

Il Sole **24 ORE**

Sanità

DICEMBRE 2012

QUADERNI

La vaccinazione contro HPV: un passo avanti nel ridurre diseguaglianze nella società

FONDAZIONE
GIOVANNI LORENZINI
MILAN, ITALY



GIOVANNI LORENZINI
MEDICAL FOUNDATION
HOUSTON, TX, USA

SOMMARIO

■ Autori	5
■ un percorso	7
■ biologia e storia naturale dell'infezione da HPV <i>Le domande: Quali sono gli elementi che caratterizzano la biologia e la storia naturale dell'infezione da HPV? Quali le caratteristiche oncogeniche del virus? Quali sono i genotipi oncogenici? Quale è il target tissutale dell'infezione, e come da questa si passa alla proliferazione cellulare di ordine neoplastico? Quale è il ciclo vitale dell'HPV oncogenico? Quali sono l'epidemiologia e la distribuzione geografica dell'infezione da HPV? Esistono dei cofattori di rischio dell'oncogenicità dell'HPV?</i>	9
■ incidenza e decorso clinico dell'HPV nei due generi <i>Le domande: Che cosa sappiamo dell'epidemiologia dell'HPV nei due generi? Quali sono la prevalenza e la distribuzione geografica e nelle diverse età dell'infezione da HPV nel pianeta donna? E in Italia? Quale è la storia naturale dell'infezione da HPV negli uomini? Quali sono la prevalenza e incidenza dell'infezione HPV negli uomini? Quale è la prevalenza dell'HPV tra soggetti immuno-depressi?</i>	13
■ gli obiettivi raggiunti dalla vaccinazione contro l'HPV <i>Le domande: È possibile la profilassi vaccinale nei confronti delle malattie HPV correlate? Quanto sono efficaci i vaccini? Quale è l'efficacia del vaccino nelle donne con età maggiore di 26 anni? È efficace il vaccino nelle donne con precedente infezione? Quale è l'efficacia del vaccino nei confronti dei genotipi HPV non contenuti nel vaccino stesso - cosiddetta protezione crociata? Quale è l'efficacia del vaccino nella "real life"? Quanto è sicuro il vaccino? E negli uomini? Quale è la situazione della vaccinazione HPV non solo in Europa?</i>	18
■ ritorno d'investimento: il rapporto costo-efficacia <i>Le domande: La vaccinazione HPV: è un costo o un investimento? Si attendono benefici epidemiologici ed economici incrementali da un'estensione alla popolazione maschile della vaccinazione contro HPV?</i>	25
■ è l'uomo l'anello più debole nella lotta all'infezione? <i>Ancora alcune domande: Perché solo alcune donne sviluppano la patologia? È in grado la risposta immunitaria di eliminare l'infezione da HPV? Come è possibile identificare le donne ad alto rischio di patologie HPV correlate? Quale è il ruolo dell'uomo nel paradigma dell'infezione HPV? È arrivato il tempo di una vaccinazione universale?</i>	29
■ Acronimi	33
■ Bibliografia	35

La vaccinazione contro HPV

un passo avanti nel ridurre disuguaglianze nella società

SOMMARIO APPROFONDIMENTI

■ Correlazione genotipo e carcinoma del collo dell'utero: Box A	9
■ Gli oncogeni dell'HPV: Box B	10
■ Replicazione intraepiteliale del virus: Box C	11
■ Patologie correlate ad HPV: Box D	12
■ Incidenze in sud Europa e in Italia: Box E	14
■ Studi sulla sicurezza del vaccino: Box F	21
■ Dati di incidenza dell'HPV in Italia in entrambi i generi: Box G	22
■ Efficacia del vaccino sull'uomo: Box H	23
■ Studi di costo/efficacia: Box I	26
■ Stima di spesa sostenuta (milioni di euro) per patologie HPV correlate in Italia: Box L	28
■ Altre domande sulla donna: Box M	30
■ Elementi cruciali per una riflessione: Box N	31

ISSUE

Sanità

direttore responsabile
ELIA ZAMBONI

coordinatore editoriale
Roberto Turno

Allegato al n. 45
del 4-10 dicembre 2012
reg. Trib. Milano n. 679 del 7/10/98

GLI AUTORI

Piergiorgio **Crosignani** (Milano) - Antonella **De Stefani** (Torino) - Gaetano Maria **Fara** (Roma) - Andrea **Isidori** (Roma) - Andrea **Lenzi** (Roma) - Carlo Antonio **Liverani** (Milano) - Alberto **Lombardi**

(Milano) - Francesco Saverio **Mennini** (Roma) - Giorgio **Palù** (Padova) - Sergio **Pecorelli** (Brescia) - Andrea P. **Peracino** (Milano) - Carlo **Signorelli** (Parma) - Gian Vincenzo **Zuccotti** (Milano)

IL BOARD DEL PROGETTO

Piergiorgio CROSIGNANI

Già Professore di Clinica Ostetrica e Ginecologica - Università degli Studi di Milano - MILANO

Antonella DE STEFANI

Dirigente Medico - S.C. Otorinolaringoiatria - Ospedale Mauriziano - TORINO

Gaetano Maria FARA

Professore Emerito di Igiene - Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive - Sapienza Università di Roma - ROMA

Andrea ISIDORI

Dirigente Medico - Ricercatore in Endocrinologia - Dipartimento di Medicina Sperimentale - Sezione di Fisiopatologia Medica - Sapienza Università di Roma - ROMA

Andrea LENZI

Professore Ordinario di Endocrinologia - Università di Roma "La Sapienza" - Dip. Medicina Sperimentale - Presidente Collegio Nazionale Ordinari Endocrinologia - ROMA

Carlo Antonio LIVERANI

Responsabile Oncologia Ginecologica Preventiva - Dipartimento di Ostetricia, Gine-

cologia e Neonatologia - Fondazione IRC-CS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di MILANO

Francesco Saverio MENNINI

Professore di Economia Sanitaria - Facoltà di Economia - Università "Tor Vergata" di ROMA

Giorgio PALÙ

Professore Ordinario di Microbiologia e Virologia - Direttore - Dipartimento di Medicina Molecolare - Università di PADOVA

Sergio PECORELLI

Professore Ordinario - Dipartimento Materno Infantile e Tecnologie Biomediche e Rettore Università di BRESCIA

Carlo SIGNORELLI

Dipartimento di Sanità Pubblica - Sezione Igiene - Università di PARMA

Gian Vincenzo ZUCCOTTI

Professore Ordinario di Pediatria - Direttore Clinica Pediatrica - Università degli Studi di Milano - AO Luigi Sacco - MILANO

COORDINAMENTO DEL PROGETTO

Emanuela Folco, Alberto Lombardi, Andrea Peracino

Fondazione Giovanni Lorenzini Medical Science Foundation Milano, Italia e Houston, TX, USA

La **Fondazione Giovanni Lorenzini** (www.lorenzinifoundation.org), con sede in Italia a Milano e negli USA a Houston (Texas), è Ente Morale senza fini di lucro legalmente riconosciuto dallo Stato Italiano con DPR 243 del 30 marzo 1976, ed è registrata nel Board degli enti non-profit riconosciuti dallo Stato del Texas. Dal 1969 promuove la diffusione delle conoscenze biomediche e scientifiche in generale, sia in Italia che all'estero. L'obiettivo primario della Fondazione è far sì che le principali acquisizioni della ricerca di base e clinica, vengano rese disponibili e applicabili sia presso la comunità medica internazionale che presso i cittadini. Per questo la Fondazione mantiene e stabilisce collaborazioni e intese con le principali istituzioni accademiche del mondo, occupandosi anche di formazione e corsi di aggiornamento concessi sia a medici che a ricercatori. Le attività della Fondazione includono l'organizzazione di congressi e corsi nazionali e internazionali, sviluppo di linee guida, highlights, position papers, websites e CD Rom, e la realizzazione di campagne educazionali su temi di grande interesse per la prevenzione delle malattie a grande impatto sociale. La Fondazione mette la sua quarantennale esperienza in campo scientifico a disposizione di agenzie regolatorie, organizzazioni internazionali sulla salute, università, clinici, società scientifiche e industria per risolvere problematiche specifiche.

SEGRETERIA DEL PROGETTO

Elena Colombo

Fondazione Giovanni Lorenzini Medical Science Foundation

Viale Piave, 35 - 20129 Milano

Tel.: 02 - 29006267 - Fax: 02 - 29007018

Email: elena.colombo@lorenzinifoundation.org

Website: www.lorenzinifoundation.org

UNI EN ISO 9001:2008 Certified

un percorso

Quando Neil Armstrong mise piede sul suolo lunare il 21 luglio del 1969, disse: «*That's one small step for a man, one giant leap for the mankind*» («Un piccolo passo per l'uomo, un grande passo avanti per l'umanità»). I costi dell'avventura sulla luna, sicuramente elevati, non sono noti e si presume che i vantaggi che l'umanità ne deriverà saranno proporzionali. Quando nel 1796 Edward Jenner iniziò a sperimentare sull'uomo il concetto di immunizzazione crociata tra cow-pox e small-pox, non ebbe tanta eco mediatica, e pochi anni dopo la sua relazione alla Royal Society veniva respinta perché l'approccio era stato considerato scientificamente blasfemo. Per fortuna nel corso degli ultimi due secoli sono stati ampiamente dimostrati i vantaggi della vaccinazione, sia in termini di rapporto rischio/beneficio per la persona, sia di costo/beneficio per la società. Questo approccio, che non ha dovuto per fortuna superare i filtri della *evidence-based medicine*, è ormai consolidato nelle politiche di tutti i paesi, anche se ancora oggi si registrano nelle popolazioni di tutto il mondo incomprensibili barriere culturali. È per questo che in molti paesi, per superare la ritrosia alla vaccinazione, si è arrivati a introdurre la vaccinazione obbligatoria e gratuita, supportandola con campagne di informazione e sensibilizzazione. La vaccinazione non è certo un'attività "neutra" dal punto di vista degli eventuali effetti colla-

Le campagne vaccinali sono uno step fondamentale, ma la strategia di contrasto dell'HPV va ancora affinata e potenziata

terali, ma la progressiva innovazione nei processi di ricostruzione dell'antigene ha permesso di ridurre sempre di più l'infettività e la reattogenicità a favore di un miglior rapporto di rischio/beneficio delle potenzialità immunogene. La prova di una crescita del progresso culturale in fatto di vaccini si ha quando, di fronte a una patologia senza terapie come molti tumori, la persona comune dice: *Ci vorrebbe un vaccino!* Più di 30 anni fa Harald Zur Hausen (Premio Nobel per la Medicina del 2008) aveva dato una risposta anticipatrice di quello che sarebbe stato un altro grande passo per l'umanità nel ridurre sofferenze e mortalità per tumore - per antonomasia, la malattia dei secoli XX e XXI. Entrando con determinazione teutonica nella discussione tra esperti sul rapporto tra Human Papilloma Virus - HPV, in particolare HPV 2 e tumori, Zur Hausen ha permesso di estendere a donna e uomo il dibattito scientifico sulle pato-

logie da HPV. «*It is the intention of this note to draw attention to a virus induced and virus particle-containing tumor revealing a similar epidemiological pattern, as does cervical cancer: the genital warts or condylomata acuminata. Condylomata acuminata have been shown to contain a papilloma virus which appears to differ from human wart virus when tested biochemically or immunologically (1)*». La visione universale di Harold Zur Hausen trova un corollario in una sua recente dichiarazione: «*... there is a good chance of drastically reducing cervical cancer by vaccination... HPV 16 and 18 could probably be eliminated if we have a global programme. You could theoretically achieve this by vaccinating only girls, but you would need very high coverage. I'm a strong advocate for vaccinating boys as well: we'll reach the goal much faster by vaccinating both sexes (2)*».

Gli scienziati, i medici, i decisori politici e soprattutto le famiglie si trovano oggi di fronte a questa realtà:

- Sono stati avviati programmi di vaccinazione per la donna (che in alcuni paesi stanno raggiungendo i livelli ottimali di copertura), basati su modelli che mostrano l'ottimo rapporto costo/efficacia del vaccino nella prevenzione del carcinoma del collo dell'utero.
- L'evidenza dell'efficacia nel prevenire in tempi brevi i condilomi floridi con il vaccino quadrivalente ha favorito una più radicale protezione nei confronti dell'infezione da HPV e delle sue conseguenze anche nel maschio.
- Le maggiori conoscenze, e

quindi i risultati degli studi sulla correlazione tra infezione da HPV e cancro dell'ano, del pene, della testa-collo (orofaringe e laringe), impongono un'attenzione verso il maschio che va ben oltre il ruolo dell'uomo nel meccanismo di diffusione del virus.

● Il superamento del, fino a ora, invalicabile confine tra donna e uomo nella prevenzione delle malattie sessualmente trasmesse, appare nelle nuove raccomandazioni delle autorità regolatorie e di controllo di riferimento come in USA, Canada, Europa e Australia ecc.

● La decisiva presa di posizione di paesi come Canada, Australia e USA - e, in Europa, Austria - nel proporre programmi di vaccinazione anche per il maschio in una fascia di età che richiama la storia naturale dell'infezione nella donna. Questa realtà, che trova il suo indubbio sostegno nel percorso scientifico, medico e sociale della vaccinazione da Edward Jenner a Harald Zur Hausen,

I temi per il panel:

- **biologia e storia naturale dell'infezione da HPV**
- **incidenza e decorso clinico dell'HPV nei due generi**
- **gli obiettivi raggiunti dalla vaccinazione contro l'HPV**
- **ritorno d'investimento: il rapporto costo-efficacia**
- **è l'uomo l'anello più debole nella lotta contro l'infezione?**

non ha ancora raggiunto il traguardo finale di una programmazione diffusa, facilitata, condivisa fra tutti gli attori, attivi e passivi, e ancora ci si trova di fronte a barriere, reali o fittizie che siano, che rallentano il raggiungimento dei risultati possibili. È in questo contesto che la Fondazione Giovanni Lorenzini Medical Science Foundation (*Milano e Houston*) ha deciso di radunare intorno a tale realtà un Gruppo di Esperti, affidando loro il compito di rivedere lo scenario scientifico, medico, organizzativo, programmatico ed economico della vaccinazione contro l'HPV, indicando le prospettive che si pongono o im-

pongono all'attenzione degli stakeholders. L'obiettivo dell'iniziativa è mettere in evidenza necessità, opportunità, barriere, prospettive di intervento e relativo ritorno di investimento nello scenario italiano. I temi su cui lavoreranno i membri del panel saranno:

- **biologia e storia naturale dell'infezione da HPV;**
- **l'universo femminile e maschile intorno alla patologia da HPV;**
- **vaccinazione contro l'HPV e obiettivi raggiunti;**
- **ritorno d'investimento;**
- **nuovi obiettivi, nuove opportunità e qualche elemento di riflessione.**

biologia e storia naturale dell'infezione da HPV

Le domande

Quali sono gli elementi che caratterizzano la biologia e la storia naturale dell'infezione da HPV? Quali le caratteristiche oncogeniche del virus? Quali sono i genotipi oncogenici? Quale è il target tessutale dell'infezione, e come da questa si passa alla proliferazione cellulare di ordine neoplastico? Quale è il ciclo vitale dell'HPV oncogenico? Quali sono l'epidemiologia e la distribuzione geografica dell'infezione da HPV? Esistono dei cofattori di rischio dell'oncogenicità dell'HPV?

