

Università degli Studi di Padova
Dipartimento di salute della donna e del bambino – SDB
U.O.C. Clinica Ginecologica ed Ostetrica
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

PAPILLOMA VIRUS E VACCINI

Dott.ssa C. Silvestrin

EPIDEMIOLOGIA DELLE INFEZIONI DA HPV

Le infezioni da HPV sono endemiche. Nel mondo occidentale, tra le donne con citologia cervicale normale la prevalenza di HPV mucosali varia dal 10 al 25%

Il periodo di incubazione dell'infezione è ancora non ben definito (notevole variabilità compresa tra le 6 settimane fino a 2 anni)

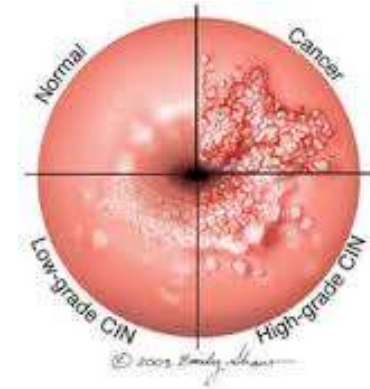
Le infezioni multiple da HPV (più di un genotipo presente) sono presenti nel 20-30% delle donne HPV positive

La positività per HPV può essere transiente

Oltre il 95% dei carcinomi cervicali invasivi contiene il genoma di HPV ad alto rischio e in particolare di HPV16 (55%), HPV18 (14-16%), HPV31 (6%), e HPV45 (8%)

MALATTIE HPV-CORRELATE

CANCRO CERVICALE

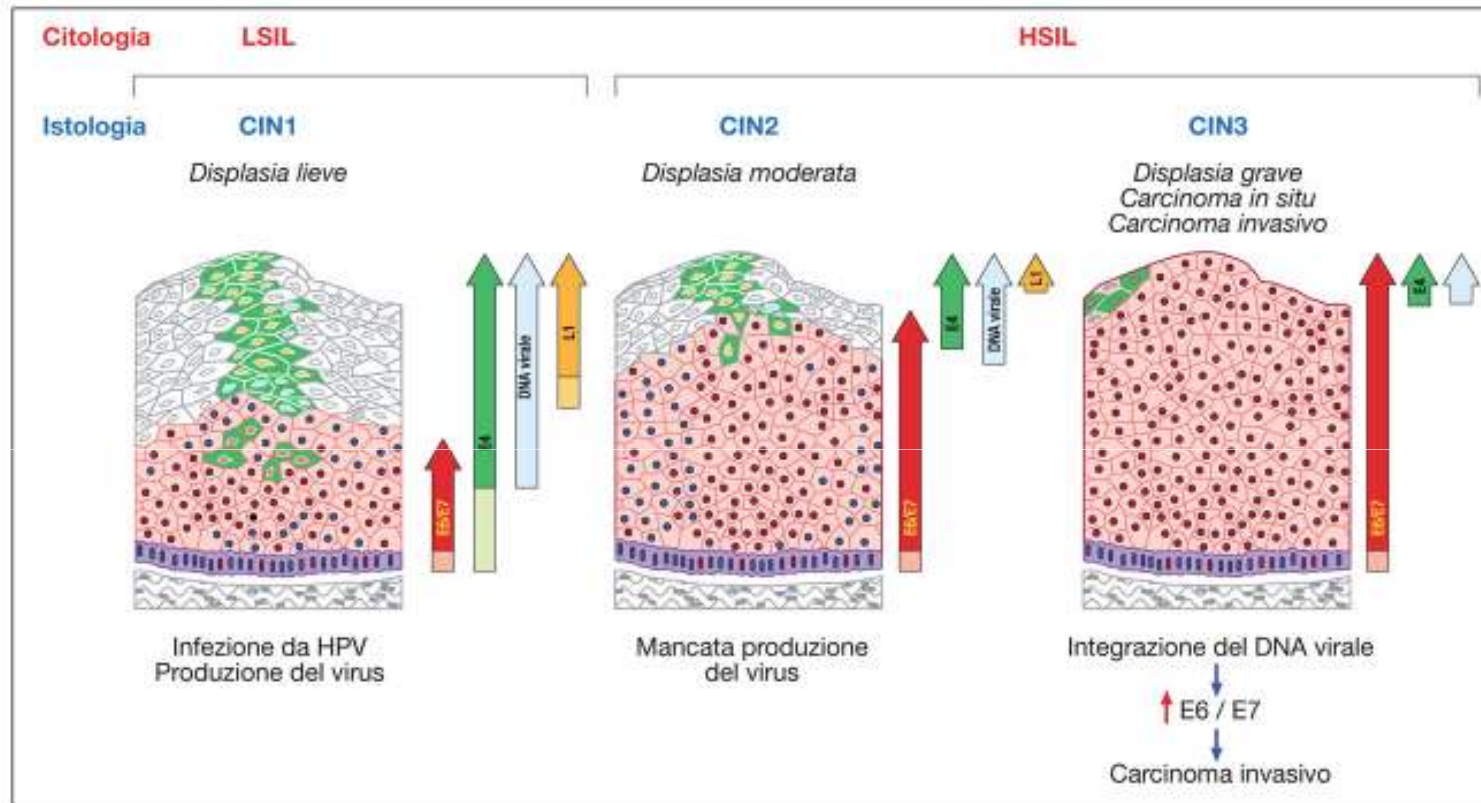


Nel mondo ogni anno si verificano 300 milioni di nuovi casi di infezione da HPV con 30 milioni di nuovi casi di lesioni intraepiteliali squamose di basso grado (LSIL) e 10 milioni di alto grado (HSIL)

