

SIP per il triennio 2007-2009

25 gennaio 2007

[Leggi](#)

15 giugno 2007

La vaccinazione verso il papillomavirus umano (HPV), Consensus Conference dell'area pediatrica Vengono qui riassunte le informazioni più rilevanti sul tema e le osservazioni emerse dalla discussione fra un pannello di esperti per fornire, attraverso una revisione critica della letteratura, elementi utili per pediatri o altri operatori sanitari a formulare un parere razionale su una vaccinazione che è stata recentemente approvata anche in Italia [Leggi](#)

15 giugno 2007

La vaccinazione verso il papillomavirus umano (HPV), Consensus Conference dell'area pediatrica

1. Introduzione

2. Il papillomavirus umano (HPV)

2.1. Il virus

2.2. Epidemiologia

2.3. Evoluzione e stadi dell'infezione

2.4. HPV e cancro

2.5. Lesioni benigne da HPV

2.6. Terapia delle lesioni

2.7. Prevenzione secondaria del cancro del collo dell'utero: il Pap test

2.8. Frequenza del cancro della cervice uterina

3. I vaccini contro i papillomavirus

3.1. Sicurezza dei vaccini

3.2. Immunogenicità dei vaccini

3.3. Efficacia dei vaccini

3.4. Durata della protezione

3.5. Protezione crociata verso altri tipi di HPV

3.6. Quando e chi vaccinare

3.7. Efficacia nei maschi

3.8. Vaccinazione HPV e Pap test

3.9. Adesione alla vaccinazione

3.10. Ruolo del pediatra

3.11. Prospettive nei paesi in via di sviluppo

4. Conclusioni

5. Bibliografia

1. Introduzione

Il tumore della cervice uterina è la seconda causa di morte per cancro nelle donne in tutto il mondo, dopo il cancro del seno (1). La peculiarità di questa neoplasia è di avere come elemento indispensabile per il suo sviluppo l'infezione, acquisita prevalentemente per via sessuale, da uno dei sottotipi oncogeni di papillomavirus umano (Human Papilloma Virus, HPV) (2,3), che è considerato il cancerogeno biologico più potente della specie umana. Ne deriva la possibilità di impedire la comparsa del tumore attraverso la prevenzione primaria dell'infezione tramite vaccini. La sperimentazione nell'uomo ha recentemente portato allo sviluppo di vaccini dimostratisi ben tollerati, altamente immunogeni ed efficaci nel prevenire le infezioni persistenti e le lesioni intraepiteliali causate da virus appartenenti ai tipi in essi contenuti.

Le infezioni da HPV sono responsabili anche di altre neoplasie nella sfera ano-genitale, oltre che dei condilomi acuminati nell'1-2% degli adolescenti e giovani adulti (4), lesioni che richiedono un trattamento doloroso, costoso e hanno frequenti recidive.

Poiché la popolazione a cui primariamente sono destinati i vaccini contro il papillomavirus e' rappresentata da bambine pre-puberi o adolescenti non ancora contagiate, ossia che non abbiano ancora avuto rapporti sessuali, i pediatri si troveranno spesso ad essere consultati e ad esprimere un'opinione in proposito o ad effettuare la vaccinazione. Vengono qui riassunte le informazioni piu' rilevanti sul tema e le osservazioni emerse dalla discussione fra un pannello di esperti onde fornire, attraverso una revisione critica della letteratura, elementi utili per pediatri o altri operatori sanitari a formulare un parere razionale su una vaccinazione che e' stata recentemente approvata anche in Italia.

2. Il papillomavirus umano (HPV)

2.1. Il virus

L'HPV e' un virus a DNA in grado di infettare la cute e le mucose. Il DNA e' costituito da circa 8.000 coppie di basi e si trova all'interno di un capsido, formato da proteine, una delle quali usata per la preparazione dei vaccini. Sono stati identificati oltre 120 tipi di HPV, di cui 40 possono causare infezioni genitali. Fra questi, 15 sono oncogeni e virtualmente responsabili di tutti i tumori del collo dell'utero e delle lesioni precancerose connesse (5-7).

Il virus, penetrato attraverso le mucose o alterazioni della cute, raggiunge le cellule basali degli strati piu' profondi dell'epitelio ove inizia a replicarsi; giunto agli strati superficiali, ove avviene l'assemblaggio, si espande attivamente e, in seguito allo sfaldamento dell'epitelio, si diffonde nell'ambiente contagiando per contatto diretto altre persone.

Alcuni genotipi virali (high risk = HR) sono maggiormente associati all'insorgenza di tumori (Figura 1) (8): i genotipi HPV 16 e HPV 18 sono quelli piu' importanti per la carcinogenesi cervicale, poiche' identificati nel 70% dei tumori squamosi (nel 60% l'HPV 16 e nel 10% l'HPV 18) senza grandi differenze geografiche (2,5,9,10). L'adenocarcinoma, forma piu' rara e di difficile identificazione perche' endocervicale, e' in crescita in alcuni paesi industrializzati (11,12) e le percentuali vedono un aumento relativo del tipo 18 (coinvolto in circa il 30% dei casi) rispetto al 16 (circa il 40%) (13).

I genotipi virali a basso rischio (low risk = LR), fra cui HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, causano invece lesioni benigne come i condilomi ano-genitali e il papilloma laringeo (14).