L'Human Papilloma Virus (HPV) infetta l'epitelio pluristratificato penetrando attraverso microlesioni della cute e delle mucose (3). Il virus, dopo essere penetrato a livello delle cellule basali e dopo avere interessato le cellule basali, si replica progressivamente via via nei livelli sovrastanti dell'epitelio squamoso stratificato (Box C), utilizzando il sistema di duplicazione della cellula stessa consentendo all'infezione di passare ai livelli sovrastanti dell'epitelio (4). HPV è un virus a doppio filamento di DNA appartenente alla famiglia dei papilloma virus (Box A) (5). I papillomavirus sono costituiti da un genoma circolare contenente i geni necessari alla replicazione, e sono rivestiti da un capsido proteico a geometria icosaedrica formato dal ripetersi di due proteine (L1 e L2). Il genoma

L'identikit del virus tra aggressività per tipologia e oncogenicità. Diagnosi precoce e trattamento di lesioni pre cancerose sono armi utili se l'infezione persiste

dell'HPV è costituito da circa 8000 paia di basi, ed è diviso in tre regioni codificanti per otto diverse proteine: una regione precoce "Early" costituita da geni responsabili della trascrizione e replicazione (E1 e E2) e della trasformazione (E4-E7); una regione tardiva "Late" che codifica per le proteine del capsido (L1 e L2); una regione di

controllo (LCR) che contiene elementi regolatori per la trascrizione e la replicazione (6). Il capsido del virus come le proteine usate nei vaccini contro le infezioni da HPV, sono entrambi composti da proteine L1 che vengono assemblate in 72 capsomeri. Le oncoproteine responsabili delle proprietà cancerogene dell'HPV sono le proteine E6 ed E7 (7), che quando espresse insieme portano all'inibizione dell'apoptosi cellulare e quindi all'immortalizzazione della cellula infettata. Gli HPV sono responsabili del 99% dei carcinomi del collo dell'utero e tale tumore rappresenta la seconda causa di morte per neoplasie nella donna nel mondo (6) (Box B). I principali tipi di HPV ad alto rischio, HPV 16 e 18, sono responsabili insieme di circa il 70% (28, 29) dei casi di carcinoma del collo dell'utero e della maggior parte di lesioni HPV correlate precancerose in altri distretti cor-

Box A

Correlazione genotipo e carcinoma del collo dell'utero

Vi sono più di 100 differenti tipi di HPV che possono infettare il genere umano, ma solo alcuni sono dannosi e sono legati alla comparsa di carcinoma del collo dell'utero (8).

Carcinoma del collo dell'utero e genotipo di HPV

Genotipo	16	18	58	33	45	31	52	35	39	59	altri
%	54,4	16,5	5,1	4,7	4,4	3,6	3,4	1,9	1,3	1,3	3,4

Box B

Gli oncogeni dell'HPV

La *proteina E6* è uno dei principali oncogeni del virus e viene espressa precocemente nel corso del ciclo virale. Può causare immortalizzazione cellulare e, con l'ausilio di *E7*, può condurre alla trasformazione cellulare. *E6* induce importanti cambiamenti nella cellula ospite quali iperproliferazione delle cellule epiteliali, una parziale inversione del processo di differenziamento negli strati epiteliali, formazione di tumori benigni e maligni. L'interazione di *E6* con diversi fattori cellulari durante il ciclo virale può inibire l'attivazione del programma apoptotico cellulare, alterare il macchinario di trascrizione cellulare, interferire nell'interazione cellula-cellula. La principale azione anti-apoptotica del virus viene esplicata attraverso il legame di *E6* con la proteina cellulare p53, noto regolatore del processo apoptotico. Tale complesso induce la degradazione della p53, che comporta una riduzione della vita media della p53 che passa da alcune ore a meno di 20 minuti nei cheratinociti infettati (9).

La *proteina E7* è stata il primo oncogene degli HPV a essere scoperto ed è la principale responsabile dell'attività trasformante degli HPV ad alto rischio. Il principale target intracellulare legato da *E7* è la proteina del retinoblastoma, pRb. Le proteine della famiglia Rb, dette anche "pocket proteins" (pRb, p107 e p130), giocano un ruolo centrale nella regolazione del ciclo cellulare eucariotico (10). Nella forma attiva, regolano negativamente il ciclo inibendo l'entrata della cellula nella fase S (10). Lo scopo principale dell'inattivazione della famiglia Rb da parte di *E7*, è quello di attivare la trascrizione dei geni regolatori del ciclo cellulare e della sintesi del DNA, in modo da stabilire un ambiente permissivo per la replicazione virale (11). L'abolizione della funzione della pRb promuove la progressione del ciclo cellulare nelle cellule epiteliali differenziate, consentendo la fase di replicazione produttiva dei geni HPV (12). Le *proteine E7* degli HPV a basso rischio hanno anch'esse la capacità di associarsi con pRb, ma con un'affinità molto ridotta rispetto al legame tra *E7* (degli HPV ad alto rischio) e pRb. *E6* e *E7* inducono bassi livelli di attivazione della caspasi nelle cellule indifferenziate, che sono importanti per la replicazione virale. Bassi livelli di caspasi determinano anche la mancanza di apoptosi nelle cellule differenziate (6). La *proteina E1* ha la funzione di riconoscere e legare l'origine di replicazione in quanto mostra un'attività ATPasica ed elicastica 3'-5' (13, 14, 15). *E1* riconosce le sequenze ricche di Adenina/Timina all'origine della replicazione degli HPV che sono localizzate in prossimità del promotore precoce (16, 17). La *proteina E1* mostra un'iniziale bassa specificità di legame con tali sequenze; tale legame viene rafforzato dalla formazione di un complesso con la *proteina E2* (16, 18, 19).

Le *proteine E1* sono in grado di legare l'enzima DNA polimerasi α della cellula ospite e di indurre il reclutamento dei complessi di replicazione cellulari nell'origine di replicazione virale (20, 21). La *proteina E2* regola sia la replicazione del DNA virale che la trascrizione dei geni virali (22). Espressa ad alti livelli, *E2* reprime la propria trascrizione mediante un meccanismo di feedback negativo (23). Questa regolazione dell'espressione virale consente di monitorare e controllare il numero di copie del virus nelle cellule indifferenziate. L'aumento dell'espressione di *E1* e *E2* porta all'amplificazione del numero di molecole di DNA virale (24). Le *proteine E4* ed *E5* vengono sintetizzate principalmente nelle fasi tardive del ciclo vitale del virus. *E4* rappresenta la proteina maggiormente espressa tra tutte le proteine degli HPV (25).

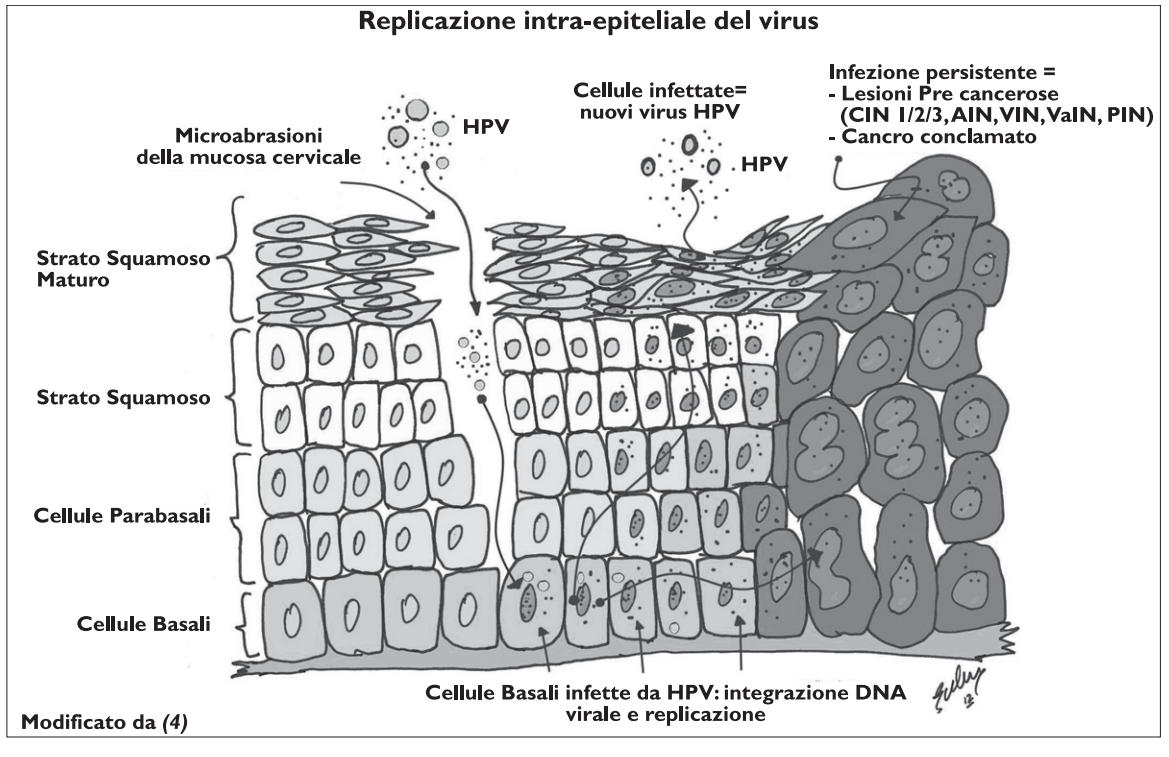
Si ritiene che la *proteina E4* svolga una funzione di sostegno del citoscheletro cellulare durante la fase produttiva del ciclo virale: infatti, la ridotta disponibilità di proteine cellulari strutturali rischia di causare il collasso cellulare (26).

La *proteina E5* è localizzata nelle membrane endosomiali, nell'apparato del Golgi e, meno frequentemente, a livello delle membrane cellulari (27). *E5* è una proteina con attività trasformante e inibitoria della degradazione.

In sintesi i principali oncogeni sono le *proteine E6* e *E7* che quando espresse insieme portano all'inibizione dell'apoptosi cellulare e quindi all'immortalizzazione della cellula infettata. Le mutazioni genetiche e i riarrangiamenti cromosomiali sono degli eventi favorevoli significativi (6).

Box C

Replicazione intra-epiteliale del virus



porei. I tipi a basso rischio, HPV 6 e 11, sono responsabili da soli di oltre il 90% dei condilomi genitali (Box D).

La maggior parte delle infezioni da HPV sono transitorie e a lungo termine hanno uno scarso impatto clinico (31). Infatti il 70% delle infezioni regredisce frequentemente dopo un anno e il 90% in due anni (32). Tuttavia, quando l'infezione persiste, nel 5-10% delle persone infette, si registra un alto rischio di sviluppare lesioni precancerose a livello del collo dell'utero, e un più basso rischio di sviluppare neoplasie dell'ano, del pene o del distretto orofaringeo, dove possono progredire in carcinoma invasivo. Questo processo richiede in genere 10-15 anni ed è in questo periodo che si richiede

una diagnosi precoce e, quando necessario un trattamento delle lesioni pre-cancerose. Il carcinoma, legato all'infezione da HPV, sembra svilupparsi in maniera progressiva, di solito da un quadro di displasia lieve evolvendo verso un quadro di grave displasia e infine in carcinoma in situ e, se non trattato, in carcinoma invasivo a cellule squamose e anche ghiandolari (almeno per quanto riguarda il collo dell'utero). Anche se l'HPV è stato correlato al carcinoma del collo dell'utero, si sa da tempo che l'infezione HPV può portare allo sviluppo di condilomi e altri tumori dell'area genitale (1), nella donna e nell'uomo, allo sviluppo di carcinomi del pene, dell'ano e, in una percentuale inferiore, del distretto testa-collo, spe-

cialmente della base della lingua e delle tonsille (33). Sono, infatti, sempre più numerosi i dati epidemiologici e le evidenze provenienti dalla biologia molecolare, che sostengono un ruolo oncogeno dell'HPV nello sviluppo di alcuni tumori del distretto orofaringeo (34, 35). In particolare, si osserva che la maggior parte dei carcinomi a cellule squamose dell'orofaringe sono risultati essere positivi alla ricerca del DNA di HPV16 (36, 37). Tabacco e alcol sono riconosciuti fattori di rischio aggiuntivi di questi carcinomi (35, 38).

Anche se le infezioni da HPV sono principalmente una malattia a trasmissione sessuale, recenti studi in bambini non abusati sessualmente, ma con documentata infezione da HPV,

La vaccinazione contro HPV

un passo avanti nel ridurre disegualianze nella società

Box D

Patologie correlate ad HPV (30, 6)	
Cancro del collo dell'utero	99%
Cancro dell'ano	88-94%
Cancro della vagina	64-91%
Condilomi genitali	90%
Cancro vulvare	40%
Cancro del pene	40%
Cancro dell'orofaringe	25%
Cancro del cavo orale	10%

suggeriscono forme di trasmissione diverse (39). Il modello attuale della storia naturale dell'infezione da HPV, afferma che i soggetti non ancora infetti, acquisiscono l'infezione da HPV attraverso il rapporto sessuale con partner infetti (40, 41). Come detto l'infezione scompare di solito in circa 2 anni in più del 90% dei casi (42, 28). Gene-

ralmente in circa il 60% dei casi avviene una siero-conversione tipo-specifica. I casi di infezione persistente sono quelli con un rischio maggiore di sviluppare un tumore. Sono diversi i fattori di rischio evidenziati per le infezioni persistenti e per il successivo sviluppo di tumori: per esempio fumo (43, 44), uso di contraccettivi estro-progestini-

ci nelle donne (45, 46) e multiparità (47). La domanda se la remissione apparente di un'infezione possa essere considerata un indice di immunità reale o uno stato di latenza virale (48, 49) non rilevabile con gli strumenti oggi a disposizione, trova risposta in studi recenti che affermano come vi sia una buona probabilità che il virus rimanga in latenza rispetto a una guarigione naturale ed effettiva dell'individuo. Lo stato di infezione da HPV è dimostrato dal reperimento del DNA virale: la positività alla ricerca dell'HPV DNA, conferma l'infezione da HPV. Va inoltre considerato che un alternarsi di positività, negatività e poi ancora positività al test della ricerca del DNA dei virus non sempre può essere riferita a reinfezione, ma, più verosimilmente, alla soglia di sensibilità del test. ●

incidenza e decorso clinico dell'HPV nei due generi

Che cosa sappiamo dell'epidemiologia dell'HPV nei due generi?

L'infezione da HPV interessa sia la donna sia l'uomo, e in ambedue i generi, seppur con incidenza, prevalenza e decorso clinico diverso, può portare allo sviluppo di patologie che vanno dalla condilomatosi anogenitale alle forme precancerose e infine allo sviluppo di neoplasie maligne che interessano l'area genitale e il distretto testa e collo. L'incidenza di queste patologie non è geograficamente indifferente; in Europa un recente studio dimostra che, nella donna, l'incidenza di tumori causati da HPV 16 e 18 (cervice, vagina, vulva, ano, testa e collo) è di circa 32.562 casi. Nel maschio, si rileva invece un totale di 15.497 casi di neoplasie (ano, pene, testa e collo) da HPV 16 e 18. Questi dati dimostrano come le malattie da HPV nel maschio impattino per un terzo del totale dei casi stimati. Negli Stati Uniti, i dati rilevati in "Morbidity and Mortality Weekly Report" (MMWR) dimostrano risultati paragonabili: per le donne vengono stimati circa 21.290 casi fra carcinoma del collo dell'utero, carcinoma vaginale, vulvare e anale. Nei maschi la stima è di 12.080 casi/anno. I tumori causati da HPV nel maschio si aggirano essere quindi intorno al terzo del totale dei casi segnalati (50).