Terzo tumore femminile: ogni anno nel mondo ci sono 500.000 nuovi casi di tumore del collo dell'utero con 250.000 morti

Ogni anno, in Italia, sono circa 3.500 le donne che si ammalano di cancro del collo dell'utero. Quasi la metà muore.

Modificazioni nell'espressione genica di HPV 16 e 18 durante lo sviluppo del carcinoma della cervice



L'integrazione del genoma di HPV in quello della cellula ospite è associata alla progressione della lesione da displasia lieve a carcinoma in situ e infine a carcinoma invasivo. Il sito di integrazione nel genoma virale è solitamente compreso tra il 3' di E1 e il 5' di E2, dando origine alla rottura o all'inattivazione dell'ORF di E2. La perdita funzionale di E2 determina un'aumentata espressione delle proteine oncogene E6 ed E7

MALATTIE HPV-CORRELATE

CANCRO VULVA E VAGINA

Tumori vulvari incidenza 27.000

Tumori vaginali incidenza 13.000

HPV 16-18 responsabili 60% tumori vaginali e 75-80% lesioni vulvari precancerose

MALATTIE HPV-CORRELATE

CANCRO ANALE

Incidenza 27.000 (in aumento)

HPV 16-18 responsabili 70-85% cancro anale e lesioni anali precancerose

MALATTIE HPV-CORRELATE

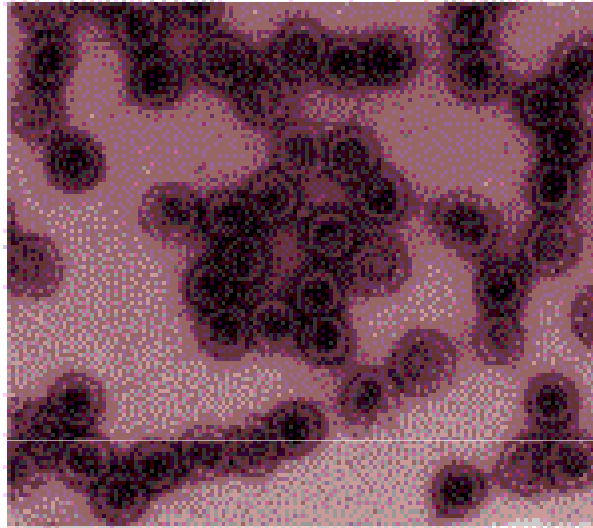
CONDILOMI GENITALI

HPV 6 e 11

L'incidenza dei conditomi acuminati stimata nei soli USA intorno all'1% dell'intera popolazione ed è in continuo aumento

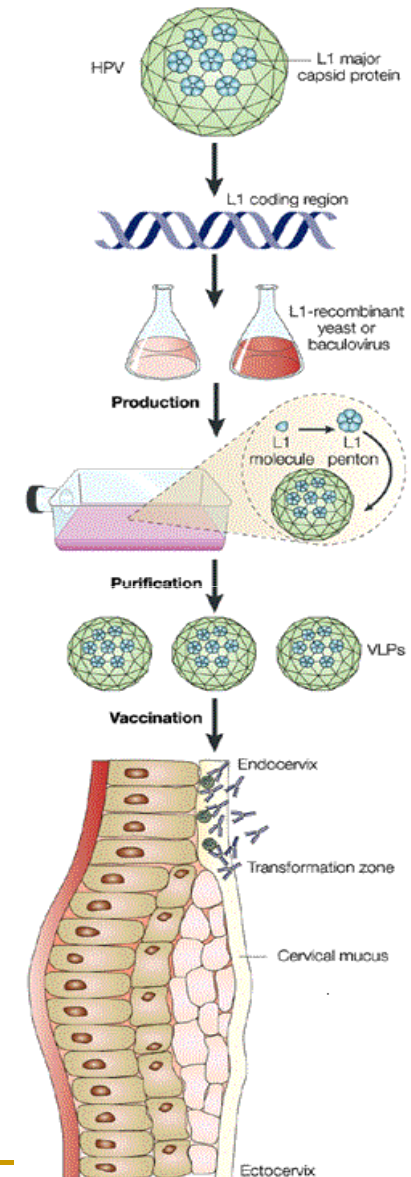
Il picco di incidenza si osserva tra i 18 e i 25 anni, con l'inizio dell'attività sessuale, e il rischio di contrarre un'infezione da HPV è direttamente proporzionale al numero di partner