2.2. Epidemiologia

L'HPV e' di solito trasmesso in seguito a rapporti sessuali (vaginali o anali), talora anche non penetrativi (15-17). E' ritenuta l'infezione a trasmissione sessuale piu' frequente al mondo. La prevalenza e' correlata all'eta' della donna ed e' direttamente proporzionale al numero di partner sessuali (8,18,19). Circa la meta' delle infezioni avviene fra i 15 e 25 anni (20-24) e l'80% delle donne sessualmente attive e' contagiato entro i 50 anni (25). L'infezione in donne senza alterazioni citologiche varia dal 9% in Europa al 24% in Africa (26); inoltre, la frequenza dell'infezione risente degli stili di vita e dei comportamenti delle popolazioni (27). Una recente indagine negli Stati Uniti (28) mette in rilievo che un quarto delle donne fra i 14 e 59 anni risulta positivo per l'HPV, ma la prevalenza dei ceppi contenuti nei vaccini e' relativamente bassa (1,5% per HPV 16, 0,8% per HPV 18, 1,3% per HPV 6, 0,1% per HPV 11). Va sottolineato che gli studi epidemiologici sottostimano la prevalenza dell'infezione da HPV, poiche' questa puo' non essere diagnosticata in quanto di durata relativamente breve e non necessariamente si associa ad una risposta anticorpale. E' possibile, anche se raramente (4,3/100.000) (29), la trasmissione madre-bambino durante il

passaggio attraverso il canale del parto ed e' stata ipotizzata (ma non dimostrata) la trasmissione indiretta attraverso oggetti.

2.3 Evoluzione e stadi dell'infezione

L'infezione da HPV e' di solito autolimitante: viene in genere superata nel corso di 4 mesi per i tipi a basso-rischio e di 8-12 mesi per quelli ad alto-rischio; di fatto, entro 2 anni il 90% delle donne supera l'infezione (6). Con il persistere dell'infezione il virus puo' provocare lesioni intraepiteliali di basso grado (LSIL) (20,30-33). L'infezione puo' altresì rimanere silente nelle cellule basali dell'epitelio cervicale per un periodo variabile da 8 mesi a 10 anni. In questa fase il virus e' presente all'interno della cellula come episoma, non si replica e l'epitelio rimane normale. Esso puo' pero' riattivarsi ed il persistere della fase produttiva puo' condurre ad alterazioni dell'epitelio cervicale che variano a seconda del genotipo virale (alto o basso-rischio).

Dal 20 al 30% delle infezioni del collo dell'utero e' dovuto a piu' di un tipo di HPV, indipendentemente dalle alterazioni indotte sull'epitelio (10,34).

2.4. HPV e cancro

Il modello di carcinogenesi cervicale segue un percorso plurifasico multifattoriale. La causa necessaria (ma non sufficiente) e' l'infezione persistente da HPV ad alto-rischio.

All'infezione da HPV con genotipi a basso-rischio (LR) puo' fare seguito una lesione clinicamente rilevabile (LSIL), definita in passato come CIN 1 o displasia lieve (vedi Figura 2). Questa categoria corrisponde alla presenza di lesione displastica limitata al terzo inferiore dello strato epiteliale squamoso. La percentuale di regressione spontanea dell'LSIL e' molto elevata specie nelle donne giovani (< 30 anni). In termini oncologici l'infezione da HPV a basso-rischio non ha, quindi, risvolti clinici significativi.

Anche l'infezione da HPV con genotipi ad alto-rischio (HR) puo' dar luogo a LSIL. Questa, in seguito al persistere dell'infezione, puo' pero' progredire verso HSIL (gia' definita come CIN 2-3). Si tratta di una lesione displastica estesa ai due terzi o all'intero strato epiteliale squamoso (laddove si identifica anche nel carcinoma in situ). L'HSIL e' il precursore del cancro della cervice. Il tempo medio fra infezione primaria ed insorgenza di HSIL e' di 7-12 anni e quello per il tumore invasivo e' di 20 anni o piu'. Piu' raramente sono descritte lesioni ad andamento "esplosivo" che in 1-2 anni evolvono in HSIL e successivamente in carcinoma, senza la tappa intermedia dell'LSIL (35). Alcune di queste neoplasie fulminee sono responsabili dei carcinomi identificati a pochi mesi da un Pap-test negativo.

Non tutte le infezioni persistenti da genotipi HR evolvono in lesioni precancerose e queste non sempre progrediscono verso il tumore. D'altro canto, quanto piu' a lungo l'infezione persiste tanto meno facilmente sara' eliminata (20,36). Poiche' non tutte le donne infettate da virus oncogeni sviluppano il tumore, debbono esistere altri cofattori, fra cui quelli genetici legati alla risposta immune. Un aumentato rischio di tumore e' associato all'uso a lungo termine di contraccettivi orali, a gravidanze ripetute, alla presenza di altre infezioni a trasmissione sessuale, al fumo di sigaretta e all'immunosoppressione, come quella indotta da HIV (14,20,37-39).

L'HPV e' anche associato, in proporzioni variabili, ad altri tumori (40), in particolare al 60% dei carcinomi vaginali (37), al 40-60% di quelli vulvari (41), al 45-95% di quelli anali (14,38,42), al 30% dei tumori della testa e del collo (43-45), oltre a quelli dell'uretra (46) e del pene (47).

La progressione da HSIL a carcinoma e' modulata da una cascata di eventi biologici (48-51); in primo luogo, dall'integrazione del genoma virale ad alto-rischio con quello dell'ospite. Cio' conduce ad iperespressione dei geni virali E6-E7. Le proteine codificate da questi geni alterano la capacita' di replicazione della cellula ed esercitano un'azione di blocco nei confronti di molecole ad azione anti-oncogena della cellula dell'ospite (ad es. p53 e pRB) che diventa incapace di riparare o eliminare i cromosomi con DNA danneggiato; ne deriva una proliferazione incontrollata con perdita

dei processi di apoptosi e conseguente immortalizzazione della cellula. E' indubbia la compartecipazione di eventi epigenetici e di altri cofattori (fumo, altre malattie a trasmissione sessuale, ecc.).

2.5. Lesioni benigne da HPV

L'HPV 6 e 11 vennero inizialmente isolati da verruche genitali (dette anche verruche ano-genitali o condilomi acuminati) e successivamente dai papillomi laringei del bambino. L'HPV 6 e 11 sono responsabili del 90% di tali verruche (52,53).