Quali sono la prevalenza e la distribuzione geografica e nelle diverse età dell'infezio-

32.562 è l'incidenza delle donne, 15.497 è l'incidenza nel maschio delle neoplasie legate all'HPV.

Tra le italiane si registrano ogni anno 2.880 casi dei quali 906 a esito infausto

ne da HPV nel pianeta donna?

Le stime di prevalenza dell'infezione da HPV per le donne nei dati provenienti da più di 1 milione di donne in 59 paesi, variano dal 2% al 44% a seconda della Regione geografica, della popolazione campionata e della metodica di analisi (51, 52). Un picco di prevalenza dell'infezione da HPV in donne con meno di 25 anni di età è stato dimostrato in tutte le Regioni, con la diminuzione della prevalenza con il progredire dell'età (31). Tra le donne con un'età inferiore a 25 anni, prevalgono i tipi di HPV ad alto rischio, mentre nelle donne di età superiore a 55 anni, sono più comuni i tipi a basso rischio e quelli non caratterizzati (53). Nelle Americhe, in Africa e in Europa, si è registrato un secondo picco tra le donne con un'età maggiore o uguale a 45 anni (54, 55). Il primo picco, che si verifica di solito dopo l'inizio dell'attività sessuale, è imputabi-

le ai maggiori livelli di attività sessuale e al numero di partner con bassa immunità. Il secondo picco dopo i 45 anni, anche se non è chiaro, potrebbe essere attribuibile a immuno-senescenza, a cambiamenti ormonali prima della menopausa, a cambiamenti nel comportamento sessuale, riattivazione, effetti di coorte o a tassi più elevati di persistenza di HPV in età avanzata (52, 56, 57, 58). La prevalenza di infezione da HPV riportata in una review statunitense del 2005 variava dal 14% al 90%, il range più elevato è stato riscontrato tra gli studenti universitari e tra i pazienti di cliniche per malattie sessualmente trasmesse (59). L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) ha dimostrato che, in tutto il mondo, l'HPV tipo 16 è il più diffuso: circa il 70%. I tipi 16, 18, 31, 33 e 45 rappresentano quasi l'80% della distribuzione dei vari tipi nel carcinoma a cellule squamose (51). Questi risultati sono coerenti con altre meta-analisi (60, 61). Anche se gli studi di incidenza sono pochi, studi di coorte longitudinali negli Stati Uniti e nel Regno Unito hanno dimostrato dati simili con tassi di incidenza di nuova infezione da HPV, che vanno dal 43% al 51% (31, 62, 29, 63) tra le donne prima dei 20 anni.

E in Italia?

In Italia circa 26 milioni di donne con età ≥ 15 anni sono a rischio di sviluppare il carcinoma del collo dell'utero (64). Ogni anno, sempre in Italia 2.880 donne ricevono una diagnosi di carcinoma del collo

dell'utero e 906 decedono per tale causa (64).

Studi condotti in Italia, in donne con un'età compresa tra i 17 e 70 anni, attraverso i controlli di routine ginecologici, o programmi di screening, mostrano una prevalenza per ogni tipo di HPV pari al 7-16%. La prevalenza aumenta al 35-54% nelle donne con citologia anomala, fino al 96% in caso di displasia grave. Come in altri paesi, la prevalenza di infezione da HPV nelle donne cambia con l'età. In Italia, gli

studi dimostrano che tra i 25 e i 39 anni la prevalenza si riduce del 13-14%. Anche in Italia il tipo più comune è risultato essere l'HPV 16 (65, 66) (si veda Box E).

Quale è la storia naturale dell'infezione HPV negli uomini?

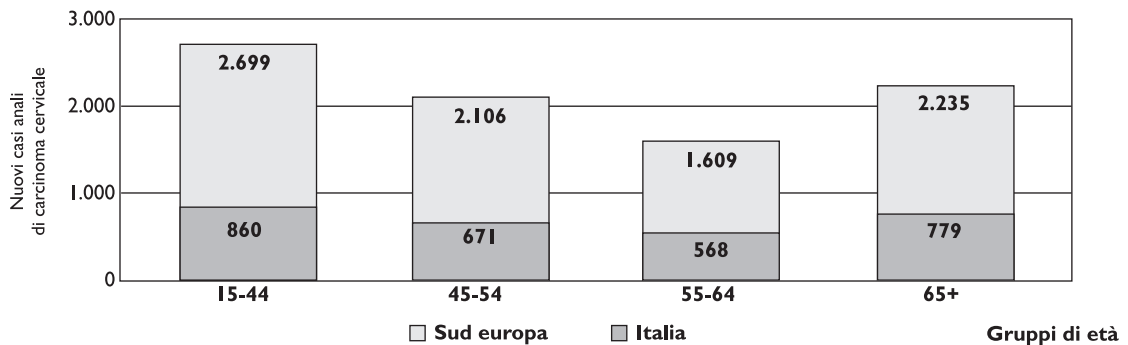
Le infezioni da HPV sono spesso asintomatiche e difficili da diagnosticare per entrambi i generi. Inoltre, per gli uomini non esistono programmi di screening per la prevenzione delle

malattie HPV correlate e non esistono nemmeno programmi di controllo sulla sfera sessuale nell'uomo: il concetto di prevenzione negli uomini non è radicato quanto nelle donne. L'infezione da HPV provoca nell'uomo patologie sia benigne sia maligne nella regione anogenitale e a livello della regione della testa e del collo. La lesione più comune negli uomini è il condiloma ano-genitale attribuibile nella maggior parte dei casi (> 90%) all'HPV 6 e 11, che nel 20-50% dei casi sono in co-infe-

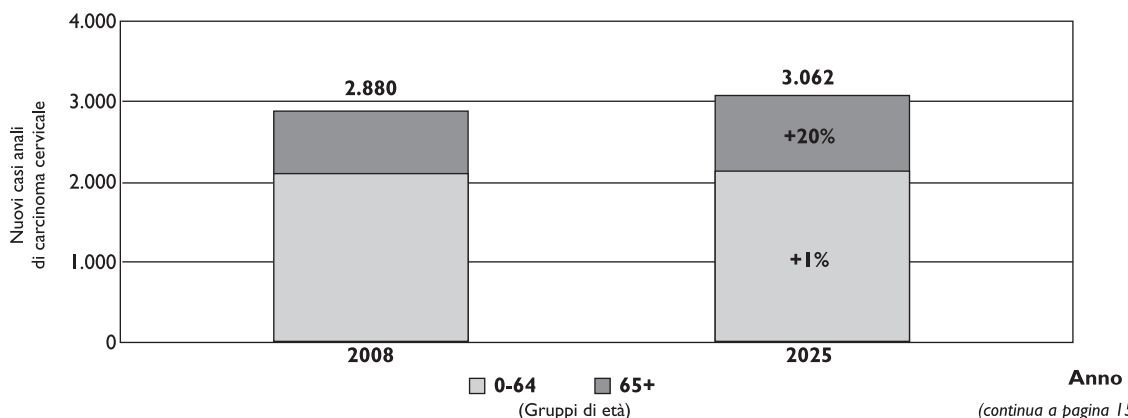
Box E

Incidenze in Sud Europa e in Italia

Numero di nuovi casi all'anno di carcinoma del collo dell'utero per età in Italia e nel Sud Europa (64)



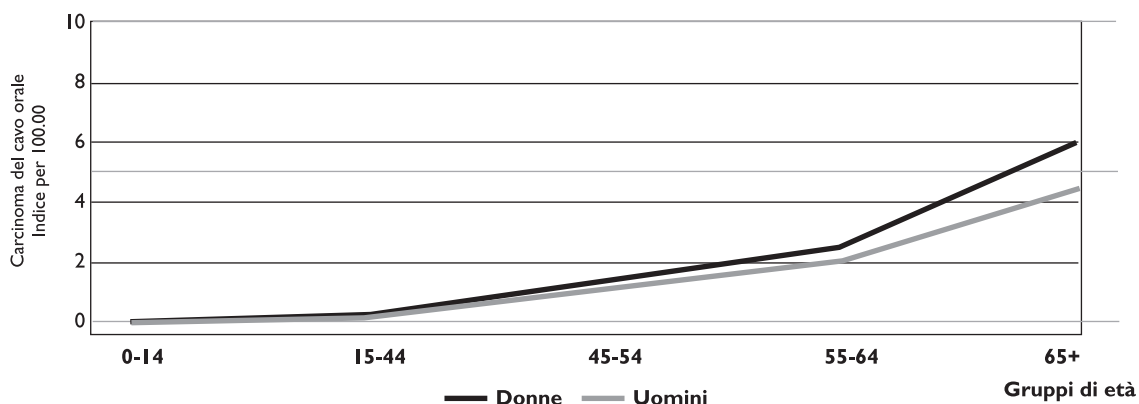
Stima dei nuovi casi di carcinoma del collo dell'utero in Italia per gruppi di età (64)



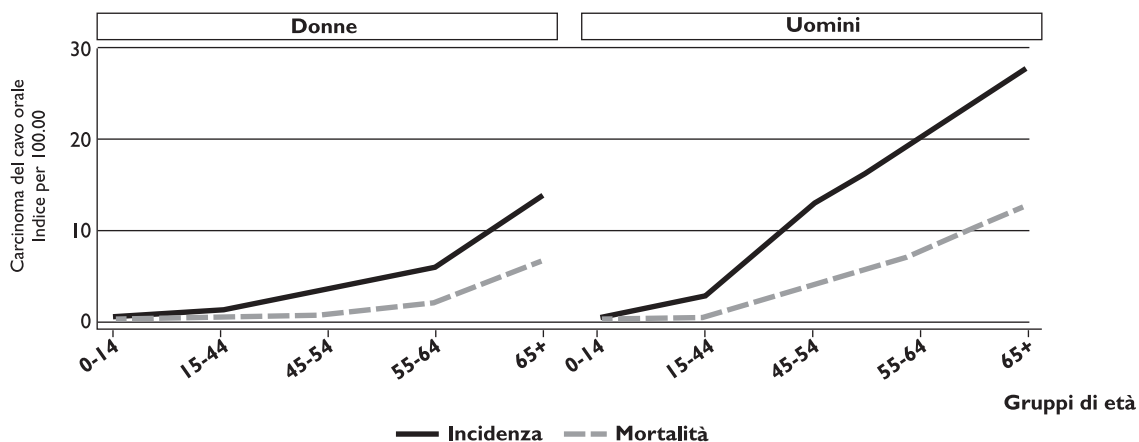
(continua a pagina 15)

(segue da pagina 14)

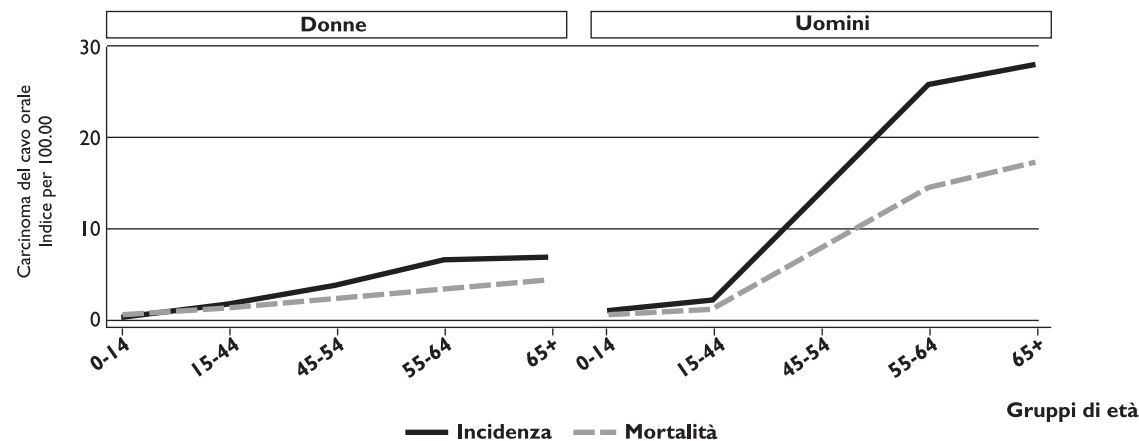
Incidenza di carcinoma anale per gruppi di età in Italia (64)



Incidenza e mortalità dei tumori del cavo orale per gruppi di età negli uomini e nelle donne in Italia (64)



Incidenza e mortalità dei tumori della faringe per gruppi di età negli uomini e nelle donne in Italia (64)



zione con tipi di HPV oncogeni (67, 68, 69). In ambedue i generi i pazienti con condilomi ano-genitali hanno un maggior rischio di sviluppare il carcinoma (70). Gli HPV 16 e 18 sono associati in percentuale maggiore alle neoplasie di ano, pene, testa e collo. Si presume che i meccanismi di oncogenesi nei tumori HPV correlati, che interessano gli uomini, siano simili a quelli delle donne. Nell'uomo Vi è una regione, per esempio del canale anale, dove l'epitelio squamoso incontra l'epitelio colonnare similmente al collo dell'utero: questo può spiegare in parte il meccanismo comune di infezione (33), senza dimenticare la possibilità di una abrasione che interrompa la continuità del rivestimento epiteliale. Circa il 90% dei tumori a cellule squamose dell'ano è associato a HPV (71).

Quali sono la prevalenza e incidenza dell'infezione HPV negli uomini?

I dati disponibili in letteratura indicano che le patologie correlate all'infezione da HPV negli uomini hanno un peso non trascurabile. La mancanza di programmi periodici di prevenzione per gli uomini come il Pap-test nelle donne, rende ancora più difficile valutare il peso clinico, economico e sociale dell'infezione nei maschi. Attualmente il test per individuare la presenza del DNA di HPV (HPV-DNA test) è in grado di identificare la presenza dell'infezione, ma non è in grado, quando le manifestazioni cliniche sono assenti, di fornire informazioni riguardo al momento esatto dell'infezione (67). La storia naturale dell'infezione da HPV, il viraggio da positivo a negativo e viceversa dell'HPV DNA test, il ruolo svolto dal sistema immunitario nel creare un'immunità, la possibilità che il virus resti dormiente a livello

delle cellule basali per poi riattivarsi in seguito, sono aspetti non ancora del tutto chiariti. Alcune review come quella di Dunne indicano una stima di prevalenza tra l'1,3% e il 72,9%, e con il 56% di studi che riportano una prevalenza $\geq 20\%$ (72). L'HPV 16 è costantemente indicato come il tipo comune, seguito da HPV 18, anche se negli uomini si registra rispetto alle donne una maggiore prevalenza dei tipi 6 e 11. Lo studio "HPV in Men" (HIM) dell'infezione da HPV negli uomini con età maggiore di 18 anni, ha evidenziato una prevalenza complessiva dell'infezione del 65,2%, elevata e costante in tutte le età (73). Gli studi di

Quasi il 30% di tutti i nuovi casi di carcinomi HPV correlati sono negli uomini, i quali potrebbero essere prevenuti con la vaccinazione

siero-prevalenza possono essere di aiuto anche per capire l'infezione da HPV e la storia della malattia nei maschi (74, 75, 76). In Australia, in un campione di soggetti maschi con età compresa tra 0 e 69 anni la prevalenza di HPV è risultata inferiore rispetto alle donne (17,8% vs 23,8%). Il National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (77) mostra una prevalenza complessiva costante tra i maschi di età compresa tra i 14-59 anni pari a 12,2%, naturalmente inferiore rispetto alle donne (72, 75, 76, 78, 79). Probabilmente l'aggressività infettiva dell'HPV nell'uomo è inferiore (77). In uno studio prospettico di coorte condotto negli

Stati Uniti in 290 uomini dai 18 ai 44 anni, l'incidenza totale è stata tra il 29% e il 42% per qualsiasi infezione da HPV (80). Uno studio, non condiviso da tutti, condotto in Italia ha evidenziato che gli uomini sani, partner sessuali di donne HPV positive, hanno maggiori probabilità (circa 70%) di essere infettati, rispetto alla situazione inversa cioè donne sane partner di uomini infetti da HPV. Gli uomini rappresentano una fonte importante di trasmissione (81). In una review (82) in Europa ogni anno nell'uomo, è stimato che i nuovi casi di carcinoma correlato alle sedi anatomiche interessate dall'infezione HPV sono 72.694. Di questi, 17.403 casi potrebbero essere correlati all'infezione da HPV, di cui 15.497 attribuibili esclusivamente all'HPV 16 e 18; inoltre i nuovi casi ogni anno nella popolazione maschile di condilomi genitali, attribuibili all'HPV 6 e 11, sono compresi tra i 286.682 e i 325.722. Quasi il 30% del totale di nuovi casi di carcinoma HPV correlati negli uomini potrebbe essere prevenuto con programmi di vaccinazione per il genere maschile (82). Dati simili si sono registrati anche in USA (50). In Italia, l'ultimo report del WHO sull'infezione da HPV e tumori correlati, evidenzia 5.433 nuovi casi di carcinoma dell'ano, del pene, della regione testa-collo negli uomini in Italia, di cui 1.863 attribuibili a HPV 16 e 18 (64). Negli ultimi anni è stata rilevata la possibilità che l'HPV possa essere per l'uomo causa di infertilità quando presente nel liquido seminale. La ridotta o assente motilità degli spermatozoi sembrerebbe essere causata anche dall'HPV legato alla superficie spermatica (83). Altri studi dimostrano che il virus potrebbe anche infettare l'ovocita (84) ed essere possibilmente associato ad alcuni insuc-

cessi osservati a seguito di fecondazione assistita in vitro (85). Si tratta di osservazioni in attesa di conferme, ma mostrano l'elevato interesse che esiste attorno all'argomento.