PRODUZIONE DEL VACCINO



Il vaccino sviluppato è costituito da subunità della particella virale, definite **VLP (virus-like particle)**, rappresentate dalla proteina capsidica maggiore L1

La L1 stimola la produzione di anticorpi neutralizzanti



VACCINI

GARDASIL

Tetravalente HPV 6/11/16/18

autorizzato all'immissione in commercio dall'Aifa con delibera del 28 febbraio 2007 (costo al pubblico 171,64 euro)



CERVARIX

Bivalente HPV 16/18

autorizzato dall'Aifa con delibera del 29/10/2007 (costo al pubblico 156,79 euro)

- FDA approves Gardasil 9 for prevention of certain cancers caused by five additional types of HPV <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm426485.htm>.
- Cervarix--a second HPV vaccine. Med Lett Drugs Ther 2010; 52:37.

EFFICACIA

prevenzione dell'infezione o eventi clinici correlati

GARDASIL

2 grandi studi clinici randomizzati

STUDIO FUTURE II

Studio internazionale, prospettico in doppio-cieco, controllato con placebo

12.000 donne 15-26 anni randomizzate a 3 dosi di vaccino vs placebo

Escluse donne > 4 partner sessuali o storia citologia anormale

FOLLOW-UP DI 3 ANNI

- 1) Efficacia del vaccino 98% prevenire CIN2-3, adenocarcinoma in situ o cancro cervice HPV 16-18 correlati nelle donne “HPV-naive”
- 2) Efficacia 95% donne HPV-negative che non hanno ricevuto tutte le dosi del vaccino
- 3) Tassi di sieroconversione a 24 mesi:
 - 96% HPV6
 - 97% HPV 11
 - 99% HPV 16
 - 68% HPV 18
- 4) Vaccino ben tollerato

STUDIO FUTURE I

5455 donne 16-24 anni

Escluse donne > 4 partner sessuali o storia di citologia anormale o condilomi genitali

Obiettivo primario: determinare efficacia nel ridurre incidenza di condilomi, neopl. intraepiteliale vulvare o neoplasia intraepiteliale vaginale

Obiettivo secondario: determinare efficacia nel ridurre incidenza CIN1-3, adenocarcinoma in situ o cancro cervice

FOLLOW-UP DI 3 ANNI

- 1) Vaccino è efficace 100% prevenire malattia ano-genitale nelle donne “HPV-naive”
- 2) Vaccino è efficace 100% prevenire CIN1-3 o adenok in situ nelle donne “HPV-naive”
- 3) Vaccino ben tollerato

PREVENZIONE DELLA MALATTIA SUCCESSIVA

- Donne che avevano subito intervento chirurgico per malattia cervicale HPV-correlata, l'incidenza di successive CIN2-3 era più bassa nelle donne vaccinate rispetto al placebo
 - Donne trattate per condilomi genitali: soggetti vaccinati tassi più bassi di recidiva
-

CROSS-PROTEZIONE

Analisi secondarie combinate dei dati FUTURE I e II hanno dimostrato che il vaccino offre una protezione parziale contro HPV non vaccinali (HPV 31/33/45/52/58)

EFFETTI TERAPEUTICI

In entrambi gli studi FUTURE I e II non vi è alcuna prova che vaccinazione abbia alterato il corso della malattia o dell'infezione in donne con infezione da HPV al momento della somministrazione della prima dose di vaccino

Questi dati rafforzano uso del vaccino per PREVENIRE l'infezione piuttosto che come un intervento terapeutico per il trattamento di una pre-esistente infezione da HPV e malattie correlate

EFFICACIA

prevenzione dell'infezione o eventi clinici correlati

CERVARIX

STUDIO PATRICIA

Studio internazionale, prospettico, in doppio-cieco, controllato con placebo

18.000 donne 15-25 anni

Tre dosi Cervarix vs vaccino epatite A

Escluse donne > 6 partners o storia di colposcopia

FOLLOW-UP DI 3 ANNI

- Efficacia 93% prevenire CIN2, CIN3, adenocarcinoma in situ o cancro
- Efficacia vaccino nel prevenire infezioni persistenti HPV 16 e 18 è stata rispettivamente 94% e 91%
- Vaccino ben tollerato

EFFICACIA IN DONNE ANZIANE

Vaccinazione sembra essere sicura ed efficace nel prevenire l'infezione successiva in donne più anziane, ma beneficio complessivo è inferiore a quello delle femmine più giovani

Efficacia 44% donne > 25 anni

Efficacia 81% donne senza storia di infezione HPV

CROSS-PROTEZIONE

Cervarix ha dimostrato una protezione parziale contro HPV non vaccinali (HPV 31/33/45/52/58) che causano circa 20% dei tumori cervicali

Possibilità di declino della cross-protezione nel corso del tempo (studi con periodi di follow-up più lunghi)