La contagiosita' e' molto elevata (65% di trasmissione ai partner sessuali). Il periodo d'incubazione varia da 3 settimane a 8 mesi. Con il passar del tempo le lesioni tendono a diventare piu' numerose ed estese, anche se in circa un quarto dei casi regrediscono spontaneamente dopo 4 mesi. Le verruche vengono vissute come un elemento deturpante, si accompagnano a un senso di vergogna e hanno un elevato costo economico (54).

Il papilloma laringeo e' l'infezione da HPV piu' frequente nel bambino: esso si manifesta prevalentemente in bambini piccoli con un'eta' mediana alla diagnosi di 4 anni (55). E' dovuto a trasmissione per contatto in epoca peri- o post-natale (29,56,57). La presenza di condiloma genitale materno aumenta di 200 volte il rischio per il bambino (54). L'evoluzione clinica e' variabile, ma spesso associata a frequenti recidive. Mediamente sono necessari ben 13 interventi chirurgici per mantenere pervie le vie aeree e rimuovere le verruche che provocano una sintomatologia ostruttiva (58,59). In rare circostanze il papilloma puo' evolvere verso forme carcinomatose (60-62).

2.6. Terapia delle lesioni

Gli interventi terapeutici per le lesioni associate ad HPV sono molteplici e variano a secondo del tipo di lesione (ad es. crioterapia, elettro-cauterizzazione, laser terapia, intervento chirurgico). Nel caso del condiloma ano-genitale si procede a trattamento distruttivo. Dopo l'intervento, i condilomi tendono a recidivare entro 3 mesi in un quarto dei casi (4,63). Il trattamento farmacologico viene attuato solo per lesioni esterne.

Nel caso di LSIL in donne di eta' <20-25 anni e' possibile la semplice osservazione nel tempo in virtu' dell'elevata autorisoluzione della lesione. Nelle donne di eta' superiore si procede invece con intervento mirato, ad esempio con laser-vaporizzazione. Questa puo' essere praticata anche nel caso di HSIL, con istologia deponente per CIN 2 e lesione completamente visibile. Nel caso, invece, di CIN 2 e lesione parzialmente visibile oppure CIN 3 o CIS si procede piu' spesso con escissione (tipo ansa diatermica) o, infine, conizzazione (64). Questi interventi terapeutici possono incrementare il rischio di complicanze al momento del parto (PROM e, per gli interventi piu' invasivi, nascita pre-termine) (65). Si deve quindi cercare di intervenire il piu' possibile conservativamente in donne in eta' fertile per non alterare la loro capacita' riproduttiva.

2.7. Prevenzione secondaria del cancro del collo dell'utero: il Pap test.

La miglior strategia per la prevenzione secondaria del cancro della cervice rimane ad oggi lo screening colpo-citologico con Pap test (66-70). Di fatto, il Pap test ha ridotto sensibilmente l'incidenza e la mortalita' per cancro della cervice nei paesi occidentali; l'80% dei tumori si manifesta oggi nei paesi in via di sviluppo, ove si raggiungono tassi di incidenza di 50 casi per 100.000 donne, proprio perche' la carenza di informazione e risorse non ha permesso l'istituzione dello screening di massa (40,71). La sua efficacia deriva dal fatto che le lesioni precancerose sono citologicamente riconoscibili, evolvono di solito lentamente e possono essere eliminate con interventi mirati. Il test va, pero', ripetuto regolarmente (viene consigliato ogni 3 anni in donne dai 25 ai 64 anni); la sua sensibilita', la riproducibilita' e specificita' non sono ottimali e puo' fornire risultati dubbi (22,68,72,73). E' stato, quindi, raccomandato di aggiungere la ricerca del DNA di

HPV alla citologia nello screening di donne che hanno superato i 30 anni (7,74,75). La ricerca virale e' un test piu' sensibile e la prospettiva futura dello screening consistera' nell'integrazione razionale tra questa ricerca e il Pap-test (piu' specifico).

In Italia l'incidenza della malattia e' passata da 15/100.000 del 1955 a 11/100.000 degli anni '90, a 6,14/100.000 degli ultimi rilievi, con un'incidenza annuale di circa 3500 nuovi tumori e una mortalita' di 1700 donne (76). L'adesione allo screening istituzionale e' piuttosto modesta nel nostro Paese (la media e' del 47%) e varia sensibilmente secondo le aree geografiche, con un'adesione del 50% al Nord e del 20% al Sud-Isole (77) e bisogna tener conto che questi dati non includono alcune regioni ove lo screening organizzato non e' stato attivato. E' peraltro presente un alto ricorso allo screening spontaneo (privato), di difficile quantificazione e valutazione per il beneficio clinico.

E' ovvio che lo screening di massa non va assolutamente sospeso a fronte di una campagna vaccinale. Andra' piuttosto con questo integrato per valutare i benefici della vaccinazione a lungo termine sulla popolazione in base anche ai diversi fattori di rischio.

2.8. Frequenza del cancro della cervice uterina

L'incidenza annuale di nuovi casi di cancro della cervice nel mondo e' stimata in 493.000 nuovi casi, con 274.000 morti (40,78). La sopravvivenza e' del 55%; piu' alta nei Paesi occidentali: 73% a 5 anni negli USA (79), 63% in Europa (76) e 30,5% nei Paesi in via di sviluppo (40,71). Essendo colpite donne relativamente giovani, il cancro della cervice costituisce un'importante causa di perdita di anni di vita, specie nei paesi in via di sviluppo ove e' il piu' comune dei tumori fra le donne (80). In Europa e negli USA muoiono comunque ancor oggi circa 35.000 donne ogni anno per cancro della cervice (81). La forma prevalente, in Italia come in tutti gli altri Paesi, e' quella a cellule squamose (76).