Prevalenza dell'HPV tra soggetti immuno-depressi

Il carcinoma dell'ano ha una incidenza molto alta negli uomini

che hanno rapporti sessuali con altri uomini (MSM), ancora di più nel sottogruppo di soggetti sieropositivi.

In uno studio condotto a San Francisco nei soggetti HIV positivi e non, la positività all'HPV è stata riscontrata in quasi il 94% dei soggetti HIV positivi rispetto al 61% dei soggetti HIV negativi. Lo stato del siste-

ma immunitario è legato al rischio di infezione e alla persistenza della malattia (86, 87, 88, 89). Pazienti HIV positivi hanno anche un maggior rischio di carcinoma anale (90, 91) con tassi di circa il 70 su 100.000 persone/anno, che è un numero superiore ai casi di carcinoma delle donne nel mondo (92). ●

gli obiettivi raggiunti dalla vaccinazione contro l'HPV

E possibile la profilassi vaccinale nei confronti delle malattie HPV correlate?

Sono disponibili in commercio due vaccini contro le infezioni da HPV. Uno protegge contro 2 e l'altro contro 4 sierotipi di HPV. Entrambi hanno dimostrato nelle donne fino a 25 anni e oltre, un'elevata efficacia anche a lungo termine contro le lesioni cervicali pre-cancerose, sicurezza e tollerabilità e una buona durata nel tempo dell'immunogenicità. Il vaccino quadrivalente viene indicato sia nella popolazione femminile sia nella popolazione maschile da 9 anni di età. Esso ha dimostrato, oltre alla protezione contro il carcinoma del collo dell'utero, un'elevata efficacia contro le lesioni precancerose vaginali e vulvari, le re-infezioni, le infezioni persistenti e protezione nei confronti del carcinoma anale nelle donne fino a 45 anni e nei maschi fino a 26 anni. Inoltre il vaccino quadrivalente consente la protezione verso i tipi 6 e 11 responsabili dei condilomi genitali. Il vaccino quadrivalente contiene, come principio attivo, particelle simil-virali (virus like particles - VLP) LI ottenute per tecnologia ricombinante da cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*). La composizione del vaccino comprende 20, 40, 40 e 20 µg rispettivamente di particelle purificate di tipi di HPV 6, 11, 16 e 18 in una soluzione iniettabile pari a 0,5 ml. Ogni VLP è purificata e combinata con un adiuvante (alluminio idrossifosfato

Per entrambi i vaccini disponibili è dimostrata un'elevata efficacia clinica a lungo termine contro le lesioni cervicali pre-cancerose, sicurezza e tollerabilità nel tempo dell'immunogenicità

solfato) come immunostimolante sicuro ed efficace (93).

Il vaccino bivalente contiene proteine virus like particles (VLP) purificate per HPV 16 e 18. Le proteine contenute nel vaccino sono prodotte mediante tecnologia del DNA ricombinante: esse sono ottenute da una cellula che ha ricevuto un gene che la rende capace di produrre proteine LI (cellule di insetto *Trichoplusia* con vettore baculovirus). Queste proteine si assemblano in particelle simil-virali all'HPV, in modo che il corpo umano le riconosca facilmente. Il vaccino contiene un sistema adiuvante AS04 a base di idrossido di alluminio e monofosforil lipide A (MPL), un lipide batterico purificato il quale agisce da immunostimolante, in grado di favorire la risposta del sistema immunitario. La fiala da 0,5 ml contiene 20 µg di tipo 16 e 20 µg di tipo 18, 500 µg di idrossido di alluminio e 50 µg di 3-O-desactyl-4-monofosforil lipide A (94). Il vaccino bivalente è indicato nel-

la popolazione femminile da 9 anni di età con dati di efficacia clinica in donne fino a 25 anni di età contro le lesioni precancerose e il carcinoma del collo dell'utero.

Quanto sono efficaci i vaccini?

Entrambi i vaccini hanno mostrato elevata efficacia contro le lesioni precancerose. I dati di efficacia del vaccino bivalente su un totale di 19.778 donne di età compresa tra 15 e 25 anni che hanno partecipato a due studi di fase II (95, 96) e a due studi di fase III (PATRICIA) (97, 98, 99), sono stati rispettivamente del 96% e del 100% (95) e, dopo 4 anni, del 94% (100). Un'analisi post hoc ha dimostrato un'efficacia contro HPV 16 e 18 pari al 98,9%.

Il vaccino quadrivalente da parte sua ha dimostrato su un totale di 20.541 donne di età compresa tra 16 e 26 anni valutate in studi di fase II e III con un follow up di 4 anni, un'efficacia globale di prevenzione delle lesioni precancerose correlate a HPV 16 e 18 (CIN 2/3 o AIS) del 100% nella popolazione per-protocol e del 99% nella popolazione HPV non infettata primitivamente. Secondo i dati combinati di tutti gli studi di fase II e III, l'efficacia di protezione HPV 6, 11, 16 e 18 nei confronti delle lesioni genitali esterne che includono condilomi genitali, neoplasie intraepiteliali vulvari e vaginali, è risultata essere del 99% per il PPE (per protocol efficacy) e del 95% nell'intention to treat (101, 102). Questi dati depongono per un'elevata efficacia

contro le lesioni precancerose del collo dell'utero per i due vaccini disponibili.

Quanto a lungo permane l'efficacia dei vaccini?

Dopo diversi anni di follow-up, è disponibile un numero sempre maggiore di dati circa la durata di efficacia vaccinale anche se attualmente non è ancora possibile conoscere la durata esatta della protezione conferita dal vaccino e se saranno necessarie dosi di richiamo (103). Per il vaccino quadrivalente sono disponibili due studi di follow up a lungo termine: uno studio di profilassi verso HPV 16 con un follow up di 8,5 anni ha dimostrato un'efficacia del vaccino del 100% (104); un secondo trial di fase III con follow-up a 7,5 anni è in corso nei Paesi nordici (103). Questo studio è in corso, e si concluderà a 15 anni, e fino a ora conferma un'efficacia del vaccino del 100% contro gli endpoint combinati di CIN, VIN, ValN e condilomi genitali nella popolazione studiata in un contesto di vita reale. Il vaccino bivalente ha dimostrato al momento una durata d'efficacia fino a 8,4 anni (105).

Quale è l'efficacia del vaccino nelle donne con età maggiore di 26 anni?

Uno studio internazionale condotto in più di 38 Paesi su 3.819 soggetti, mostra un'efficacia del vaccino per le donne "per protocollo" non preinfettate con età compresa tra 26 e 45 anni, del 90,5% ed esclusivamente per il tipo 16/18 dell'83,1%. Per HPV 6 e 11 la protezione è stata valutata del 100%. Lo studio ha anche rilevato che il 70% della popolazione arruolata era HPV DNA negativa, dimostrando che donne con un'età maggiore a 26 anni possono essere considerate non infetta-

te anche se con una vita sessuale attiva (106).

È efficace il vaccino nelle donne con precedente infezione?

Recenti studi hanno dimostrato in una popolazione di donne tra i 16 e i 26 anni con precedente infezione, HPV DNA negative, senza alcuna prova di infezione in atto, vaccinate con il vaccino quadrivalente e seguite per quasi 3,5 anni, un'efficacia del vaccino del 100% nei confronti di CIN 1/2/3, AIS e condilomi genitali causati da HPV 6, 11, 16, 18 (107). Un altro studio pubblicato nei primi mesi del 2012, condotto su donne di età compresa tra 26 e 45 anni,

*Anche dopo
intervento chirurgico
l'utilizzo del vaccino
riduce il rischio di
incidenza di successive
malattie correlate*

con pregresso trattamento chirurgico per le patologie HPV correlate e vaccinate con vaccino quadrivalente, ha evidenziato una riduzione del rischio di incidenza di successive malattie correlate all'infezione da HPV, tra cui lesioni di alto grado del 60% circa (108).

Quale è l'efficacia del vaccino nei confronti dei genotipi HPV non contenuti nel vaccino stesso, cioè la cosiddetta protezione crociata?

Entrambi i vaccini hanno dimostrato in studi di follow up fino a circa 3 anni, di garantire in parte una protezione crociata contro i genotipi HPV non contenuti nel vaccino, per lo più HPV 31, 33 e

45. Il vaccino bivalente analizzato negli studi di fase III, ha dimostrato cross-protezione contro l'infezione persistente e l'esito della malattia, anche se lo studio non era stato concepito per verificare questo tipo di risultato. Lo studio dimostra l'efficacia contro l'infezione persistente e CIN2+, anche se l'end point primario è inficiato dalla presenza di co-infezioni. I risultati hanno mostrato significatività statistica per HPV 31, 33 e 45 (109). Il vaccino quadrivalente è stato valutato in una review di due studi clinici (110) che hanno considerato la vaccinazione di donne generalmente non preinfettate con un'età compresa tra i 16 e i 26 anni di età, ed è stata evidenziata una riduzione di incidenza di HPV 31 e 45 associati a CIN 3/AIS dopo 3,6 anni di follow-up. Un altro studio ha riportato anche una piccola ma significativa riduzione di lesioni CIN 1-3/AIS correlate ad HPV 31, 33, 45, 52 e 58 (111). I risultati nel loro insieme non sono ancora definitivi e non è ancora chiaro se la protezione crociata duri nel tempo. Il WHO, l'FDA e i CDC tenendo conto del fatto che tutti gli studi sulla cross-protezione non sono studi ad hoc e che non tengono in considerazione co-infezioni con altri tipi di HPV, dichiarano che la cross protezione non è totalmente dimostrata e che sono necessari ulteriori studi per chiarire se è realmente presente e quanto essa possa durare. Un recente studio eseguito mettendo a confronto i dati di protezione crociata per entrambi i vaccini (112) mostrerebbe differenze di efficacia, a favore del vaccino bivalente, verso i tipi non vaccinali 31, 33 e 45, anche se dette differenze non sono significative e potrebbero essere riconducibili a disegni di studio differenti per i due vaccini.

Quale è l'efficacia del vaccino nella "real life"?

Nel 2011 un team australiano ha pubblicato i risultati di un primo studio di confronto di incidenza di anomalie del collo dell'utero rilevate prima e dopo l'inizio del programma di vaccinazione contro l'HPV in ragazze di età compresa tra i 12 e i 13 anni nella provincia di Victoria (113) dove la copertura vaccinale varia tra il 71% e il 79%. Lo studio ha rilevato una significativa riduzione nell'incidenza di lesioni precancerose di alto grado, passando dallo 0,80% allo 0,42% tra le ragazze con età inferiore a 18 anni dopo l'avvio del programma vaccinale. Un altro studio australiano condotto in otto cliniche specializzate in malattie sessualmente trasmissibili (MTS) sulla popolazione vaccinata e non, ha mostrato nel follow-up (114) che dopo 4 anni l'incidenza dei condilomi genitali non si era modificata nella popolazione di età superiore ai 21 anni, mentre nei soggetti di età inferiore a 21 anni si è registrata una riduzione del 94% di nuovi casi rispetto al periodo precedente il programma vaccinale. La stessa riduzione è stata rilevata anche negli uomini nella stessa fascia di età, mentre non si è registrata alcuna modifica negli uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini (MSM) (114). Altri due studi condotti in Nuova Zelanda (115) e negli Stati Uniti (California) (116) evidenziano una riduzione tra il 60% e il 30% della diagnosi di condilomi grazie a programmi vaccinali che neppure arrivano al 50% di copertura della popolazione target. Questi dati sono confermati anche dai lavori di Fairley (117, 118).

Quanto è sicuro il vaccino?

Entrambi i vaccini hanno dimostrato di essere sicuri negli studi

pre e postmarketing. I dati derivanti dalla sorveglianza in 5 anni di vaccinazione contro l'HPV con entrambi i vaccini hanno dimostrato un buon profilo di sicurezza, con una media di notifica di eventi avversi pari a 2-5 casi ogni 10.000 dosi (119, 120). Secondo i dati di pre-registrazione di entrambi i vaccini, si sono registrati 9 eventi avversi a seguito di somministrazione per il *quadrivalente* e 11 di rilevamento durante la sorveglianza post-marketing. Per il *bivalente* rispettivamente si sono registrati 19 eventi avversi subito dopo la vaccinazione (AEFI) e 6 durante la sorveglianza dopo la commercializzazione (PMS).

I dati di sorveglianza dimostrano un buon profilo di sicurezza con pochi eventi avversi

Gli eventi avversi più comunemente riportati mostrano una natura benigna e transitoria e sono principalmente dolore nel sito di iniezione, sincope vasovagale, vertigini, nausea, cefalea ed eruzioni cutanee. Le patologie segnalate in coloro che sono stati ospedalizzati (nell'ordine di 7 su 100.000) sono principalmente sincope, parestesia e convulsione. Nel mondo, sono attivi diversi sistemi di

notifica degli eventi avversi dopo somministrazione di vaccini e di prodotti farmaceutici. I due sistemi principali sono VigiBase in Europa e VAERS in America. Un recente studio di Labadie (121) (Box F) ha valutato la sicurezza dei vaccini HPV post registrazione e ha concluso come non ci sia alcun segnale di allarme in termini di eventi avversi e che gli eventi segnalati siano sovrapponibili sia ai dati di registrazione dei prodotti sia con la loro scheda tecnica. Un altro studio del 2007 ha mostrato come l'incidenza di alcune patologie (ad es. le malattie autoimmuni) segnalata dopo la somministrazione di vaccino non sia superiore all'incidenza naturale della malattia stessa nella popolazione generale (122, 123). In entrambi i vaccini, la percentuale di comparsa di malattie autoimmuni dopo la notifica di vaccinazione rimane bassa (< 6 casi/milione) e ben al di sotto di quanto previsto nella popolazione generale (124) (si vedano Box F e Box G).