EFFETTI TERAPEUTICI

I dati rafforzano l'uso del vaccino HPV per prevenire l'infezione piuttosto che come intervento terapeutico per il trattamento di una pre-esistente infezione HPV o malattie correlate

IMMUNOGENICITÀ

GARDASIL

Tutti i soggetti avevano Ab anti HPV6,11,16 e 18 rilevabili dopo il completamento delle dosi

Il vaccino porta a titoli anticorpali maggiori rispetto all'infezione naturale

A 36 mesi di follow-up i titoli anticorpali indotti dal vaccino erano comparabili o superiori a quelli da infezione naturale

IMMUNOGENICITÀ

CERVARIX

L'immunizzazione da Cervarix ha indotto una media dei titoli anticorpali superiore a Gardasil

2,3-4,8 volte superiore HPV 16

6,8-9,1 volte superiore HPV 18

... ma l'induzione di titoli sierici superiori contro l'HPV 16 e 18 ha un impatto sul grado e la durata della protezione?

RACCOMANDAZIONI

vari comitati di orientamento hanno fatto raccomandazioni sull'uso del vaccino HPV

- **ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices)**

Raccomanda bivalente o quadrivalente donne età compresa tra 11-12 anni

- **AAP, AAFP, ACOG (Pediatric, gynecologic and family practice societies)**

In linea con le raccomandazioni ACIP

- **ACS (American Cancer Society)**

Raccomanda vaccinazione donne 11-12 anni; osserva che non vi sono prove sufficienti per raccomandare a favore o contro la vaccinazione donne 19-26 anni

- **WHO (World Health Organization)**

Ragazze 9-13 anni dovrebbe essere la popolazione target principale vaccinazione; i programmi di sanità pubblica locali dovrebbero raccomandare la vaccinazione età superiore solo se conveniente e non sottrarre risorse pubbliche utili a vaccinare la popolazione target primario o per lo screening del cancro del collo dell'utero

TIMING DI VACCINAZIONE

I dati suggeriscono che l'immunizzazione con il vaccino HPV è più efficace tra gli individui che non sono stati infettati con HPV

Il momento ottimale per la vaccinazione è prima del debutto sessuale di un individuo

Il vaccino non tratta né accelera la clearance delle infezioni da HPV vaccinali pre-esistenti o malattie correlate

SCHEMA DI VACCINAZIONE

Sono necessarie tre iniezioni intramuscolo in un periodo di tempo da 6 a 12 mesi

Rispettare il termine minimo di un mese tra la prima e la seconda dose e di tre mesi tra la seconda e la terza dose

CONTROINDICAZIONI:

- reazione anafilattica al momento di una vaccinazione precedente
 - allergia grave a un componente del vaccino
 - malattia acuta grave
-

STRATEGIA DI VACCINAZIONE IN ITALIA

- ✓ **Parere CSS, dell'11/01/07:**
gratuito per le bambine nel dodicesimo anno di età,
considerare il recupero a 18 o 25 anni
 - ✓ **Determinazione AIFA del 28/02/2007:**
fascia H-RR, gratuito per le bambine nel dodicesimo anno
di vita.
 - ✓ **Documento sottoposto alla Conferenza Stato Regioni:**
valutazione compartecipazione spesa per ragazze e donne
da 12 a 26 anni
-

-
- La durata della protezione conferita non è attualmente nota
 - È stata osservata un'efficacia protettiva prolungata per 5 anni dopo il completamento del ciclo delle 3 dosi
 - Non è ancora stata valutata la necessità di un richiamo
-

VACCINAZIONE IN PARTICOLARI POPOLAZIONI DI PAZIENTI

- GRAVIDE

Limitati dati di sicurezza

- DONNE CON ANOMALIE PREESISTENTI CERVICALI O
CONDILOMI GENITALI

La vaccinazione può ancora fornire una protezione contro infezione genotipi HPV contenuti nel vaccino e non ancora acquisiti

- IMMUNODEPRESSI O IMMUNOCOMPROMESSI

Studi suggeriscono che quadrivalente sia immunogenico e sicuro in queste popolazioni ma i dati di efficacia non sono ancora disponibili

- OPERATORI SANITARI

Non sono ad aumentato rischio di infezione da HPV da esposizione professionale

DOMANDE APERTE CHE NECESSITANO DI RICERCA POST-MARKETING

- Durata della risposta immunitaria ed eventuale necessità di dosi di richiamo
 - Valutazione della possibile pressione selettiva sui tipi di HPV circolanti
 - Impatto sullo screening per la prevenzione secondaria del carcinoma della cervice uterina
-

I RISCHI DA EVITARE

- ✓ False attese sugli effetti del vaccino
 - ✓ Falsa sicurezza verso altre infezioni sessualmente trasmesse
 - ✓ Minore adesione allo screening mediante Pap-test
-



Letter

Cell
PRESS

Gardasil administration to hr-HPV-positive women and their partners

Salvatore Gizzo, Marco Noventa, and Giovanni Battista Nardelli

Department of Woman and Child Health, University of Padua, Giustiniani, 3, 35128 Padua, Italy

The rationale for proposing the use of Gardasil in an intention-to-treat basis should have two aims: (i) strengthening of the immunological response to the hr-HPV genotype already detected; and (ii) prevention of *de novo* co-infection and superinfection by a different hr-HPV genotype to that already detected in non-naïve women.