3. I vaccini contro i papillomavirus

La finalita' principale della vaccinazione verso HPV e' quella di prevenire il tumore del collo uterino e le relative lesioni precancerose, in seconda istanza di ridurre l'incidenza di altri tumori associati al virus ed, infine, le lesioni benigne causate dallo stesso, come i condilomi acuminati.

La scoperta cruciale per lo sviluppo di vaccini verso HPV fu l'osservazione che proteine del capsido virale (L1 da sola o L1 + L2), espresse in certi microrganismi, possono assemblarsi in particelle simil-virali (virus-like particles, VLP) che mantengono epitopi in grado di innescare nell'uomo la produzione di anticorpi neutralizzanti dopo iniezione parenterale. Teoricamente VLP possono essere prodotte per tutti i tipi di HPV, con possibilita' di evocare una risposta anticorpale specifica per ciascun genotipo d'origine.

Sono stati sviluppati due vaccini in grado di prevenire l'infezione da HPV e le lesioni precancerose associate con effetti persistenti per piu' anni. Entrambi i vaccini consistono di proteine capsidiche L1; non contenendo DNA virale non possono causare infezioni ne' integrarsi con il DNA della cellula ospite e risultare oncogeni (82).

Vaccino quadrivalente (Gardasil, Sanofi Pasteur MSD)

Le proteine L1 vengono espresse in *Saccaromyces cerevisiae* e generano VLP che mimano il capsido di HPV 16, 18, 6 e 11 (83). Le particelle purificate sono adsorbite con sali di alluminio che fungono da adiuvante. Il vaccino e' senza preservanti e contiene 20 µg di HPV 6 e 18 e 40 µg di HPV 11 e 16. I protocolli impiegati si basano su tre somministrazioni i.m. di 0,5 mL (a 0, 2 e 6 mesi) (84). Il vaccino e' stato approvato dalla FDA, dall'EMA e dall'AIFA, ed e' quindi disponibile anche in Italia (approvato dai 9 ai 26 anni).

Vaccino bivalente (Cervarix, GlaxoSmithKline)

Per ottenere l'espressione di L1 VLP di HPV 16 e 18 viene utilizzato un vettore baculovirus ricombinante. 20 µg di ciascun genotipo sono addizionati a un adiuvante costituito da sali di alluminio ed un agente lipidico. Anche per questo vaccino il protocollo utilizzato prevede tre somministrazioni i.m. di 0,5 mL (a 0, 1 e 6 mesi). Il dossier per l'approvazione del vaccino è stato presentato all'EMA e se ne attende l'esito.

3.1. Sicurezza dei vaccini

Durante gli studi randomizzati in fase 2 entrambi i vaccini non hanno evidenziato significativi effetti collaterali. Nello studio con vaccino quadrivalente furono notate reazioni avverse locali nell'86% dei vaccinati rispetto al 77% dei controlli (80). Va sottolineato che fra le reazioni locali rientravano dolore, gonfiore ed eritema nella sede di iniezione. Le reazioni sistemiche (febbre, cefalea e nausea) furono simili nei due gruppi, con temperature > 37,8° nell'11,4% dei vaccinati e nel 9,6% dei controlli (55). Cinque vaccinati svilupparono manifestazioni gravi (senza apparente correlazione con il vaccino) e due fra i controlli.

Non sono stati effettuati studi mirati sul vaccino in gravidanza. Durante il programma pre-registrativo relativo al vaccino quadrivalente, 2.266 donne (vaccino = 1.115, placebo = 1.151) hanno presentato almeno una gravidanza. Nel complesso, le gravidanze con esito negativo sono state sovrapponibili nei due gruppi (55,85). Fra le 56 donne che divennero gravide entro 30 giorni dal vaccino, 5 ebbero bambini con anomalie congenite rispetto a nessuna fra le 58 che ricevettero il placebo; le anomalie, di vario tipo e senza correlazione fra di loro, furono giudicate non legate al vaccino (86). Per le gravidanze iniziate dopo i 30 giorni dalla vaccinazione si sono osservati 10 casi di anomalie congenite nel gruppo delle vaccinate rispetto a 16 nel gruppo placebo. In generale, il tipo di anomalie osservate è sovrapponibile a quelle che di solito si riscontrano in gravide di 16-26 anni (85). I dati sulla somministrazione del vaccino quadrivalente in gravidanza non hanno al momento fornito risultati sufficienti per la sua raccomandazione, che deve, pertanto, essere rimandata a dopo il completamento della stessa (85).

Un totale di 995 madri in allattamento ha ricevuto il vaccino o il placebo senza differenza di reazioni avverse fra i due gruppi. L'immunogenicità è risultata paragonabile fra le donne che allattavano o non allattavano, per cui la vaccinazione può essere effettuata in nutrici (85).

Anche dalle analisi disponibili degli studi in fase III (87) non si sono evidenziati particolari effetti collaterali nelle donne vaccinate rispetto ai controlli (vaccino = 5088; placebo = 3790). In pochi soggetti (0,1%) gli eventi avversi hanno causato l'interruzione del ciclo vaccinale. I più comuni effetti collaterali sono stati quelli locali e la febbre. Le manifestazioni avverse gravi (indipendentemente dal loro rapporto con la vaccinazione: cefalea, gastroenterite, appendicite e malattia infiammatoria pelvica), sono risultate molto rare sia nei vaccinati (0,02-0,03%) che nei controlli (0,01-0,02%) (85).

Per il vaccino bivalente negli studi di fase 2 le reazioni locali furono del 94% fra i vaccinati e dell'88% fra i controlli, mentre le reazioni sistemiche furono sovrapponibili (4%). La grande maggioranza degli effetti collaterali furono lievi o moderati. Il 16,6% dei vaccinati ed il 13,6% del gruppo di controllo ebbe temperatura > 37,4°. Non sono stati pubblicati dati relativi all'andamento della gravidanza e a eventuali anomalie congenite per questo vaccino (88,89).

Non si sono notati eventi avversi diversi dall'atteso in seguito a vaccinazione di donne che erano già infettate da tipi di HPV contenuti nei vaccini (90).

