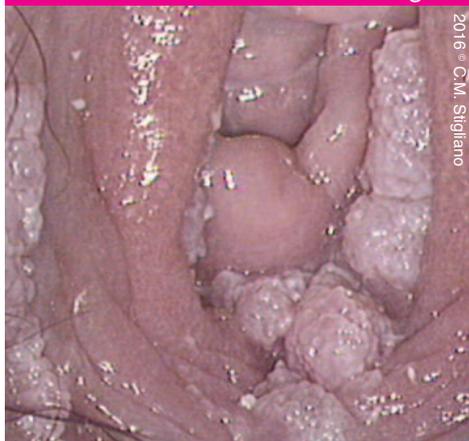


FIGURA 21. Condiloma periclitoreo



2016 © R. De Vincenzo

FIGURA 22. Condilomatosi florida vulvo vaginale



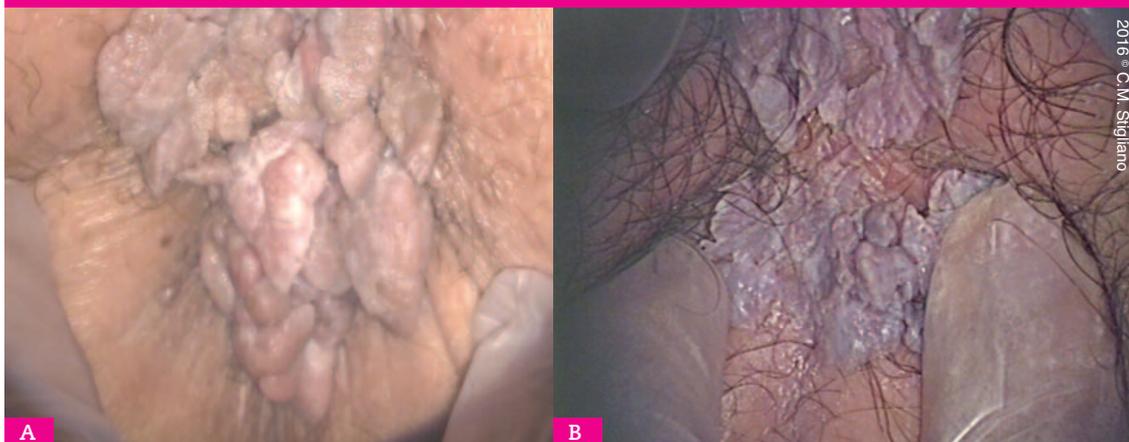
2016 © C.M. Stigliano

FIGURA 23. Condilomatosi anale



2016 © C.M. Stigliano

FIGURA 24. Condilomatosi anali



A

B

2016 © C.M. Stigliano

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

La vaccinazione contro il Papilloma Virus Umano (HPV) è stata protagonista della storia della moderna vaccinologia dell'ultimo decennio. I primi due vaccini resi disponibili per la prevenzione delle infezioni da HPV sono stati:

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

EVIDENZE SULLA SICUREZZA DEI VACCINI ANTI-HPV

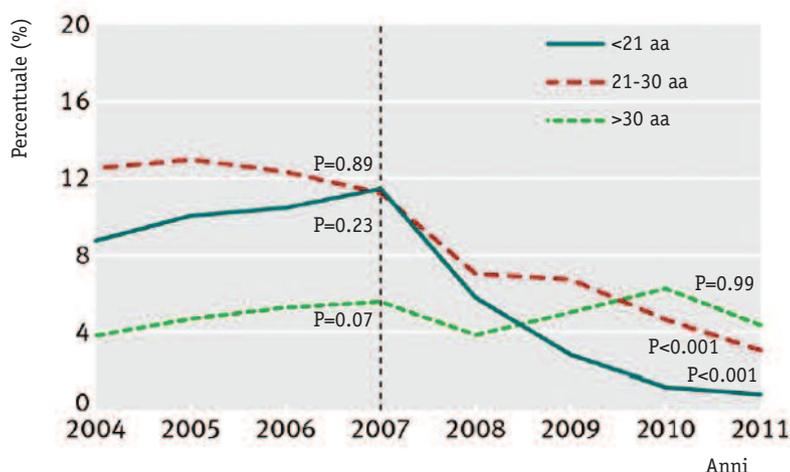
Ad oggi, nel mondo sono state somministrate più di 205 milioni di dosi di HPV4 e i dati con-