The public health costs of non-naïve mass vaccination programs currently seem to be higher than second-level treatment and follow up of this cohort of patients [8], so a short-term cost–benefit analysis does not recommend universal vaccination. However, similar to the international effort to eradicate smallpox, hr-HPV herd immunity can only be achieved when 100% of the naïve population is immune. According to long-term cost–benefit analysis, vaccination of male and non-naïve women would reduce the time necessary to obtain herd immunity and could represent a real way to eradicate an infection responsible for a significant number of worldwide cancer deaths. In our opinion, a long-term pilot study of approximately 10 years (a reasonable interval necessary for cancer onset after hr-HPV infection) should be conducted in developed countries to evaluate the health and economic benefits of non-naïve HPV vaccination programs.

HPV, vaccine as intention to treat



Vengono arruolate le Pazienti che si sottopongono a PAP-test di routine o di follow-up presso la Clinica Ginecologica dell'Università di Padova.

Viene suggerita la vaccinazione a:

- Pazienti con citologia cervicale anormale
- Pazienti con citologia cervicale normale ma con storia di positività per HPV o patologia cervicale





UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI PADOVA

AZIENDA OSPEDALIERA
DI PADOVA



FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA
DIPARTIMENTO DI SALUTE DELLA DONNA E DEL BAMBINO
U.O.c. di CLINICA GINECOLOGICA e OSTETRICA

Direttore - Prof. Giovanni B. Nardelli



REGIONE DEL VENETO
AZIENDA ULSS 16 - PADOVA

Informativa ex art. 13 del d. lgs. 196/2003 (codice privacy). ADULTI

L'Azienda ULSS 16 di Padova, in qualità di titolare del trattamento dei dati, nella persona del Direttore Generale pro-tempore, La informa che i dati raccolti con il presente modulo, vengono trattati oltre che per garantirLe la vaccinazione richiesta, anche per effettuare i controlli sulla veridicità delle dichiarazioni sostitutive di certificazioni o dell'atto di notorietà, previsti dall'art. 71 del DPR 445/2000; sono inoltre trattati per le seguenti finalità:

- 1) amministrative, relative alla gestione dei servizi di prenotazione e accettazione delle prestazioni ambulatoriali e/o diagnostiche;
- 2) contabili, con riferimento alla contribuzione personale ovvero alla verifica dei presupposti per l'esenzione dal pagamento del ticket;
- 3) di tutela della salute (prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione);
- 4) concernenti gli obblighi di refertazione o di certificazione delle prestazioni effettuate ed erogate;
- 5) di ricerca scientifica in campo medico, biomedico ed epidemiologico;

I dati personali sono trattati sia su supporto informatico che cartaceo, con specifica adozione di una logica finalizzata a consentire l'accesso e l'utilizzo dei dati stessi ai soli operatori che ne hanno necessità.

I dati possono essere comunicati, oltre che ai soggetti per i quali è stato espresso dall'utente specifico consenso, anche a:

- enti sovraordinati esercitanti funzioni di indirizzo e controllo sull'Azienda;
- soggetti verso i quali la comunicazione dei dati sia necessaria o funzionale per lo svolgimento dell'attività istituzionale dell'Azienda;
- soggetti qualificati ad intervenire in controversie in cui è parte l'Azienda.

Il conferimento dei dati è obbligatorio, il mancato conferimento degli stessi, comporta l'impossibilità di erogare i servizi e/o le prestazioni richieste.

L'Azienda La Informa, infine, che in qualità di interessato al trattamento, può in qualsiasi momento esercitare i diritti previsti dall'art. 7 del D.Lgs. 196/2003 - tra i quali, accedere ai propri dati, richiederne la modifica o la cancellazione, opporsi in tutto o in parte al loro utilizzo per motivi legittimi - presentando apposita istanza al responsabile del trattamento dei dati, nella persona del Responsabile del Servizio di Igiene e Sanità Pubblica .

Consenso al trattamento dei dati idonei a rilevare lo stato di salute in ambito sanitario

Io sottoscritto

DICHIARO

di aver letto e compreso l'informativa ex art. 13 del D.Lgs. 196/2003 (codice privacy)

ACCONSENTO

al complessivo trattamento dei dati sensibili necessario per l'attività di vaccinazione ed al rilascio del certificato di vaccinazione.