Una preoccupazione teorica riguarda la possibilità che la vaccinazione verso alcuni genotipi di HPV possa favorire la diffusione di altri, sia carcinogenici che non. I timori in tal senso sono però limitati, in quanto alla luce delle conoscenze attuali sembra improbabile una competizione di nicchia per i papillomavirus, contrariamente a quanto avviene per alcuni batteri (ad es.

pneumococco).

3.2. Immunogenicità dei vaccini

La misurazione degli anticorpi IgG anti-L1 VLP è stato il principale parametro per valutare le risposte immuni indotte dai vaccini negli studi clinici. Gli anticorpi sono tipo-specifici (91), anche se esistono omologie fra alcuni HPV che condividono uno o più epitopi (ad es. HPV 6/11, 31/33, 18/45 e 16/31).

Va sottolineato che durante l'infezione naturale molte donne non sviluppano anticorpi dosabili: nel caso dell'HPV 16 i test evidenziano la sierconversione solo in circa il 60% dei casi (92-94). Nelle infezioni naturali la presenza di anticorpi verso un determinato tipo di HPV è associata a protezione (95), anche se in un singolo lavoro viene segnalata come non assoluta (96).

I vari studi documentano, invece, sierconversione verso tutti i tipi di HPV contenuti nel vaccino in oltre il 98% dei casi. Inoltre, i soggetti immunizzati presentano risposte anticorpali sostanzialmente maggiori (almeno di 1-3 logaritmi) di quelle riscontrate in seguito ad infezione naturale. Ciò è verosimilmente imputabile al fatto che nell'infezione naturale la viremia è bassa o addirittura assente, mentre i vaccini L1 VLP, somministrati per via intramuscolare, raggiungono facilmente il circolo ed i linfonodi (97). È stato segnalato che l'uso dell'adiuvante lipidico incluso nel vaccino bivalente induce titoli di anticorpi più elevati che con soli sali di alluminio (98) ma il significato clinico di questa osservazione rimane da verificare.

Il picco anticorpale si verifica dopo un mese dalla terza dose, poi si abbassa lentamente fino al 18° mese. In generale, i titoli anticorpali si riducono di 10 volte nei primi 1-2 anni e si stabilizzano a 3-5 anni a livelli ben superiori di quelli indotti dall'infezione naturale (88,89,99). Non potendosi valutare l'efficacia clinica dei vaccini in soggetti sessualmente naïve, è stata paragonata l'immunogenicità del vaccino quadrivalente in ragazzi e ragazze di 9-15 anni rispetto a donne di 16-26 anni in cui l'efficacia clinica è dimostrata. I titoli anticorpali sono risultati più elevati fra gli adolescenti (100).

Non è stato ancora identificato il livello minimo di anticorpi che inequivocabilmente indichi protezione.

3.3. Efficacia dei vaccini

Poiché è eccezionale che il cancro del collo dell'utero compaia in donne in età inferiore ai 30 anni, sarebbero necessari almeno 15-20 anni per quantificare gli effetti favorevoli della vaccinazione anti-HPV sullo sviluppo della(e) neoplasia(e). A parte i tempi richiesti, vista la possibilità di eseguire la prevenzione secondaria, non sarebbe etico ricercare lo sviluppo di tumori fra soggetti vaccinati e non. La verifica dell'efficacia dei vaccini si è, pertanto, basata sulla comparsa di lesioni pre-cancerose (e dei condilomi genitali) nei vaccinati e nei controlli.

Sei pubblicazioni hanno riportato i risultati di indagini randomizzate in fase II. Due studi riguardano un vaccino monovalente con HPV 16 (101,102); due il vaccino quadrivalente (80,103) e due il vaccino bivalente (88,89) (vedi tabella n° 1).

Le indagini con vaccino quadrivalente hanno fornito risultati di sicurezza, immunogenicità ed efficacia tali da ottenere l'approvazione del vaccino da parte della FDA, EMEA ed AIFA per la prevenzione, in donne dai 9 ai 26 anni, del tumore o della displasia del collo uterino, della displasia vulvare e dei condilomi acuminati associati ai tipi di HPV contenuti nel vaccino (85). L'efficacia tipo specifica contro CIN 2/CIN 3 fu del 100%; la protezione verso i condilomi del 99%. Nelle donne precedentemente infettate da uno o più tipi di HPV, il vaccino quadrivalente ha dimostrato un'efficacia preventiva del 100% delle lesioni precancerose del collo dell'utero verso i restanti tipi di HPV contenuti nel vaccino (104).

Il 100% di efficacia per lo sviluppo di displasie del collo dell'utero è stato ottenuto anche con il vaccino bivalente (88,89).

Sono in corso o pianificati sei studi multi-centrici di fase III: 3 di questi, con il vaccino quadrivalente, dovrebbero terminare entro il 2008; 2, con il bivalente, entro il 2010 (87,105,106). Dalle analisi di due studi di fase III (107,108) e' emerso che il vaccino quadrivalente e' efficace in donne ancora non sessualmente attive nel prevenire alterazioni istologiche di vario tipo (CIN 1, 2 e 3) correlate ai genotipi di HPV presenti nel vaccino (tabella n° 2). E' stato, inoltre, evidenziato che questo conferisce protezione non solo nei confronti di lesioni pre-cancerose vulvari o vaginali da HPV 16 e 18 (109), ma anche di lesioni genitali esterne condilomatose (104,107). Concludendo, i lavori pubblicati e i risultati preliminari di quelli in corso indicano che con un regime a tre dosi entrambi i vaccini sono efficaci nel prevenire le infezioni e le lesioni causate dai tipi di HPV in essi contenuti (90).

3.4. Durata della protezione

Fra i quesiti ancora aperti relativi alla vaccinazione contro HPV quello piu' rilevante riguarda la durata dell'effetto protettivo. Una protezione transitoria necessiterebbe, infatti, di richiamo(i) e verrebbe ad incidere sul rapporto costo/beneficio.