E negli uomini?

Il peso delle malattie HPV correlate nell'uomo è elevato, anche se i tumori correlati all'HPV diagnosticati ogni anno negli uomini sono la metà del numero di casi di tumori correlati all'HPV diagnosticati nelle donne. Si tratta comunque di una proporzione di 1:2 rispetto alle donne (Box G). L'incidenza di tumori HPV correlati negli uomini è significativa, senza tener conto di altre malattie HPV correlate a più basso rischio. Tra le popolazioni più a rischio vi so-

● **I dati derivanti dalla sorveglianza in 5 anni di vaccinazione contro l'HPV con entrambi i vaccini hanno dimostrato un buon profilo di sicurezza, con una media di notifica di eventi avversi pari a 2-5 casi ogni 10.000 dosi, per lo più di natura lieve e transitoria**

Box F

Studi sulla sicurezza del vaccino (121)

Reports sul Gardasil e Cervarix in VigiBase per apparati

Apparati	Gardasil		Cervarix	
	numero	percentuale	numero	percentuale
Sistema emopoietico e linfatico	891	4%	67	2%
Disordini cardiaci	755	3%	75	3%
Disordini congeniti, familiari e genetici	112	0.5%	42	1%
Disordini dell'orecchio e del labirinto	494	2%	57	2%
Disordini endocrini	105	0.40%	6	0,20%
Disordini dell'occhio	1.905	8%	178	6%
Disordini gastrointestinali	6.787	28%	941	32%
Disordini generali	17.562	72%	2610	89%
Disordini epatobiliari	135	1%	12	0.40%
Disordini del sistema immunitario	568	2%	111	4%
Infezioni	2.175	9%	137	5%
Complicazioni delle procedure	4.197	17%	194	7%
Indagini	19.494	80%	811	28%
Disordini del metabolismo e della nutrizione	632	3%	51	2%
Disordini muscolo-scheletrici	5.972	25%	638	22%
Neoplasie	268	1%	15	1%
Disordini del sistema nervoso	20.194	83%	2227	76%
Gravidanza, puerperio e periodo perinatale	959	4%	100	3%
Disordini psichiatrici	2.074	9%	156	5%
Disturbi renali e urinari	451	2%	38	1%
Disordini del sistema riproduttivo	1.225	5%	115	4%
Disordini dell'apparato respiratorio	2.719	11%	368	12%
Disordini della cute e del tessuto sottocutaneo	7.550	31%	836	28%
Disordini sociali	539	2%	23	1%
Procedure mediche e chirurgiche	1.157	5%	48	2%
Disordini vascolari	1.950	8%	311	11%

Reports sul Gardasil in VAERS e VigiBase (121)

AEFI	VAERS		VigiBase	
	numero	percentuale	numero	percentuale
Sincope, sincope vasovagale	1.896	15%	3.239	12%
Reazione locale	1.741	14%	4.824	18%
Vertigini	1.572	13%	3.230	12%
Nausea	1.164	9%	2.492	9%
Cefalea	937	8%	2.810	10%
Reazione allergica	725	6%	213	1%
Orticaria	612	5%	1.179	4%
Evento trombo-embolico venoso	56	0.5%	43	0,2%
Disordine autoimmune	51	0.4%	123	0,4%
Sindrome di Guillan Barrè	42	0.35	123	0,4%

(continua a pagina 22)

La vaccinazione contro HPV

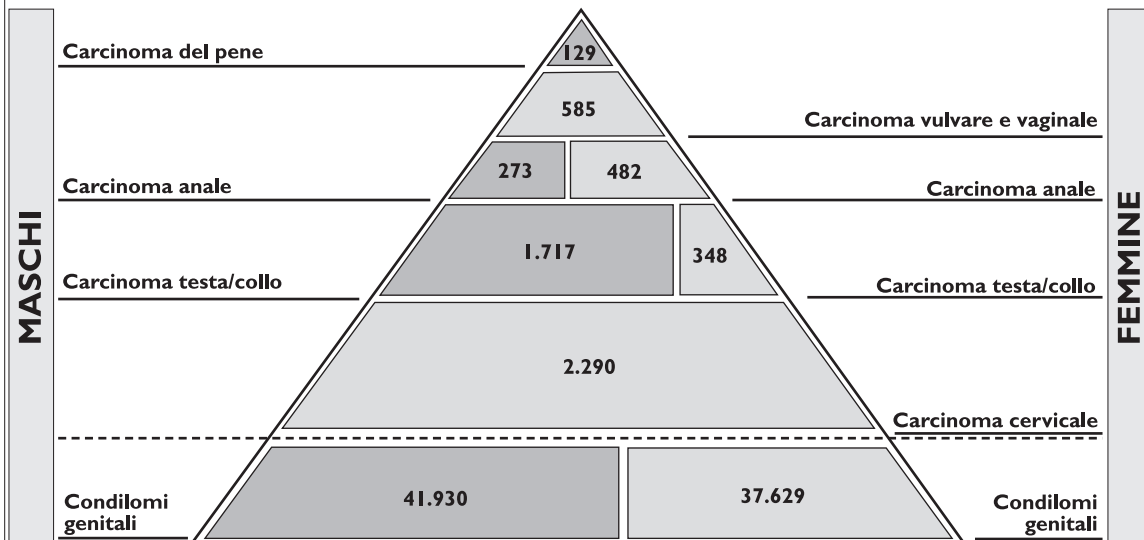
un passo avanti nel ridurre diseguglianze nella società

(segue da pagina 21)

AEFI	VAERS		VigiBase	
	Numero	Percentuale	Numero	Percentuale
Anafilassi	28	0,2%	107	0,4%
Decesso	32	0,3%	118	0,4%
Mielite	10	0,1%	31	0,1%
Pancreatite	9	0,1%	49	0,2%
Disordine del motoneurone	2	0,0%	2	0,0%
Reports sul Cervarix in RIVM e VigiBase (121)				
AEFI	RIVM		VigiBase	
	Numero	Percentuale	Numero	Percentuale
Sincope, sincope vasovagale	56	8,7%	256	8,7%
Reazione locale	105	16,2%	377	12,8%
Vertigini	11	1,7%	398	13,5%
Nausea	nr	nr	376	12,8%
Cefalea	44	6,8%	620	21,15
Reazione allergica	nr	nr	31	1,1%
Orticaria	4	0,6%	110	3,7%
Evento trombo embolico venoso	nr	nr	43	1,5%
Disordine autoimmune	nr	nr	6	0,2%
Sindrome di Guillan Barrè	1	0,2%	15	0,5%
Anafilassi	1	0,2%	61	2,1%
Decesso	0	0,0%	6	0,2%

Box G

Dati di incidenza dell'HPV in Italia in entrambi i generi



Tratto da WHO/IICO HPV Information Centre. Third edition 2010

no: i soggetti MSM che mostrano di avere, secondo alcuni studi, un rischio 30 volte superiore di sviluppare il carcinoma anale rispetto al resto della popolazione (125, 126) e i pazienti HIV positivi che mostrano un elevato rischio di sviluppare lesioni HPV correlate verso le quali il vaccino ha dimostrato di essere molto efficace (91). Recenti studi randomizzati di validazione di efficacia, immunogenicità e sicurezza del vaccino quadrivalente in una popolazione maschile di 4.065 di età compresa tra i 16 e i 26 anni, includente 602 soggetti MSM (127) hanno rilevato un'efficacia nei confronti di lesioni genitali esterne pari al 92,4% nella popolazione maschile non MSM, e al 79% nella popolazione MSM. Anche per l'infezione persistente il vaccino ha dimostrato di avere un'efficacia pari all'83% negli uomini non MSM e al 94% nella popolazione MSM. Un altro studio condotto sull'efficacia nei confronti di qualsiasi tipo di neoplasia intraepiteliale anale in una popolazione MSM, ha dimostrato un'efficacia globale sulla popolazione per-protocol del 77% e un'efficacia, esclusivamente per i tipi di HPV contenuti nel vaccino, pari al 92% (128). Altri studi (129) hanno verificato la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino negli uomini (Box H).

- Il peso delle malattie HPV correlate nell'uomo è elevato
- Una proporzione di 1:2 rispetto alle donne

Come è la risposta anticorpale indotta dal vaccino?

WHO, FDA e CDC hanno affermato che i correlati immunitari di protezione verso le infezioni da HPV e le malattie HPV correlate non sono noti al momento. Ciò significa che non sono noti i livelli anticorpali che possono o non possono essere considerati in grado di garantire protezione. Per valutare i livelli di immunogenicità sono state impiegate metodiche diverse. Per il vaccino quadrivalente viene utilizzato principalmente un tipo specifico di immunofissazione - Luminex (cLIA), mentre per il vaccino bivalente si utilizza un metodo immunoenzimatico (ELISA) che misura in totale gli anticorpi IgG indotti dal vaccino. Entrambi i metodi dimostrano livelli di sieropositività pari al 98-99% (93, 94). I titoli anticorpali indotti dal vaccino quadrivalente, in particolare contro il tipo 18, sembrano essere inferiori nel tempo a quelli del vaccino bivalente, sebbene gli end point clinici abbiano dimostrato una elevata e prolungata nel tempo, efficacia. Il WHO

ha dichiarato che gli studi di immunogenicità tra vaccini HPV non possono essere paragonati, soprattutto tenendo in considerazione le metodiche utilizzate per la misurazione.

Quale è la situazione della vaccinazione HPV non solo in Europa?

Nel 2011 negli Stati Uniti, i CDC e l'ACIP, prendendo in considerazione i dati di efficacia dei due vaccini, i tassi di copertura relativamente bassi in quel Paese e l'incidenza delle malattie HPV correlate, hanno deciso di raccomandare la vaccinazione di routine non solo per le ragazze, ma anche per i ragazzi, cioè di adottare la vaccinazione cosiddetta "gender neutral". Australia e Canada, che dispongono entrambi di un sistema sanitario pubblico, avevano in precedenza deciso di immunizzare la popolazione femminile, attraverso programmi di vaccinazione scolastici, riuscendo a ottenere coperture elevate e ampie tra le varie coorti di donne giovani. In particolare in Australia la co-

Box H

Efficacia del vaccino sull'uomo			
Efficacia del vaccino quadrivalente negli studi negli uomini (129, 128, 130)			
	Giuliano AR 2011	Palefsky JM 2011	Goldstone S 2010
Popolazione	Per-protocollo (16-26 anni)	Per-protocollo (16-26 anni)	Per-protocollo (16-26 anni)
Lesioni genitali esterne	90,4% (95% CI: 69,2-98,1)		
AIN		77,5% (95% CI: 39,6-93,3)	91,7% (95% CI: 44,6-99,8)
Condilomi anogenitali	89,4% (95% CI: 65,5-97,9)		

pertura in alcune Regioni è di circa l'80%: recenti studi epidemiologici ed ecologici hanno mostrato una forte riduzione dei condilomi genitali (117, 118) nonché una riduzione di lesioni CIN 2/3 in una fascia della popolazione vaccinata, evidenziando così i benefici precoci di una campagna vaccinale estesa e ben fatta. Visti gli ottimi risultati ottenuti, all'inizio del 2012 l'Australia ha deciso di raccomandare la vaccinazione di routine non solo nella popolazione femminile, ma anche in quella maschile, programma che comincerà a inizio 2013. Anche il PBAC in Canada ha adottato una scelta analoga. In tal modo, Australia e Canada anche in uno scenario di alti tassi di copertura - differentemente dagli Stati Uniti - hanno riconosciuto il peso delle malattie HPV correlate in entrambi i generi e l'opportunità della vaccinazione "gender neutral".

In Europa, raccomandazioni per la vaccinazione HPV della popolazione femminile sono state introdotte in quasi tutti i Paesi, alcuni di essi offrono anche programmi finanziati a livello nazionale o regionale. La vaccinazione fu introdotta nel 2007-08 in Belgio, Francia e Germania, seguite subito dopo dall'Italia. Gli altri Paesi hanno iniziato più tardi. Così, a dicembre 2010, la vaccinazione contro l'HPV risultava raccomandata in 21 Paesi, rispetto ai 12 Paesi nel febbraio 2008 (131, 132). Alcuni hanno raccomandato, ma non ancora introdotto un programma nazionale di vaccinazione.

In Italia la vaccinazione anti-HPV è offerta in maniera attiva e gratuita alle sole coorti di dodicenni. Il programma è iniziato ufficialmente a inizio 2008. In alcune Regioni si è anche implementato un programma con più coorti vaccinali. Ad esempio la Regione Basilicata

ha avviato un programma con una strategia a 4 coorti (12, 15, 18 e 25 anni) e questo ha permesso a oggi di coprire quasi tutta la popolazione target con elevati tassi di copertura, pari al 70-80%, chiudendo le coorti intermedie tra i 12 e i 21 anni nel giro di tre anni garantendo così una protezione precoce a un'ampia parte della popolazione giovane femminile. Altre Regioni hanno adottato strategie vaccinali a due coorti, 12 e 16 anni. Diverse Regioni, infine, attuano un'offerta a prezzo agevolato per le coorti che non rientrano tra quelle previste in offerta gratuita, vale a dire che le ragazze e le donne che intendano

I tassi di copertura variano in base ai programmi di vaccinazione nazionali: dove sono meglio strutturati si raggiunge anche l'80%

ricevere il vaccino possono farlo a un prezzo molto inferiore a quello che pagherebbero in farmacia: la vaccinazione viene praticata in centri vaccinali pubblici delle Aziende Sanitarie Locali o negli ospedali, come in Regione Lombardia.

Un'elevata eterogeneità nelle strategie per la vaccinazione contro l'HPV si osserva anche a livello europeo. Le raccomandazioni per l'età di vaccinazione sono diverse

(vanno dai 10 ai 18 anni), così come diversi sono i cosiddetti programmi di recupero (che vanno dai 12 ai 24 anni). In tutti i Paesi europei la politica di vaccinazione ha come popolazione target le ragazze/giovani donne, a eccezione dell'Austria, dove esiste una raccomandazione per le ragazze e i ragazzi anche se non esiste ancora un programma nazionale. I programmi di vaccinazione sono, nella maggior parte dei casi, finanziati dai Sistemi Sanitari Nazionali, e in alcuni Paesi è stato adottato un sistema di co-payment; nei Paesi dove non esiste un programma nazionale il vaccino è totalmente a carico dell'utente.

Per quanto riguarda i livelli di copertura vaccinale esistono marcate differenze: nei Paesi in cui il sistema sanitario ha previsto programmi di vaccinazione scolastici, come il Regno Unito, i tassi di copertura hanno dimostrato di superare l'80%. Nei Paesi con vaccinazione on-demand, i tassi di copertura medi sono circa il 50%. L'Italia, malgrado l'offerta attiva e gratuita, ha un tasso medio di copertura di circa il 60% (per tre dosi somministrate) con forte disomogeneità tra Regione e Regione, arrivando alcune a circa l'80%, mentre in altre le percentuali sono ancora basse.

Viste queste differenze in termini di raccomandazioni, funding e attuazione dei programmi, sono necessari degli sforzi maggiori o strategie alternative, al fine di ottenere migliori tassi di copertura e un migliore impatto dei programmi vaccinali verso le patologie da HPV.

• Sono necessari degli sforzi maggiori o strategie alternative, al fine di ottenere migliori tassi di copertura e un migliore impatto dei programmi vaccinali verso le patologie da HPV

ritorno d'investimento: il rapporto costo-efficacia

La vaccinazione HPV: è un costo o un investimento?