Data

Firma dell'interessato

Rev. del 02.11.2010



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI PADOVA

AZIENDA OSPEDALIERA
DI PADOVA



FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA
DIPARTIMENTO DI SALUTE DELLA DONNA E DEL BAMBINO
U.O.c. di CLINICA GINECOLOGICA e OSTETRICA

Direttore - Prof. Giovanni B. Nardelli

MODULO DI CONSENSO INFORMATO ALLA VACCINAZIONE

SCHEDA VACCINALE ADULTI

Vaccinazione anti papillomavirus HPV		
Sig.ra:		
Codice Fiscale:		
nata il a		
residente a Via N.		
Telefono:		
<input type="checkbox"/> Oggi sta bene? SI NO		
Ha avuto malattie importanti? SI NO		
Se sì, quali?		
Ha mai avuto convulsioni? SI NO		
Assume farmaci con continuità? SI NO		
Se sì, quali?		
Ha ricevuto trasfusioni o IG? SI NO		
Ha allergie? SI NO		
Se sì, quali?		
Reazioni dopo vaccinazioni? SI NO		
Se sì, quali?		
Data:		
Firma dell'operatore sanitario che somministra il vaccino:		
Dati del vaccino (scrivere il nome del vaccino e il numero appare la etichetta del vaccino) Sede di somministrazione (scrivere se: dottole Dk o Sk):		

CONSENSO ALLA VACCINAZIONE ANTIPAPILLOMAVIRUS

La sottoscritta:

- a) Informata che il Vaccino antipapillomavirus è autorizzato in Italia per la prevenzione delle lesioni preneoplastiche da tumori benigni e maligni dell'apparato genitale;
- b) Informata che il vaccino anti HPV è autorizzato per la prevenzione delle recidive infettive da vari ceppi di HPV;
- c) Informata dei possibili effetti collaterali e del rapporto rischi/benefici di suddetta vaccinazione;

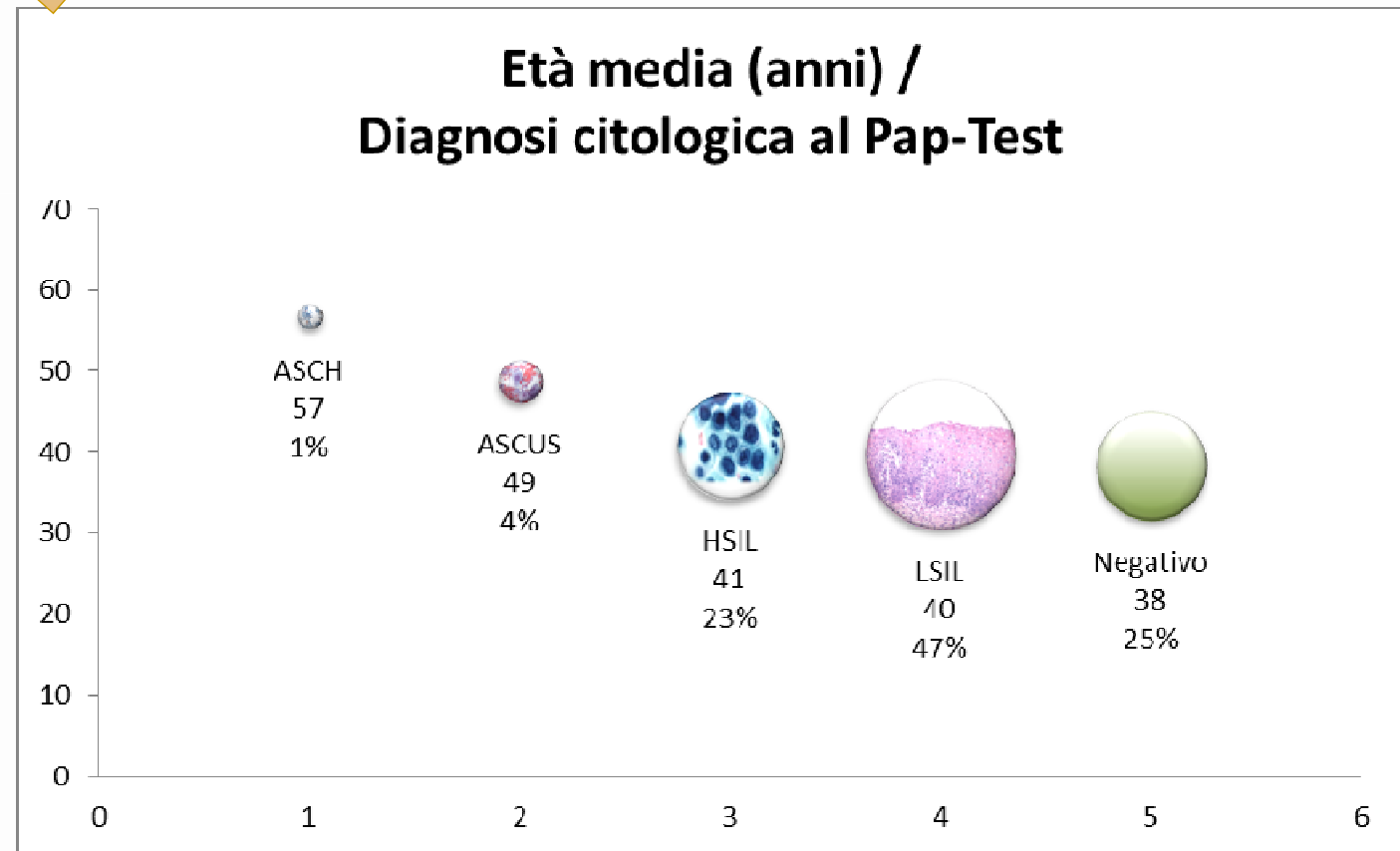
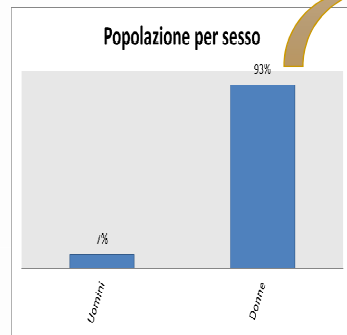
acconsente alla somministrazione del vaccino antipapillomavirus