La maggioranza dei dati disponibili sull'efficacia dei vaccini si riferiscono ad un follow-up medio di pochi anni con un massimo di cinque dal termine del ciclo vaccinale. Al momento attuale non e' possibile prevedere se sara' necessaria, a distanza di anni, una dose di richiamo. Da notare comunque che risultati preliminari, ottenuti dopo un richiamo con vaccino monovalente HPV 16, hanno mostrato una risposta anamnesticamente pronta, molto elevata e prolungata (110).

3.5. Protezione crociata verso altri tipi di HPV

Il 30% dei carcinomi e delle lesioni di alto-gradato della cervice sono causati da varianti di HPV non contenute negli attuali vaccini. La possibilita' che anticorpi neutralizzanti indotti dai vaccini possano essere cross reattivi verso altri ceppi di virus e fornire cosi' una protezione crociata sarebbe indubbiamente vantaggiosa. Con il vaccino bivalente (89) e' stata segnalata una cross-reattivita' anche verso altri tipi di HPV, in particolare verso HPV 45 e 31 i cui genotipi sono molto simili a HPV 18 e 16, rispettivamente. Rimane da verificare il reale significato clinico di questa osservazione. Di fatto, i titoli degli anticorpi neutralizzanti verso genotipi non presenti nella miscela vaccinale sono molto piu' bassi di quelli specifici.

3.6. Quando e chi vaccinare

L'infezione da HPV viene acquisita dopo l'inizio dell'attivita' sessuale. I vaccini non sembrano capaci di far regredire le lesioni in atto. Ne deriva che dovrebbero essere vaccinate le ragazze pre-puberi o nel primo periodo adolescenziale, cosi' come le donne che non hanno ancora avuto rapporti sessuali (da ricordare che la trasmissione avviene anche per rapporti non penetrativi). Anche donne che hanno una vita sessualmente attiva potrebbero giovare della vaccinazione, poiche' alcune potrebbero non essere ancora state contagiate da uno o piu' dei tipi di HPV contenuti nel vaccino. Il rapporto costo-beneficio pare tuttavia inversamente correlato all'eta' della donna, ricordando l'incidenza rapidamente cumulativa delle infezioni genitali da HPV in giovani donne (111-113).

L'ACIP raccomanda l'uso routinario del vaccino in ragazze di 11-12 anni (eta' minima 9 anni) e catch-up vaccination nelle donne di 13-26 anni, indipendentemente dal fatto che siano sessualmente attive (55). Secondo l'American Cancer Society (86) anche le donne di 13-18 anni andrebbero vaccinate, per recuperare quelle non vaccinate in precedenza o completare i cicli incompleti. In Italia, dopo il parere favorevole del Consiglio Superiore di Sanita' e la presa d'atto dell'AIFA (114), e' stato registrato il vaccino quadrivalente per bambine/donne dai 9 ai 26 anni. E' prevista la vaccinazione attiva e gratuita della coorte di ragazze dodicenni (Gazzetta Ufficiale n° 52, 3 marzo 2007). Va segnalato che in Italia il 96,8% delle bambine ha gia' manifestato i primi segni di

sviluppo puberale all'età di 12 anni e che l'età media del menarca è di 12,4 anni (115). D'altra parte, la vaccinazione conferisce una protezione massima se eseguita prima dell'inizio dell'attività sessuale. Un precedente lavoro italiano (116) riportava l'inizio dell'attività sessuale nel 25% dei giovani tra i 13 e 15 anni e nel 55% di quelli tra i 16 e 18 anni. Un'indagine recente segnala che nel nostro paese l'1% dei giovani ha avuto rapporti sessuali entro i 12 anni ed un terzo entro i 17 anni (117). Alcuni adolescenti sono tuttavia a rischio per un inizio precoce dell'attività sessuale (118) (tabella 3); in questi soggetti, come in alcuni gruppi di immigrati le cui tradizioni culturali potrebbero favorire rapporti sessuali precoci, dovrà quindi essere valutata l'opportunità di una vaccinazione anticipata.

Il rischio di tumori associati ad HPV nonché di forme diffuse di condilomi è particolarmente elevato nei soggetti immunodepressi, come quelli con infezione da HIV o sottoposti a trapianti (119). Rimane da verificare l'immunogenicità, l'efficacia e la sicurezza di questi vaccini in questi gruppi di pazienti.

3.7. Efficacia nei maschi

Nei maschi la vaccinazione potrebbe proteggere dai condilomi acuminati causati dai tipi di HPV presenti nel vaccino quadrivalente, nonché dai tumori del pene e da quelli anali (con rischio elevato per maschi omosessuali) o della testa e del collo. I modelli matematici suggeriscono che se la copertura vaccinale nelle donne è bassa, la vaccinazione di entrambi i sessi può essere più efficace per prevenire le lesioni innescate dall'HPV (120), mentre se la copertura vaccinale è alta i vantaggi derivanti dal vaccinare anche i maschi sarebbero limitati per il noto effetto dell'immunità "di gregge" (herd immunity) (121).

Al di fuori delle considerazioni teoriche, anche se le risposte anticorpali al vaccino sono sovrapponibili nei maschi e nelle femmine (100), al momento non vi sono studi che documentino l'efficacia dei vaccini in maschi, in cui oltretutto la maggioranza delle infezioni genitali da HPV non sono mucose ma cutanee; nelle donne il vaccino quadrivalente si è comunque dimostrato protettivo anche nei confronti delle lesioni cutanee.

3.8. Vaccinazione HPV e Pap test

Il Pap test deve essere mantenuto anche nella popolazione vaccinata secondo le attuali linee guida perché il vaccino protegge solo verso i tipi di HPV in esso contenuti. Inoltre, lo screening può essere utile per verificare gli effetti nel tempo del vaccino (122-124).