Per completare la valutazione dell'efficacia della vaccinazione anti-HPV questa va valutata in base ai costi della stessa e a quanto riesce a contribuire nel ridurre i costi di trattamento delle patologie HPV correlate in un determinato contesto sanitario. Quale indicatore adeguato per questo tipo di valutazione si utilizza il QALY (133). Una panoramica dei risultati dei numerosi studi economici dimostra che la vaccinazione contro l'HPV produce benefici immediati sia dal punto di vista epidemiologico, sia in termini di costi evitati per i Sistemi Sanitari Nazionali dei vari Paesi.

Il rapporto costo-efficacia della vaccinazione HPV nelle donne è stato per esempio calcolato dal Canadian Public Health per entrambi i vaccini, per un importo di € 14.224 per il vaccino quadrivalente e € 21.540 per il vaccino bivalente, sapendo che il livello accettabile di un intervento sanitario per QALY guadagnato non deve superare £ 20.000 - 30.000 (134, 135) (circa 30.000 - 45.000 Euro). Il QALY valutato in Italia per il vaccino HPV quadrivalente è di € 9.569 (134). Questi dati supportano in modo chiaro una logica di costo/efficacia dei programmi di vaccinazione contro l'HPV anche se le analisi sono state condotte principalmente su singole coorti di donne con diverse età alla vaccinazione, e un gruppo aggiuntivo di recupero (catch-up) (134,

Una panoramica sugli studi economici dimostra che la vaccinazione anti-HPV produce benefici sia dal punto di vista epidemiologico, sia come costi evitati per i sistemi sanitari nazionali

135, 136, 137). Un recente studio (138) ha confermato il buon rapporto costo/efficacia in una strategia vaccinale multi-coorte nelle donne di 12, 15, 16 e 25 anni: sia considerando due coorti (12 e 15 anni) sia altre due coorti (18 e 25 anni) si è ottenuto un rapporto costo/efficacia molto interessante. Il costo per QALY è risultato essere pari a € 12,013, € 13,232, e € 15,890 per programmi vaccinali basati su due, tre e quattro coorti rispettivamente. Con una strategia vaccinale multi-coorte, la riduzione del numero di eventi HPV-correlati avviene prima (range: 3.8-6.4 anni) rispetto a una comparazione con una singola coorte (132).

Un recente documento del ECDC porta ulteriori elementi alla valutazione del rapporto costo/efficacia della vaccinazione HPV. La comparabilità tra i due vaccini disponibili è limitata dal punto di vista del rapporto costo-efficacia: il termine efficacia va visto nella prospettiva

va del beneficio ottenuto in indicazioni che sono estensivamente diverse. La valutazione dell'efficacia è compito del medico, ma la valutazione del rapporto costo-efficacia spetta al decisore politico, che sceglie l'obiettivo del programma vaccinale: o solo verso una universalità oncologica (donna e uomo) o verso una universalità neoplastica (inclusi i condilomi per esempio). Sulla ridotta copertura in molti paesi dei programmi a tre dosi, vi è inoltre una osservazione sollevata sempre nel documento citato, che porta a interrogarsi sulla verifica necessaria del rapporto costo-efficacia di una vaccinazione a due dosi, per la quale non esistono però ancora prove di efficacia.

È quindi auspicabile che ulteriori studi vengano portati avanti per poter dare maggiore supporto a quelle autorità che intendono rinforzare ed estendere i programmi vaccinali sulla popolazione femminile. Nei costi vanno inclusi anche le campagne di salute pubblica per la vaccinazione da un lato e i costi di prevenzione tradizionali dall'altro.

Nel novembre del 2011 negli USA il CDC, nel raccomandare la vaccinazione HPV sia alle ragazze sia ai ragazzi, considerava che la vaccinazione maschile fosse più utile dal punto di vista epidemiologico quando il tasso di copertura delle donne è relativamente basso. A dicembre 2011 anche in Australia si decideva di raccomandare la vaccinazione HPV con il vaccino quadrivalente in ragazzi di 12/13 anni di età (programma scolasti-

La vaccinazione contro HPV

un passo avanti nel ridurre disegualianze nella società

co) e due coorti di recupero sebbene la copertura con vaccino HPV nelle donne in Australia sia elevata (tra 70 e 80%) ed estesa (catch-up fino a 26 anni). Nel gennaio 2012 il National Advisory Committee on Immunization of Canada raccomandava la vaccinazione quadrivalente per i maschi tra i 9 e i 26 anni di età, benché la copertura della popolazione femminile fosse più elevata che negli USA (139).

In studi recenti che prendono in considerazione anche le patologie HPV correlate fuori dall'area del collo uterino, il costo per QALY guadagnato diminuisce in modo significativo. In uno studio di Elbasha (140) sono stati valutati i casi evitati in caso di vaccinazione dei ragazzi, accanto a quella delle ragazze. Ulteriori benefici incrementali derivanti dalla vaccinazio-

● **Tre Paesi hanno aperto la strada e raccomandano la vaccinazione sulla popolazione maschile per rompere il paradigma della trasmissione virale e per ridurre effettivamente le patologie HPV correlate nei due generi**

ne del maschio sono legati al livello di efficacia della vaccinazione alla sola popolazione femminile che varia a seconda dei tassi di copertura, alla durata della protezione e a seconda dei tipi di HPV considerati. Sono attesi maggiori benefici incrementali aggiungendo i ragazzi nel programma vaccinale (141) (Box I). Ragazzi e ragazze principalmente trarranno giovamento dalla vaccinazione contro l'HPV, se vaccinati di routine prima dell'inizio della attività sessuale.

Tre Paesi hanno aperto la strada e raccomandano la vaccinazione della popolazione maschile per

rompere il paradigma della trasmissione virale e per ridurre effettivamente le patologie HPV correlate nei due generi.

Si attendono benefici epidemiologici ed economici incrementali da un'estensione alla popolazione maschile della vaccinazione contro HPV?

Benché il cancro del collo dell'utero abbia il peso maggiore nel computo delle malattie HPV-correlate è anche vero che si ha un impatto altrettanto importante delle patologie extra uterine HPV-correlate, per entrambi i generi,

Box I

Studi di costo/efficacia			
Parametri	Jit 2008 (142)	Kim 2009 (143)	Elbasha 2010 (140)
Tipo di modello	Dinamico	Ibrido	Dinamico
Outcomes	Neoplasie cervicali e condilomi	Neoplasie cervicali, non cervicali e condilomi	Neoplasie cervicali, non cervicali e condilomi
Copertura	80%	75%	65-80%
Orizzonte temporale	100 anni	100 anni	100 anni
Età vaccinazione	12 anni	12 anni	9-26 anni
Coorte/i	Femminile e maschile	Femminile e maschile	Femminili e maschili
Programma Catch-up	Considerato	Non considerato	Non considerato
Efficacia vaccino	100%	100% femmine e 90% maschi. 50% per patologie non-cervicali	Circa 90%
Cross-protection	27%	12,1% - 54,0%	--
Durata protezione	Da 10 anni a tutta la vita	Tutta la vita	Tutta la vita
Prezzo per dose vaccino	£ 60-80,5	\$ 120	\$ 133
Livello di incertezza	Elevato	Medio-alto	Medio-alto
Obiettivo	Valutare la C/E della vaccinazione di routine delle ragazze 12enni contro l'infezione da HPV in UK (+catch-up; +maschi).	Valutare la C/E dell'inclusione dei ragazzi adolescenti in un programma di vaccinazione contro l'HPV in ragazze di 12 anni.	Valutare il valore e l'impatto sulla salute pubblica, negli Stati Uniti, della vaccinazione con il vaccino quadrivalente HPV sulle ragazze e donne includendo anche ragazzi e uomini (9-26 anni di età).

(continua a pagina 27)

(segue da pagina 26)

<p>Evidenze</p>	<p>È costo-efficace la vaccinazione di ragazze di 12 anni di età con un vaccino quadrivalente (£15,094 per QALY). È costo-efficace anche implementare una campagna di catch-up sulle ragazze fino a 25 anni di età (tra £ 14,000 e £ 19,000 per QALY). Non è costo-efficace la vaccinazione dei ragazzi, nel caso base (£33,281 per QALY con una soglia limite di £30,000). Solo con esiti femmine di Cito-Colpo-Istologica.</p>	<p>È costo-efficace la vaccinazione di routine contro l'HPV delle ragazze di 12 anni di età (costo per QALY guadagnato <\$ 50,000). Includere i ragazzi preadolescenti in un programma di vaccinazione di routine per le ragazze di 12 anni: non è costo-efficace (> \$100,000 per QALY guadagnato) quando si considerano solo gli esiti nella donna è costo-efficace (costo per QALY guadagnato = \$90,000) quando si considerano gli esiti combinati uomo/donna.</p>	<p>Includendo i ragazzi tra i 9 e i 26 anni di età, si potrebbe ulteriormente diminuire, entro 100 anni, il numero cumulato medio di casi di: condilomi genitali 5,146,000 CIN 2 / 3 708,000 carcinoma 116,000 morti per carcinoma 40,000 Il rapporto medio di costo-efficacia di questa strategia vaccinale è pari a: \$ 25,700 per QALY guadagnato se si valutano gli esiti da HPV 6/11/16/18. \$ 69,000 per QALY guadagnato se si valutano gli esiti da tutti gli HPV.</p>
<p>Elementi critici</p>	<p>Assunzioni discutibili: tasso di sconto per benefici clinici (nel breve termine non sono stati considerati), costo del vaccino (non tiene conto della riduzione dei prezzi dei vaccini). Dati mancanti: non ci sono tutti gli esiti HPV-correlati, si considerano solo carcinoma cervicale e condilomi genitali. Per il trattamento dei condilomi è stato utilizzato un costo più basso e meno recente rispetto a quello riportato in letteratura.</p>	<p>Costo del vaccino: variando il prezzo del vaccino da \$ 120 a \$ 87 (più alto di quello attualmente applicato al SSN italiano) si arriva a un costo per QALY guadagnato di \$63,000, ben al di sotto del valore soglia di convenienza economica (= \$100,000). Tasso di copertura vaccinale: per bassi livelli di copertura vaccinale nella donna la vaccinazione dei maschi porta a maggiori benefici clinici e a una maggiore riduzione del costo per QALY guadagnato.</p>	<p>La vaccinazione di ragazzi e uomini di età 9-26 anni contro le malattie HPV 6/11/16/18 correlate offre notevoli vantaggi per la salute pubblica ed è costo-efficace collocandosi al di sotto del valore soglia della convenienza economica (\$ 100,000).</p>

e in particolare, per i tumori di testa e collo per gli uomini. Dati convergenti provenienti da tutta Europa mostrano la crescente incidenza di tumori HPV correlati nel corso degli ultimi decenni, così come per il cancro anale per entrambi i sessi (Box L). Analogamente i condilomi ano-genitali negli uomini hanno un impatto sulla qualità della vita e hanno un peso rilevante sulle malattie HPV-correlate in entrambi i sessi. Proprio

sulla base della considerazione che l'efficacia e la sicurezza dei vaccini contro HPV sono paragonabili in uomini e donne, la strategia emergente più efficace per prevenire le patologie correlate al virus dell'HPV è presumibilmente

una copertura vaccinale universale. Dunque l'estensione della vaccinazione HPV alla popolazione maschile comporta benefici per entrambi i generi, dal punto di vista epidemiologico e di costo-efficacia (Box L).

- **L'estensione della vaccinazione HPV alla popolazione maschile comporta benefici per entrambi i generi, dal punto di vista epidemiologico e di costo-efficacia**

Box L

Stima di spesa (in milioni di euro) sostenuta per patologie HPV correlate in Italia (144)

Patologie	Femmina	Maschio	Totale per patologia
Cervicale (Range)	171,8 (159,2-184,4)		171,8 (159,2-184,4)
Non cervicali (Range)	35,0 (18,2-58,1)	69,4 (36,1-123,6)	104,4 (54,3-181,7)
Condilomi (Range)	35,3 (34,6-35,9)	28,7 (28,2-29,2)	64,0 (62,9-65,2)
Totale per sesso (Range)	242,1 (212,0-278,4)	98,1 (64,3-152,9)	340,2 (276,4-431,3)

È stato stimato che la spesa sostenuta in Italia per il trattamento delle patologie HPV-correlate nella donna, al netto dei costi per i programmi di screening, sia compresa tra i 200 e i 220 milioni di euro per anno. Sui costi assorbiti dalla gestione dei tumori non-cervicali a carico di vulva, vagina, testa-collo, ano e dalla papillomatosi respiratoria ricorrente (PRR) e sui costi dipendenti dalle patologie che l'HPV causa nell'uomo (ano, pene, testa-collo, condilomi e PRR) non erano sino a poco fa disponibili dati. Sulla base dei dati pubblicati dal WHO, dall'IARC e dall'ISS, è stato possibile calcolare i valori riportati in tabella. I costi delle patologie non-cervicali sono assorbiti nel 66,5% dei casi dalla popolazione maschile. Includendo il costo medio dello screening (circa 75 milioni di euro/anno), la spesa complessiva annualmente sostenuta per la prevenzione secondaria e il trattamento delle patologie HPV-correlate in Italia risulta pari a 415,2 milioni di euro (IC95%: 343,9 - 513,8 milioni di euro) (144). Questi valori sono comparabili a quelli di altri Paesi europei, come la Germania e il Regno Unito.

È l'uomo l'anello più debole nella lotta all'infezione?

Ancora alcune domande:

Perché solo alcune donne sviluppano la patologia? È in grado la risposta immunitaria di eliminare l'infezione da HPV? Come è possibile identificare le donne ad alto rischio di patologie HPV correlate? Quale è il ruolo dell'uomo nel paradigma dell'infezione HPV? È arrivato il tempo di una vaccinazione universale?

Il cumulo di conoscenza ed esperienza che il mondo della donna ha apportato a epidemiologi, ricercatori di base, clinici, programmatori sanitari e decisori politici ha consentito di consolidare l'approccio alla prevenzione delle malattie HPV correlate in molte parti del mondo, anche se molto rimane ancora da migliorare. Vi sono sicuramente delle domande aperte di ordine scientifico e medico. Alcune domande (145) stanno avendo delle risposte (Box M). Altre stanno emergendo ora e richiedono risposte urgenti e costruttive. Una domanda cruciale riguarda il paradigma di trasmissione reciproca tra partner sessuali del virus infettante. Una volta conosciuto che il virus provoca delle patologie nella donna e nell'uomo (fin dai lavori di Zur Hausen), una volta confermato il meccanismo della trasmissione, una volta consolidata l'osservazione a medio e lungo termine dell'efficacia e del rapporto rischio/beneficio della vaccinazione per HPV, una volta verificato che il raggiungimento degli obiettivi dei piani vaccinali non arriva agli obiettivi di copertura necessaria, c'è da domandarsi il perché l'uomo sia stato per anni tenuto lontano dai programmi di prevenzione delle malattie

Pesa la mancanza di programmi di screening e controlli medici periodici da parte degli specialisti sull'uomo nonostante il virus colpisca in modo simile alla donna

HPV correlate. Il ruolo del maschio nel paradigma dell'infezione da HPV non è affatto marginale sia in quanto può essere affetto da patologie correlate al virus sia perché ne contribuisce alla diffusione. È dimostrato che l'infezione nell'uomo non è dissimile da quella della donna per frequenza e per conseguenze. La mancanza di programmi di screening e di controlli medici periodici da parte di specialisti dedicati, e un'attitudine alla prevenzione fortemente ridotta rispetto alla donna, fanno dell'uomo un anello debole nel meccanismo dei programmi sanitari nazionali. L'uomo tende a informarsi meno sulle malattie, anche se alcuni studi sull'accettabilità da parte dell'uomo della vacci-

nazione HPV, riscontrano una sensibilità positiva di padri e madri, ovviamente, sul coinvolgimento dei propri figli (146, 147, 148).