data firma della vaccinanda

Risultati preliminari



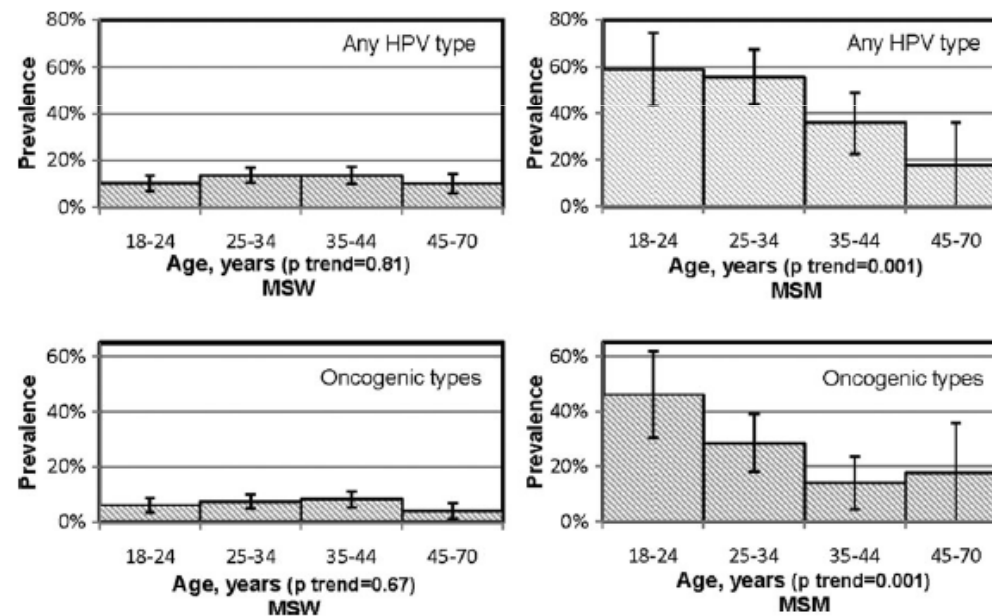
HPV, vaccine as intention to treat





Age-Specific Prevalence of and Risk Factors for Anal Human Papillomavirus (HPV) among Men Who Have Sex with Women and Men Who Have Sex with Men: The HPV in Men (HIM) Study

Alan C. Nyitray¹, Roberto J. Carvalho da Silva², Maria Luiza Baggio³, Beibei Lu¹, Dan elle Smith¹, Martha Abrahamsen¹, Mary Papenfuss¹, Luisa L. Villa³, Eduardo Lazcano-Ponce⁴ and Anna R. Giuliano¹



Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study

1159 uomini HIV- Brasile, Messico, USA.
Follow up ogni 6 mesi per 27.5 mesi (18-31)
HPV-DNA da diversi siti genitali

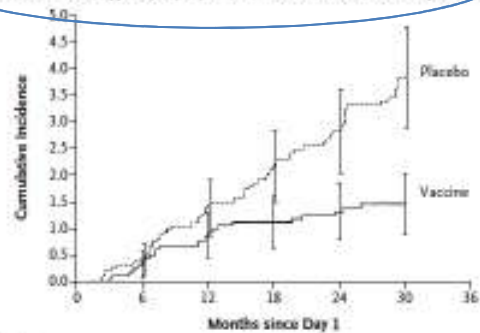
- ◆ Incidenza di nuove infezioni da HPV: 38.4x1000 mesi-persona (95%CI 34-43)
- ◆ Infezione da HPV oncogeni associata a elevato numero di partner femminili (HR 2.40, 95%CI 1.38-4.18) e maschili (HR 2.57, 95%CI 1.46-4.49)
- ◆ Durata mediana dell'infezione da HPV: 7.5 mesi (6.8-8.6) per qualsiasi tipo e 12.2 (7.1-18.1) per HPV 16.
- ◆ La clearance del virus è ridotta all'aumentare del numero di partners e aumenta all'aumentare dell'età

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Efficacia della vaccinazione anti
HPV nei maschi