3.9. Adesione alla vaccinazione

Perché la vaccinazione verso HPV abbia successo sono necessari più fattori: un'adeguata informazione della popolazione e degli operatori sanitari, una chiara volontà politica, le risorse ed una strategia per la sua implementazione (incluse l'identificazione e la distribuzione del vaccino ai servizi) e la pianificazione dell'intervento in maniera sequenziale. Infine, è necessaria un'alta copertura con relativa sorveglianza nel tempo. Oltre a questi elementi si deve tener conto degli aspetti psico-sociali legati all'accettabilità della vaccinazione da parte della popolazione (125,126). Un punto critico è rappresentato dal fatto che le conoscenze sulle potenzialità cancerogene dell'HPV sono in genere scarse, ma anche altri ostacoli possono influire sull'azione di promozione (75,127). Pare quindi opportuno non solo sviluppare ma anche valutare i risultati di una campagna di informazione mirata (128,129).

Il fatto che siano necessarie 3 somministrazioni nel corso di 6 mesi al 12° anno di età richiederà anche l'adozione di un programma di salute che preveda l'accesso ripetuto al medico vaccinante di bambine sane di questa età.

3.10. Ruolo del pediatra

Il pediatra avrà un ruolo chiave per l'accettazione e diffusione della vaccinazione verso HPV, visto che questa è soprattutto destinata a una popolazione di adolescenti. I genitori attribuiscono infatti molta importanza alla sua opinione per l'esecuzione o meno di una vaccinazione. Il problema di quella verso HPV ha, tuttavia, aspetti più complessi ed articolati rispetto ad altre. Inchieste nel Regno Unito (130-133) hanno ad esempio dimostrato che molte madri di bambine di 8-14 anni sapevano pochissimo di HPV e cancro uterino. Inoltre, trattandosi di un'infezione sessualmente trasmessa avevano molte perplessità sull'epoca ideale in cui somministrare il vaccino, per il timore che in bambine troppo giovani la vaccinazione potesse portare ad un eccesso di sicurezza con comportamenti sessuali più aperti e a rischio. L'opera del pediatra deve includere un counselling ampio e complesso che entri nella discussione delle tematiche sessuali e vada oltre la semplice informazione sull'HPV (134). Egli deve essere disponibile ad affrontare il tema dell'attività sessuale dei suoi pazienti, oggi discusso raramente e sempre con comprensibile difficoltà.

Un'indagine condotta in Italia (Esposito S et al, comunicazione personale) conferma la necessità che la campagna vaccinale sia preceduta da un aggiornamento del pediatra sull'argomento, aggiornamento che deve includere anche una profonda rivisitazione del suo ruolo come tutore della salute psico-fisica del bambino e dell'adolescente, così da permettergli di svolgere, con piena consapevolezza ed adeguata autorità, il ruolo di consigliere anche per i problemi sessuali prima ancora che per quelli strettamente legati alla vaccinazione.

3.11. Prospettive nei paesi in via di sviluppo

Non si può dimenticare che l'80% dei tumori del collo dell'utero si riscontra nei paesi in via di sviluppo (1), dove i problemi di tipo economico ed organizzativo sono rilevanti. Ciascun paese dovrà valutare l'importanza della vaccinazione anti-HPV nel contesto locale del rapporto costo/beneficio e rispetto ad altre priorità del sistema sanitario nazionale (124). Tuttavia, i vaccini in genere si sono rivelati efficaci strumenti di salute pubblica anche in paesi con risorse limitate ed è in corso un sforzo congiunto delle ditte produttrici e delle agenzie internazionali per la distribuzione ed il finanziamento dei vaccini si da rendere disponibili, ad un prezzo accessibile, quelli verso l'HPV in tutto il mondo. Questi possono, quindi, rappresentare uno straordinario mezzo di profilassi primaria in grado di ridurre significativamente il tumore cervicale anche nelle zone geografiche più svantaggiate o fra la popolazione meno abbiente.

4. Conclusioni

Sono stati preparati vaccini verso HPV che hanno dimostrato ottima immunogenicità e sicurezza. Anche se gli studi di efficacia di fase II e III coprono un arco di tempo ancora limitato, la vaccinazione di ragazze e donne non infette si è dimostrata in grado di prevenire le infezioni da genotipi virali contenuti nel vaccino e di incidere in modo significativo sulla comparsa di lesioni precancerose del collo dell'utero, nonché di condilomi acuminati nel caso del vaccino quadrivalente.

La vaccinazione va offerta prioritariamente a soggetti di sesso femminile prima dell'inizio dell'attività sessuale. La scelta nel nostro Paese è di offrirla a tutte le ragazze nel 12° anno di vita. La vaccinazione può rivelarsi utile anche in ragazze e donne di età maggiore, specie se non ancora sessualmente attive. Le indicazioni autorizzate per il vaccino quadrivalente sono dai 9 ai 26 anni. Al momento non vi è documentazione di efficacia nei maschi.

L'implementazione della vaccinazione non deve ridurre la prevenzione secondaria del cancro della cervice attraverso lo screening di massa con Pap test. Gli attuali vaccini proteggono infatti solo per i

tipi di virus in essi contenuti e non possono, quindi, eradicare il carcinoma cervicale.

Per avere successo la vaccinazione non richiede solo l'impegno delle classe medica, ma deve essere preceduta ed accompagnata da una chiara volonta' politica, dalla disponibilita' delle risorse necessarie, da una implementazione razionale e da una campagna d'informazione mirata che renda accettabile e condivisa la vaccinazione alla popolazione generale. Le attuali conoscenze sulle malattie associate all'infezione da HPV ed in particolare al suo ruolo cardine nel cancro del collo dell'utero sono, infatti, molto frammentarie. E' importante che venga sottolineato che la vaccinazione non protegge dalle numerose altre malattie sessualmente trasmesse.