I dati epidemiologici a oggi dimostrano che l'HPV impatta molto su entrambi i generi e che il carico della malattia non è indifferente sul maschio, tanto da giustificare l'inclusione di questo in programmi di raccomandazione dell'immunizzazione per HPV.

In sintesi, in Italia sono disponibili due vaccini: uno bivalente e uno tetravalente le cui caratteristiche sono state descritte nei capitoli precedenti.

La scelta del vaccino da utilizzare in scenari di Sanità privata o pubblica, dipende principalmente dal target della campagna di vaccinazione, da quale protezione aggiuntiva contro i tipi a basso rischio si cerca, oltretutto ovviamente dai meccanismi di aggiudicazione delle gare d'appalto.

Recentemente si è svolta una consensus conference italiana in merito alle patologie HPV correlate e alla raccomandazione del vaccino per i maschi. Un gruppo di esperti nazionali di diverse specialità mediche (andrologia, urologia, dermatologia, ginecologia, igiene e Sanità pubblica, virologia, pediatria, infettivologia) coordinati dalle Società Italiane di Andro-

logia, Medicina riproduttiva e Urologia hanno discusso l'opportunità di introdurre la vaccinazione HPV anche nell'uomo, basandosi sull'impatto e sulla trasmissibilità della malattia tra i due sessi. Gli esperti hanno pubblicato un documento di consenso che raccomanda, tra l'altro, l'estensione della vaccinazione HPV ai maschi di 12 anni iniziando l'introduzione attraverso il co-payment, e l'avvio di una campagna di sensibilizzazione più forte per informare delle evidenze di come sarebbe utile estendere la vaccinazione agli uomini (154).

Esiste quindi una crescente consapevolezza dell'opportunità di ridurre la trasmissione dell'infezione HPV tra partner sessuali e aumentare così l'efficienza e l'efficacia dei vaccini anti-HPV nel prevenire lo sviluppo delle patologie HPV correlate in entrambi i generi e ancora di ridurre il carico di

- **I dati epidemiologici a oggi dimostrano che l'HPV impatta molto su entrambi i generi e che il carico della malattia non è indifferente sul maschio, tanto da giustificare l'inclusione di questo in programmi di raccomandazione dell'immunizzazione per HPV**
- **Quanto consolidato a oggi in fatto di conoscenza pone delle domande ai decisori nei confronti del loro dovere di superare le barriere, non di ordine scientifico, medico o economico, ma di ordine etico, organizzativo, sociale e culturale che ancora oggi impediscono la soddisfazione della protezione della salute di uomo e donna nei confronti della infezione da HPV, anche come obiettivo di eguaglianza di genere**

queste patologie sulla qualità di vita della società. Gli studi di valutazione di costo/efficacia della vaccinazione HPV dimostrano la sostenibilità di programmi di vaccinazione allargati, che si stima possano contribuire a ridurre i costi di gestione nei sistemi sanitari di dette malattie.

Quanto consolidato a oggi in fatto di conoscenza pone delle domande ai decisori nei con-

fronti del loro dovere di superare le barriere, non di ordine scientifico, medico o economico, ma di ordine etico, organizzativo, sociale e culturale che ancora oggi impediscono la soddisfazione della protezione della salute di uomo e donna nei confronti dell'infezione da HPV, anche come obiettivo di eguaglianza di genere. Esistono elementi cruciali per una riflessione (Box N). ●

Box M

Altre domande sulla donna

Perché solo alcune donne sviluppano la patologia? (145) Le donne che non sviluppano una patologia HPV-correlata presentano un equilibrio nella risposta immunitaria cosiddetta cellulare, cioè mediata dai linfociti T verso numerosi antigeni prodotti dal virus e riescono a eliminarlo. Al contrario le donne che sviluppano un'infezione persistente non hanno questa risposta immunitaria, in quanto il loro sistema immunitario non riconosce questi antigeni (149).

È in grado la risposta immunitaria di eliminare l'infezione da HPV? Il mancato riscontro del DNA virale può voler dire che l'infezione è stata debellata, ma potrebbe anche voler dire che il virus è ancora presente ma in forma latente (150). L'ipotesi della persistenza in forma latente è però difficile da dimostrare nel genere umano (151).

Come è possibile identificare le donne ad alto rischio di patologie HPV correlate? Alcuni ricercatori stanno identificando dei biomarker per individuare la progressione della patologia. La carica virale e il genotipo sono importanti nel predire il rischio di sviluppare una neoplasia. Un recente studio pubblicato nel giugno del 2012 ha mostrato una specifica popolazione di cellule localizzata in una particolare area della cervice uterina dove si sviluppano i tumori HPV correlati (152). La presenza di queste cellule potrebbe essere il marker per differenziare le lesioni benigne da quelle pre-cancerose. Un altro marcatore semplice, di basso costo e molto affidabile è rappresentato dalla IMP3, un'oncoproteina fetale, in grado di predire il potere di invasione tumorale (153).

Box N

Elementi cruciali per una riflessione

Gli elementi cruciali per una discussione sulla vaccinazione HPV nell'uomo possono essere oggi così riassunti:

- la vaccinazione limitata alla donna non può arrivare a proteggere tutti gli uomini;
- la vaccinazione HPV nell'uomo costituisce la via più rapida per raggiungere una protezione di massa anche delle donne;
- la vaccinazione HPV nell'uomo rappresenta una corretta politica per ridurre le disuguaglianze di genere;
- il peso del carcinoma HPV correlato del distretto testa-collo è prevalente nell'uomo;
- l'uomo appare propenso a vaccinarsi (145, 146, 147);
- i condilomi e i tumori legati all'HPV nell'uomo rappresentano una sofferenza fisica ed emozionale sul soggetto e un carico sulla salute e sull'economia: effetti che si è dimostrato essere entrambi evitabili;
- le lezioni del passato dimostrano che le vaccinazioni mono-gender sono meno efficaci;
- il rapporto costo/efficacia della vaccinazione nell'uomo merita un dibattito più propositivo;
- alcuni studi dimostrano che sotto determinate condizioni (fra tutte gli esiti delle patologie HPV correlate nei due generi), la vaccinazione del maschio risulta costo-efficace (142, 143, 140).

ACRONIMI

ACIP = Advisory Committee on Immunization Practices
AEFI = Adverse Events Following Administration
AIN = Anal Intraepithelial Neoplasia
AIS = Adenocarcinoma In Situ
CDC = Centers for Disease Control and Prevention
CIN 1,2,3 = Cervical Intraepithelial Neoplasia (I, II, III)
CNA = National Advisory Committee on Immunization
ECDC = European Center for Disease Prevention and Control
EGL = External Genital Lesions
FDA = Food and Drug Administration
HPV = Human Papilloma Virus
IARC = International Agency for Research on Cancer
IOM = Institute of Medicine of the National Academies
ISS = Istituto Superiore di Sanità
MMWR = Morbidity and Mortality Weekly Report
MSM = Men who have Sex with Men
PBAC = Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PMS = Post Marketing Surveillance
QALY = Quality Adjusted Life Year
VAERS = Vaccine Adverse Event Reporting System
VAIN = Vaginal Intraepithelial Neoplasia
VigiBase = Database of WHO Global Individual Case Safety Reports (ICSR)
VIN = Vulvar Intraepithelial Neoplasia
WHO = World Health Organization

BIBLIOGRAFIA

1. **Harald Zur Hausen.** *Condylomata Acuminata and Human Genital Cancer.* Cancer Res 1976; 36: 794
2. **Grayson M.** *On the case senior editor for Nature Outlook in London Nature* 2012; 488: S16
3. **Gravitt P.** *The known unknowns of HPV natural history.* J Clin Invest 2011; 121 (12): 4593-4599
4. **Frazer IH et al.** *Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination.* Nature Rev Immunol 2004; 4: 46-54
5. **Genital HPV Infection - CDC Fact Sheet.** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). April 10, 2008. <http://www.cdc.gov/std/HPV/STDFact-HPV.htm>. Retrieved 13 November 2009
6. **Moody CA et al.** *Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation.* Nature Reviews Cancer 2010; 10: 550-60
7. **Munger K et al.** *Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis.* J Virol 2004; 78: 11451-60
8. **Crow JM.** *The Global Burden.* Nature 2012; 488: S2
9. **Hubbert NL et al.** *Human papilloma virus type 16 E6 increases the degradation rate of p 53 in human keratinocytes.* J Virol 1992; 66: 6237-41
10. **Dyson et al.** *pRB plays an essential role in cell cycle arrest induced by DNA damage.* Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95 (20): 11945-50
11. **Helt AM et al.** *Mechanisms by which DNA tumor virus oncoproteins target the Rb family of pocket proteins.* Carcinogenesis 2003; 24 (2): 159-69
12. **Chellappan S et al.** *Adenovirus E1A, simian virus 40 tumor antigen, and human papillomavirus E7 protein share the capacity to disrupt the interaction between transcription factor E2F and the retinoblastoma gene product.* Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89 (10): 4549-53
13. **Hughes FJ et al.** *E1 protein of human papillomavirus is a DNA helicase/ATPase.* Nucleic Acids Res 1993; 21 (25): 5817-23
14. **Seo YS et al.** *Cooperative assembly of the bovine papilloma virus E1 and E2 proteins on the replication origin requires an intact E2 binding site.* J Biol Chem 1993; 268 (21): 15795-803
15. **Yang L et al.** *The E1 protein of bovine papilloma virus 1 is an ATP-dependent DNA helicase.* Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90 (11): 5086-90
16. **Frattini MG et al.** *The role of the E1 and E2 proteins in the replication of human papillomavirus type 31b.* Virology 1994; 204 (2): 799-804
17. **Muller F et al.** *Characterization of the DNA-binding activity of the E1 and E2 proteins and the E1/E2 complex of human papillomavirus type 33.* J Gen Virol 1997; 78: 911-5
18. **Dixon EP et al.** *The E1 helicase of human papillomavirus type 11 binds to the origin of replication with low sequence specificity.* Virology 2000; 270 (2): 345-57
19. **Lu LG et al.** *Detection of human papilloma virus DNA in tissue sections of cervical carcinoma by in situ hybridization with digoxigenin labelled DNA probes.* Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi 1993; 22 (6): 341-3
20. **Conger HL et al.** *Human papillomavirus DNA replication. Interactions between the viral E1 protein and two subunits of human dna polymerase alpha/primase.* J Biol Chem 1999; 274 (5): 2696-705
21. **Masterson PJ et al.** *A C-terminal helicase domain of the human papillomavirus E1 protein binds E2 and the DNA polymerase alpha-primase p68 subunit.* J Virol 1998; 72 (9): 7407-19
22. **Laimins LA et al.** *Transactivation by the E2 protein of oncogenic human papillomavirus type 31 is not essential for early and late viral functions.* J Virol 1998; 72 (10): 8115-23
23. **Demeret C et al.** *Different mechanisms contribute to the E2-mediated transcriptional repression of human papillomavirus type 18 viral oncogenes.* J Virol 1997; 71 (12): 9343-9

La vaccinazione contro HPV

un passo avanti nel ridurre diseguglianze nella società

24. **Klump DJ et al.** *Differentiation-induced changes in promoter usage for transcripts encoding the human papillomavirus type 31 replication protein E1.* *Virology* 1999; 257 (1): 239-46
25. **Howley PM et al.** *Targeted mutagenesis of the human papillomavirus type 16 E2 transactivation domain reveals separable transcriptional activation and DNA replication functions.* *J Virol* 1996; 70 (3): 1602-11
26. **Doorbar J et al.** *Specific interaction between HPV-16 E1-E4 and cytokeratins results in collapse of the epithelial cell intermediate filament network.* *Nature* 1991; 352 (6338): 824-7
27. **Conrad M et al.** *The human papillomavirus type 6 and 16 E5 proteins are membrane-associated proteins which associate with the 16-kilodalton pore-forming protein.* *J Virol* 1993; 67 (10): 6170-8
28. **Franco EI et al.** *Epidemiology and natural history of human papillomavirus infection in women from a high-risk area of cervical cancer.* *J Infect Dis* 1999; 180 (5): 1415-1423
29. **Woodman CB et al.** *Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study.* *Lancet* 2001; 357 (9271): 1831-1836
30. **Muñoz N et al.** *Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer.* *Vaccine* 2006; 24 (Suppl 3): S3/1-10
31. **Baseman JG et al. 2005.** *The epidemiology of human papilloma virus infections.* *J Clin Virol* 2005; 32 (Suppl 1): S16-S24
32. **Goldstein MA et al.** *Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 10-2009. A 23-year-old woman with an abnormal Papanicolaou smear.* *NEJM* 2009; 360 (13): 1337-44
33. **Herfs M et al.** *Mucosal junctions: open doors for HPV and HIV infections?* *Trends in Microbiology* 2011; 19: 114-120
34. **Badaracco G et al.** *Molecular analyses and prognostic relevance of HPV in head and neck tumours.* *Oncol Rep* 2007; 17: 931-939
35. **Klussmann JP et al.** *Prevalence, distribution, and viral load of human papillomavirus 16 DNA in tonsillar carcinomas.* *Cancer* 2001; 92: 2875-2884
36. **Kreimer AR et al.** *HPV 16 semiquantitative viral load and serologic biomarkers in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas.* *Int J Cancer* 2005; 115: 329-332
37. **Kingma DW et al.** *Comparison of molecular methods for detection of HPV in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma.* *Diagn Mol Pathol* 2010; 19: 218-223
38. **Franceschi S et al.** *Human papillomavirus and cancers of the upper aerodigestive tract: a review of epidemiological and experimental evidence.* *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 567-575
39. **Delese E et al.** *Human Papillomavirus in infants: Transmission, Prevalence, and Persistence.* *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2012; 25: 93-97
40. **Grant LA et al.** *Considerations for HPV vaccination of mid adult women in the United States.* *Vaccine* 2011; 29 (13): 2365-2370
41. **Katki H et al.** *Risk estimation for the next generation of prevention programmes for cervical cancer.* *Lancet Oncol* 2009; 10 (11): 1022-1023
42. **Bosch FX et al.** *Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type specific implications in cervical neoplasia.* *Vaccine* 2008; 26 (suppl. 10): K1-K1621
43. **Plummer M et al.** *Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study.* *Cancer Causes Control* 2003; 14 (9): 805-814
44. **Collins S et al.** *Cigarette smoking is an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia in young women: a longitudinal study.* *Eur J Cancer* 2010; 46 (2): 405-411
45. **Moreno V et al.** *Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case control study.* *Lancet* 2002; 359 (9312): 1085-1092