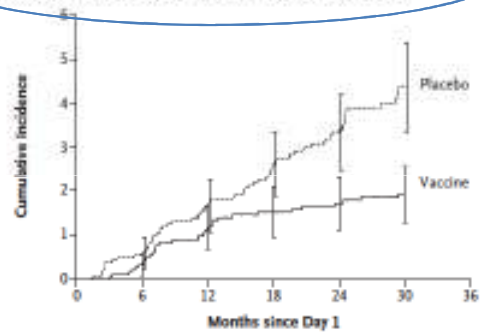
Studio randomizzato, placebo-controllato,
doppio cieco
4065 ragazzi 16-26 aa
Vaccino quadrivalente

A. EGL Related to HPV Types 6, 11, 16, or 18 in the Intention-to-Treat Population



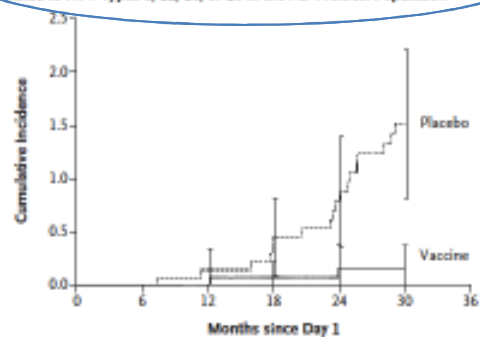
No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36
Vaccine	1943	1834	1712	1576	1420	1187	
Placebo	1937	1829	1699	1546	1391	1140	

B. EGL Related to Any HPV Type in the Intention-to-Treat Population



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36
Vaccine	1943	1834	1707	1569	1413	1177	
Placebo	1937	1826	1694	1539	1383	1133	

C. EGL Related to HPV Types 6, 11, 16, or 18 in the Per-Protocol Population



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36
Vaccine	1397	1397	1367	1267	1166	983	
Placebo	1408	1408	1374	1267	1149	949	

CONCLUSIONS

Quadrivalent HPV vaccine prevents infection with HPV-6, 11, 16, and 18 and the development of related external genital lesions in males 16 to 26 years of age. (Funded by Merck and others; ClinicalTrials.gov number, [NCT00090285](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00090285).)

Andrology. 2015 Mar;3(2):163-73. doi: 10.1111/andr.284. Epub 2014 Oct 1.

HPV-DNA sperm infection and infertility: from a systematic literature review to a possible clinical management proposal.

Foresta C¹, Noventa M, De Toni L, Gizzo S, Garolla A.

⊕ Author information

Abstract

The objectives of this study were to investigate the implications of human papillomavirus (HPV) sperm infection on male fertility, impairment of sperm parameters, and possible alteration of sperm nuclear status and to identify a possible effective management of infertile men with HPV sperm infection. We employed a systematic review and clinical management proposal at the Centers for Reproductive and Health care for treating infertile male patients with HPV infection. Literature search was carried out in electronic databases in the last two decades. We focused our attention on: (i) HPV sperm prevalence (ii) HPV-related alteration of sperm parameters; (iii) molecular mechanisms of HPV semen infection and infertility. The main outcome measures were HPV prevalence in infertile male patients and semen parameters. The prevalence of HPV sperm infection ranges between 2 and 31% in men from general population and between 10 and 35.7% in men affected by unexplained infertility. The presence of HPV in semen is associated with an impairment of sperm motility and the presence of anti-sperm antibodies. The molecular mechanisms underlying impairment of sperm motility apparatus need further evaluations. A greater attention should be applied to assess HPV sperm infection, particularly in men undergoing assisted reproduction techniques cycle for male infertility or sperm banking. It would be useful to perform HPV test and fluorescent in situ hybridization analysis for HPV in semen from these patients both at first admission, to define the possible presence and localization of semen infection, and after 6 months, to assess the possible virus clearance retrieval on normal sperm parameters.

© 2014 American Society of Andrology and European Academy of Andrology.

I VANTAGGI della Vaccinazione Maschile per la Donna derivano da una combinazione tra:

VANTAGGI DIRETTI

- Previene lesioni sia benigne che maligne correlate ad infezioni genitali anali ed orofaringee

VANTAGGI INDIRETTI

- La vaccinazione maschile previene la possibilità di trasmissione dell'infezione omo ed eterosessuale
-

RIFLESSIONI SULLA VACCINAZIONE NEL MASCHIO

- Il maschio ha una prevalenza di infezione più alta rispetto alle femmine che non diminuisce con l'età, tuttavia il maschio presenta una clearance del virus più veloce
 - Per i maschi non esiste un programma di screening organizzato che permette la diagnosi precoce, come avviene invece per la prevenzione del cancro del collo dell'utero.
La diagnosi dei tumori nei maschi avviene di solito ad un stadio avanzato di carcinoma difficile di trattare
 - Alcune importanti nazioni (fra cui Stati Uniti, Canada, Australia, Austria oltre al Land Tedesco-Sassonia) hanno introdotto la vaccinazione anti-HPV universale (rimborso assicurativo negli USA)
-