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

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

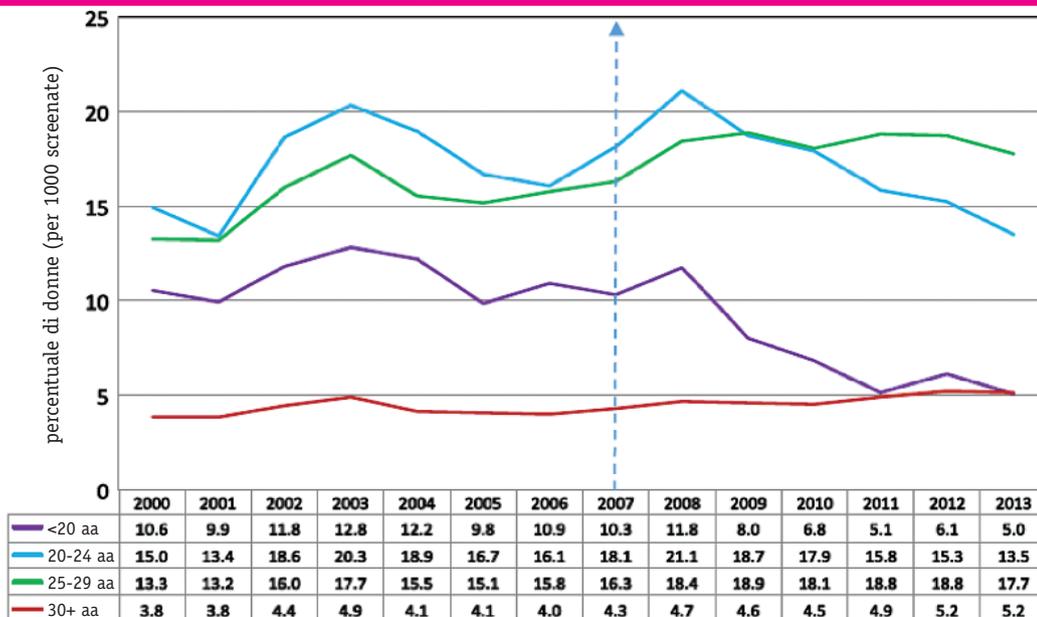
Per entrambi i vaccini, l'efficacia rilevata dagli studi pre-registrativi nei confronti degli endpoint

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



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

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



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

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

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

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

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

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

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

TABELLA 3. Durata dell'efficacia del vaccino bivalente

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

N Numero di soggetti in ogni gruppo

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

6M IP 6-mesi di infezione persistente

IC Intervallo di Confidenza

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

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

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

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

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

DURATA DELLA PROTEZIONE

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

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

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

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

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

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

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

TABELLA 4. Durata dell'efficacia del vaccino quadrivalente

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

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

IN SINTESI



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



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



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



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



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

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

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

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

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

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

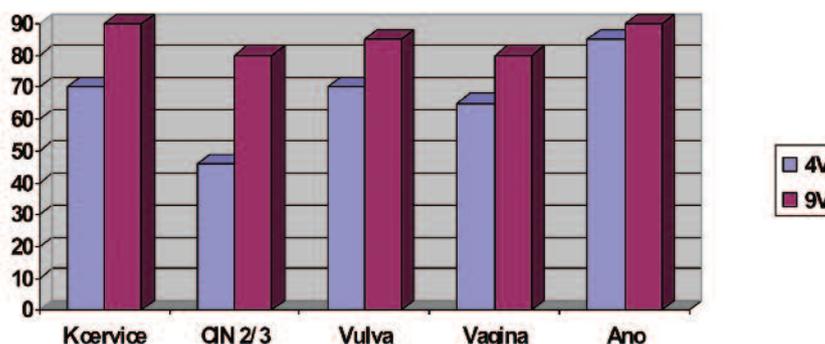
Allo stato attuale è noto che i maggiori benefici correlati alla vaccinazione HPV sono legati all'adesione ai programmi universali nella fascia pre-adolescenziale (12enni). Tuttavia, si avverte la necessità di capire quali siano gli spazi di utilizzo ed i benefici della vaccinazione individuale in età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

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

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

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

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



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

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

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

I risultati preliminari di uno studio caso-controllo condotto in Italia da Ghelardi e collaboratori (Studio SPERANZA Presentato a EUROGIN, Salisburgo, Giugno 2016) (52), nel quale sono state arruolate 241 donne di età <46 anni, trattate per CIN2+, hanno evidenziato un'incidenza di recidiva significativamente superiore nelle donne non vaccinate: rispettivamente 7.9% nel gruppo controllo vs 1% nel gruppo di donne vaccinate ($p = 0,02$; *Pearson's chi squared test*).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PROFILO SIEROLOGICO DEL VACCINO 9-VALENTE

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