4-Valent to a 9-Valent HPV Vaccination Program in the United States. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2015; 108(1): djv282.
63. Van Damme P, et al. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. *Pediatrics* 2015; 136(1):e28-39.
64. Boiron L, et al. Estimating the cost-effectiveness profile of a universal vaccination programme with a nine-valent HPV vaccine in Austria. *BMC Infectious Diseases* 2016; 16:153.
65. Audisio AR, et al. Public health value of universal HPV vaccination. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 97 (2016) 157-167 9.
66. Durham DP, et al. National- and state-level impact and cost-effectiveness of nonavalent HPV vaccination in the United States. *PNAS* 2016;113(18):5107-12.
67. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/>
68. WHO. *Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice* Second edition 2014.
69. Jensen KE, et al. Risk for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse in relation to smoking among women with persistent human papillomavirus infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21(11):1949-55.
70. Jensen KE, et al. Parity as a cofactor for high-grade cervical disease among women with persistent human papillomavirus infection: a 13-year follow-up. *British Journal of Cancer* 2013; 108, 234-239.
71. Vinodhini K, et al. Prevalence and risk factors of HPV infection among women from various provinces of the world. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285:771-777.
72. Ronco G, et al. HTA Report. *Ricerca del DNA di papillomavirus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino. Epidemiologia e Prevenzione*. 2012; N 3/4.
73. Lynge E, et al. M. Cervical cancer screening at crossroads. *APMIS* 2014;122: 667-673.
74. Piano Nazionale Prevenzione 2014-18. (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2285_allegato.pdf)

Crediti
ECM

HPV: EVIDENZE E NUOVE PROSPETTIVE.

Vaccinazione, screening
per la prevenzione primaria
e prevenzione secondaria
delle lesioni da HPV,
aspetti di counselling.

RESPONSABILE SCIENTIFICO:

Carlo Maria Stigliano (Castrovillari - CS)

DOCENTI

Paolo Bonanni (Firenze), Fausto Boselli (Modena),
Paolo Cristoforoni (Genova), Rosa De Vincenzo (Roma),
Luciano Mariani (Roma), Massimo Origoni (Milano),
Carlo Maria Stigliano (Castrovillari, CS)

CORSO DI FORMAZIONE
A DISTANZA (FAD)

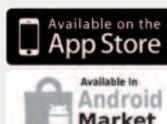
Attivo dal 1° settembre
al 31 dicembre 2016

www.ecm.aogoi.it

PUBBLICAZIONE 1 SETTEMBRE 2016



Scarica l'App
ECM.AOGOI.IT
(iOS e Android)



Evento formativo FAD 2223-163738

9

Crediti ECM

Destinatari: Medico Chirurgo Discipline: Ginecologia e Ostetricia; Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica; Dermatologia e Venereologia; Endocrinologia; Urologia; Pediatria; Pediatria (Pediatri di libera scelta); Medicina Generale (Medici di famiglia); Ostetrica/o; Infermiere

Il corso è disponibile su piattaforma ECM AOGOI
dall'1 settembre 2016 al 31 dicembre 2016

Registrazione online: www.ecm.aogoi.it

- ▶ La registrazione Utente alla piattaforma deve essere effettuata all'indirizzo www.ecm.aogoi.it
- ▶ Seguire il form di REGISTRAZIONE e completare il percorso
- ▶ Per il primo accesso al corso, e per tutti gli accessi successivi, è necessario effettuare LOGIN. Si raccomanda di inserire **'Nome utente/login'** o **'Indirizzo e-mail'** e **Password** scelti al momento della registrazione.
- ▶ Il corso può essere fruito su piattaforma iOS e Android. L'app consente anche la fruizione del corso offline.
I requisiti di sistema sono pubblicati nella scheda del corso presente sul sito www.ecm.aogoi.it.

www.ecm.aogoi.it



Scarica l'App
ECM.AOGOI.IT
(iOS e Android)



Scarica l'App
ECM.AOGOI.IT
(iOS e Android)