- 46. Appleby P et al.** *Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies.* Lancet 2007; 370 (9599): 1609-1621
- 47. Munoz N et al.** *Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric casecontrol study.* Lancet 2002; 359 (9312): 1093-1101
- 48. Kim JJ et al.** *Modeling cervical cancer prevention in developed countries.* Vaccine 2008; 26 (suppl. 10): K76-K86
- 49. Goldie SJ et al.** *Projected clinical benefits and cost effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine.* J Natl Cancer Inst 2004; 96 (8): 604-615
- 50.** *Morbidity and Mortality Weekly Reports (MMWR) April 20, 2012. Vol. 61 No. 15* <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6115.pdf>
- 51. Bosch FX et al.** *Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer - burden and assessment of causality.* J Natl Cancer Inst Monogr 2003; 31: 3-13
- 52. Bruni L et al.** *Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta analysis of 1 million women with normal cytological findings.* J Infect Dis 2002; 12: 1789-99
- 53. Herrero R et al.** *Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica.* J Natl Cancer Inst 2000; 92: 464-74
- 54. Young TK et al.** *Factors associated with human papillomavirus infection detected by polymerase chain reaction among urban Canadian Aboriginal and non-Aboriginal women.* Sex Transm Dis 1997; 24: 293-8
- 55. Koutsky L.** *Epidemiology of genital human papillomavirus infection.* Am J Med 1997; 102 (5A): 3-8
- 56. Castle PE et al.** *A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica.* J Infect Dis 2005; 191 (11): 1808-1816
- 57. de Sanjose S et al.** *Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study.* Lancet Oncol 2010; 11 (11): 1048-1056
- 58. Gonzalez P et al.** *Behavioral/lifestyle and immunologic factors associated with HPV infection among women older than 45 years.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010; 19 (12): 3044-3054
- 59. Revzina NV et al.** *Prevalence and incidence of human papillomavirus infection in women in the USA: A systematic review.* Int J STD & AIDS 2005; 16 (8): 528-37
- 60. Clifford GM et al.** *Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: A meta-analysis.* Brit J Cancer 2003; 89: 101
- 61. Bosch FX et al.** *Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: A worldwide perspective.* J Natl Cancer Inst 1995; 87: 796-802
- 62. Moscicki A et al.** *Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females.* JAMA 2001; 285: 2995-3002
- 63. Collins S et al.** *High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship.* Int J Obstet Gynaecol 2002; 109: 96-8
- 64. WHO/ICO HPV - Human Papillomavirus and Related Cancers - Summary Report Update.** September 15, 2010 - Italy
- 65. Epicentro.** <http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/epid.asp>
- 66. Perino A et al.** *Prevalence of genital human papillomavirus and genotypes among young women in Sicily, South Italy.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17 (8): 2002-6
- 67. Giuliano AR et al.** *Epidemiology of human papilloma virus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions.* Vaccine 2008; 26 Suppl 10: K17-28
- 68. Lacey CJ et al.** *Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease.* Vaccine 2006; 24 Suppl 3: S3/35,S3/41

69. Greer CE et al. *Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts.* J Clin Microbiol 1995; 33 (8): 2058-63
70. Blomberg M et al. *Genital warts and risk of cancer-a Danish study of nearly 50,000 patients with genital warts.* J Infect Dis 2012; 205 (10): 1544-53
71. Palefsky J. *Anogenital squamous cell cancer and its precursors.* In: Goedert JJ, editor. *Infectious Causes of Cancer: Targets for Intervention.* Totowa (NJ): Humana Press; 2000. p. 498
72. Dunne EF et al. *Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature.* J Infect Dis 2006; 194 (8): 1044-57
73. Giuliano AR 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
74. Dunne EF et al. *HPV 6/11, 16, 18 seroprevalence in men in two US cities.* Sex Transm Dis 2009; 36 (11):71-4
75. Svare EI et al. *Seroreactivity to human papillomavirus type 16 virus-like particles is lower in high-risk men than in highrisk women.* J Infect Dis 1997; 176 (4): 876-83
76. Slavinsky J et al. *Seroepidemiology of low and high oncogenic risk types of human papillomavirus in a predominantly male cohort of STD clinic patients.* Int J STD AIDS 2001; 12 (8): 516-23
77. Markowitz LE et al. *Seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004.* J Infect Dis 2009; 200 (7): 1059-67
78. Stone KM et al. *Seroprevalence of human papillomavirus type 16 infection in the United States.* J Infect Dis 2002; 186 (10): 1396-402
79. Kreimer AR et al. *Gender differences in sexual biomarkers and behaviors associated with human papillomavirus-16, -18, and -33 seroprevalence.* Sex Transm Dis 2004; 31 (4): 247-56
80. Partridge JM et al. *Genital human papillomavirus infection in men: Incidence and risk factors in a cohort of university students.* J Infect Dis 2007; 196 (8): 1128-36
81. 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
82. Hartwig S et al. *Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review.* BMC Cancer 2012; 12: 30
83. Foresta C et al. *Human papilloma virus found in sperm head of young adult males affects the progressive motility.* Fertil Steril 2010; 93: 802-6
84. Foresta C et al. *Mechanism of Human Papillomavirus Binding to Human Spermatozoa and Fertilizing Ability of Infected Spermatozoa.* PLoS ONE 2011 6 (3): e15036. doi:10.1371/journal.pone.0015036
85. Perino A et al. *Human Papillomavirus infection in couples undergoing in vitro fertilization procedures: impact on reproductive outcomes.* Fertil Steril 2011; 95 (5): 1845-8
86. Chin-Hong PV et al. *Natural history and clinical management of anal human papillomavirus disease in men and women infected with human immunodeficiency virus.* Clin Infect Dis 2002; 35 (9): 1127-34
87. Mitsuyasu R. *Oncological complications of human immunodeficiency virus disease and hematologic consequences of their treatment.* Clin Infect Dis 1999; 29 (1): 35-43
88. Patel P et al. *Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003.* Ann Intern Med 2008; 148 (10): 728-36
89. Daling JR et al. *Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer.* Cancer 2004; 101 (2): 270-80
90. D'Souza G et al. *Incidence and epidemiology of anal cancer in the multicenter AIDS cohort study.* J Acquir Immune Defic Syndr 2008; 48 (4): 491-9

- 91. Piketty C et al.** *Marked increase in the incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients despite treatment with combination antiretroviral therapy.* AIDS 2008; 22 (10): 1203-11
- 92. Parkin DM et al.** *Global cancer statistics, 2002.* CA Cancer J Clin 2005; 55 (2): 74-108
- 93. Gardasil: Summary of Product Characteristics.** Available at: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19016/SPC/gardasil/>
- 94. Cervarix: Summary of Product Characteristics.** Available at: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20204/SPC/Cervarix/>
- 95. Harper DM et al.** *Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent LI virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: Follow-up from a randomised control trial.* Lancet 2006; 367 (9518): 1247-55
- 96. Harper DM et al.** *Efficacy of a bivalent LI virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: A randomised controlled trial.* Lancet 2004; 364 (9447): 1757-65
- 97. Paavonen J et al.** *Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): Final analysis of a double-blind, randomised study in young women.* Lancet 2009; 374 (9686): 301-14
- 98. Paavonen J et al.** *Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent LI virus-like-particle vaccine against infection with human papilloma virus types 16 and 18 in young women: An interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial.* Lancet 2007; 369 (9580): 2161-70
- 99. Hildesheim A et al.** *Effect of human papillomavirus 16/18 LI virus-like particle vaccine among young women with preexisting infection: A randomized trial.* JAMA 2007; 298 (7): 743-53
- 100. Paavonen J et al.** *End of Study results of PATRICIA: A phase III efficacy study of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in young women.* 26th International Papillomavirus Conference (IPVC). Montreal, Canada; July 3-8, 2010
- 101. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI).** *Declaration sur le vaccin contre le virus du papillome humain. Une déclaration d'un comité consultatif (DCC).* RMTC 2007 02/15;33(ACS-2):1
- 102. Ault KA.** *Effect of prophylactic human papillomavirus LI virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials.* Lancet 2007; 369 (9576): 1861-8
- 103. Kjaer SK.** *An evaluation of the Long-term effectiveness, immunogenicity and safety of Gardasil™.* EUROGIN congress 2011
- 104. Rowhani-Rahbar A et al.** *Evidence of immune memory 8,5 years following administration of a prophylactic human papillomavirus type 16 vaccine.* J Clin Virol 2011, doi: 10.1016/j.jcv.2011.12.009
- 105. Roteli-Martins C et al.** *Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: follow-up to 8.4 years.* 28th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID), Nice, France, May 4-8, 2010
- 106. Munoz N et al.** *Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: A randomised, double-blind trial.* Lancet 2009; 373 (9679): 1949-57
- 107. Lu B et al.** *Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and disease among women: a systematic review & meta-analysis.* BMC Infectious Diseases 2011, 11:13
- 108. Joura EA et al.** *Effect of the Human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data.* BMJ 2012; 344: e1401 doi:10.1136/bmj.e1401

La vaccinazione contro HPV

un passo avanti nel ridurre diseguglianze nella società

- 109. Skinner R.** *On behalf of the HPV PATRICIA Study Group. Cross-protective efficacy of Cervarix against oncogenic HPV-types beyond HPV 16/18. 25th International Papillomavirus Conference (IPvC). Malmo, Sweden, May 8-14, 2009*
- 110. Brown DR et al.** *The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) LI virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. J Infect Dis 2009; 199 (7): 926-35*
- 111. Wheeler CM et al.** *The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) LI virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic non vaccine HPV types in sexually active women aged 16-26 years. J Infect Dis 2009; 199 (7): 936-44*
- 112. Malagon T et al.** *Cross-protective efficacy of two human papilloma virus vaccines: a systematic review and meta - analysis. Lancet Infect Dis 2012; 12: 781-89*
- 113. Brotherton JM et al.** *Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. Lancet 2011; 377: 2085-92*
- 114. Read TRH et al.** *The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus vaccination programme. Sex Transm Infect 2011; 87: 544-547*
- 115. Oliphant J et al.** *Impact of the human papillomavirus vaccine on genital wart diagnoses at Auckland Sexual Health Services. NZMJ; 124 (1339): ISSN 1175 8716*
- 116. Bauer HM et al.** *Evidence of human papillomavirus vaccine effectiveness in reducing genital warts: an analysis of California public family planning administrative claims data, 2007-2010. Am J Public Health 202; 102 (5): 833-5*
- 117. Fairley CK et al.** *Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. Sex Transm Infect 2009; 85 (7): 499-502*
- 118. Fairley CK et al.** *What can surveillance of genital warts tell us. Sex Health 2010; 7(3): 325-7*
- 119. Agorastos T et al.** *Safety of human papillomavirus (HPV) vaccines: a review of the international experience so far. Vaccine 2009; 27: 7270-81*
- 120. Slade BA et al.** *Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. JAMA 2009; 302 (7): 750-57*
- 121. Labadie J.** *Postlicensure safety evaluation of human papilloma virus vaccines. International journal of risk & safety in medicine 2011; 23: 103-112*
- 122. Siegrist CA et al.** *Human papillomavirus immunization in adolescent and young adults. A cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. Pediatr Infec Dis J 2007; 26: 979-84*
- 123. IOM (Institute of Medicine) 2011.** *Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality. Washington, DC: The National Academies Press*
- 124. Calendrier vaccinal 2011.** BEH 2011; 10-11: 101-57. Disponible sur http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11_2011.pdf (consulté le 05/10/11)
- 125. Daling JR et al.** *Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. NEJM 1987; 317: 973-77*
- 126. Daling JR et al.** *Correlates of homosexual behavior and the incidence of anal cancer. JAMA 1982; 247: 1988-90*
- 127. Palefsky J.** *Efficacy of Gardasil in men aged 16-26 years naive to vaccine HPV types at baseline: The latest data. European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) International Multidisciplinary Conference; 02/17; 2010 02*
- 128. Palefsky J et al.** *HPV vaccine against Anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia NEJM 2011; 365: 1576-85*

- 129. Giuliano AR et al.** *Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males.* NEJM 2011; 364 (5): 401-11
- 130. Goldstone S.** *A case assignment methodology for determining quadrivalent HPV vaccine efficacy against AIN in men having sex with men.* 26th International Papillomavirus Conference. Montreal, Canada, July 2010
- 131. Dorleans F et al.** *On behalf of the VENICE 2 project gate keepers group. The current state of introduction of human papillomavirus vaccination into national immunisation schedules in Europe: first results of the VENICE2 2010 survey.* Euro Surveille 2010;15(47):pii=19730
- 132. European Centre for Disease Prevention and Control.** *Introduction of HPV vaccines in EU countries - an update.* Stockholm ECDC, 2012 ISBN 978-92-9193-377-8. Doi 10.2900/60814
- 133. Drolet M et al.** *The impact of anogenital warts on health-related quality of life: a 6-month prospective study.* Sex Transm Dis 2011; 38 (10): 949-956
- 134. Rawlins MD et al.** *National Institute for Clinical Excellence and its value judgments.* BMJ 2004; 329: 224-227
- 135. Mennini FS et al.** *Anti-HPV vaccination: A review of recent economic data for Italy.* Vaccine 2009; 27: A54-A61
- 136. Mennini FS et al.** *Health and economic impact associated with a quadrivalent HPV vaccine in Italy.* Gynecologic Oncology 2009; 112: 370-376
- 137. Chesson HW et al.** *Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in the United States.* Emerg Infect Dis 2008; 14 (2): 244-251
- 138. Favato G et al.** *Novel Health Economic Evaluation of a Vaccination Strategy to Prevent HPV-related Diseases.* Med Care 2012; 50 (12): 1076-1085
- 139. An Advisory Committee Statement (ACS).** *National Advisory Committee on Immunization (NACI). Update on Human Papillomavirus (HPV) Vaccines. January 2012 - Volume 37 - ACS-7 ISSN 1481-8531*
- 140. Elbasha EH et al.** *Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States.* Vaccine 2010; 28: 6858-6867
- 141. Brisson M et al.** *Incremental impact of adding boys to current human papillomavirus vaccination programs: role of herd immunity.* J Infect Dis 2011; 204 (3): 372-6
- 142. Jit M et al.** *Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom.* BMJ 2008; 337:a769. doi:10.1136/bmj.a769
- 143. Kim JJ et al.** *Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in women older than 30 years in the United States.* Ann Intern Med 2009; 151 (8): 538-545
- 144. Baio G et al.** *The Burden of Disease induced by HPV-related diseases in Italy.* SITI 2012 - XII Public Health Conference
- 145. Vargas-Parada L.** *Pathology: Three questions.* Nature 2012; 488: S14-S15
- 146. Brewer NT et al.** *Men's beliefs about HPV-related disease.* J Behav Med 2010; 33: 274-81
- 147. Hernandez BY et al.** *Acceptability of prophylactic human papillomavirus vaccination among adult men.* Hum Vaccin 2010; 6: 467-75
- 148. Reiter PL et al.** *Acceptability of HPV vaccine among a national sample of gay and bisexual men.* Sex Transm Dis 2010; 37: 197-203
- 149. Woo YL et al.** *A prospective study on the natural course of low-grade squamous intraepithelial lesions and the presence of HPV 16 E2-, E6-, and E7- specific T-cell responses.* Int J Cancer 2010; 126: 133-141

150. Gravitt PE. *The known unknowns of HPV natural history.* J Clin Invest 2011; 121: 4593-4599

151. Maglennon G A et al. *Persistence of viral DNA in the epithelial basal layer suggests a model for papillomavirus latency following immune regression.* Virology 2011; 414: 153-163

152. Herfs M et al. *A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer.* Proc Natl Acad Sci USA 2012; 109: 10516-10521

153. Lu D et al. *IMP3, a new biomarker to predict progression of cervical intraepithelial neoplasia into invasive cancer.* Am J Surg Pathol 2011; 35: 1638-45

154. Autori Vari *Conferenza di consenso sulle patologie da papilloma virus umano.* Carocci Editori, Roma. Ottobre 2011.

FONDAZIONE
GIOVANNI LORENZINI
MILAN, ITALY



GIOVANNI LORENZINI
MEDICAL FOUNDATION
HOUSTON, TX, USA



FONDAZIONE GIOVANNI LORENZINI
MEDICAL SCIENCE FOUNDATION

Viale Piave, 35

20129 MILANO

Tel.: 0039 - 02 - 29006267

Fax: 0039 - 02 - 29007018

Email: info@lorenzinifoundation.org