Il fatto che la vaccinazione si proponga di prevenire patologie di cui il pediatra non ha esperienza diretta e che si manifesteranno a distanza di molti anni si inserisce in quella strategia preventiva con cui il pediatra sempre piu' si trova ad operare per impedire o ridurre l'insorgenza di malattie nell'adulto. Poiche' si tratta di un'infezione trasmessa per via sessuale, oltre ad un conoscenza approfondita della tematica, si rendono necessari attenzione e sensibilita' nel dialogo con le ragazze ed i genitori, teso a chiarire gli obiettivi della vaccinazione anche vincendo una certa reticenza che talora emerge da indagini specifiche.

Ringraziamenti

Si ringraziano per l'opera di segretariato e di editing le dottoresse Stefania Bezzio e Luisella Lazier (Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Universita' di Torino).

Comunicazioni: Pier-Angelo Tovo, Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Universita' degli Studi di Torino, P.zza Polonia 94, 10126 Torino (tel:+39.011.3135.800; e-mail: pierangelo.tovo@unito.it)

BIBLIOGRAFIA

1. Pagliusi S. World Health Organization. Human papillomavirus infection and cervical cancer. http://www.who.int/vaccine/_research/diseases/hpv/env/. Accessed October 26, 2006.
2. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:796-802.
3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
4. von Krogh G. Management of anogenital warts (condylomata acuminata). *Eur J Dermatol* 2001;11:598-603.
5. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
6. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* 2006;24 Suppl 1:S1-15.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Human papillomavirus. *Obstet Gynecol* 2005;105:905-18.
8. Clifford GM, Francschini S, Diaz M et al. HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic disease. *Vaccine* 2006;24(Suppl3):S26-S34.
9. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88:63-73.

10. Cuschieri KS, Cubie HA, Whitley MW, et al. Multiple high risk HPV infections are common in cervical neoplasia and young women in a cervical screening population. *J Clin Pathol* 2004;57:68–72.
11. Bray F, Carstensen B, Moller H, et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2191–9.
12. Sherman ME, Wang SS, Carreon J, Devesa SS. Mortality trends for cervical squamous and adenocarcinoma in the United States. Relation to incidence and survival. *Cancer* 2005;103:1258–64.
13. Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:303–15.
14. Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24:S1–S10.
15. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003;157:218–26.
16. Rylander E, Ruusuvaara L, Almstromer MW, et al. The absence of vaginal human papillomavirus 16 DNA in women who have not experienced sexual intercourse. *Obstet Gynecol* 1994;83:735–7.
17. Burchell AN, Winer RL, de Sanjose S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S52-61.
18. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997;102:3–8.
19. Lacey CJN, Lowndes CM, Shah KV. Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 2006; 24S:S35-41.
20. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423–8.
21. Brown DR, Shew ML, Qadadri B, et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis* 2005;191:182–92.
22. Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA* 2003;290:781–9.
23. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001;285:2995–3002.
24. Moscicki AB. Impact of HPV infection in adolescent populations. *J Adolesc Health* 2005;37:S3–9.
25. Meyers C, Alam S, Hermonat PL et al. Altered biology of adeno-associated virus type 2 and human papillomavirus during dual infection of natural host tissue. *Virology* 2001;15:287:30-9.
26. Clifford GM, Gallus S, Herrero, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005;366:991-8.
27. Franceschi S, Herrero R, Clifford GM, et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer* 2006;119:2677-84.
28. Dunne EF, Unger ER, Stenberg M, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007;297:876-8.
29. Derkay CS, Darrow DH. Recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006;115:1–11.
30. Woodman CB, Collins S, Winter H, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001;357:1831–6.
31. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2004;364:1678–83.
32. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, et al. Development and duration of human papillomavirus

lesions, after initial infection. *J Infect Dis* 2005;191:731–8.

33. Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler CM. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1066–71.
34. Moscicki AB, Ellenberg JH, Farhat S, Xu J. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and -uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type. *J Infect Dis* 2004;190:37–45.
35. Hildesheim A, Hadjimichael O, Schwartz PE, et al. Risk factors for rapid-onset cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:571–77.
36. Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical-cancer prevention. *N Engl J Med* 2005;353:2101–04.
37. Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, et al. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol Oncol* 2002;84:263–70.
38. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 2004;101:270–80.
39. Vaccarella S, Errero R, Dai M, et al. Reproductive factors, oral contraceptive use, and human papillomavirus infection: pooled analysis of the IARC HPV prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:2148–53.
40. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006;24:S11–25.
41. Srodon M, Stoler MH, Baber GB, Kurman RJ. The distribution of low and high-risk HPV types in vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia (VIN and VaIN). *Am J Surg Pathol*. 2006;30:1513–8.
42. Chin-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD, et al. Age-Specific prevalence of anal human papillomavirus infection in HIV-negative sexually active men who have sex with men: the EXPLORE study. *J Infect Dis*. 2004;190:2070–6.
43. Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1890–900.
44. Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1772–83.
45. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:467–75.
46. Cupp MR, Malek RS, Goellner JR, et al. Detection of human papillomavirus DNA in primary squamous cell carcinoma of the male urethra. *Urology* 1996;48:551–5.
47. Rubin MA, Kleter B, Zhou M, et al. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. *Am J Pathol* 2001;159:1211–8.
48. Munger K, Howley PM. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. *Virus Res* 2002;89:213–28.
49. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N et al. The casual relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244–65.
50. Goldie SJ, Grima D, Kohli M, et al. A comprehensive natural history model of HPV infection and cervical cancer to estimate the clinical impact of a prophylactic HPV-16/18 vaccine. *Int J Cancer* 2003;106:896–904
51. Duensing S, Munger K. Mechanisms of genomic instability in human cancer: insights from studies with human papillomavirus oncoproteins. *Int J Cancer* 2004;109:157–62.
52. Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, 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;33:2058–63.
53. Munk C, Svare EI, Poll P, et al. History of genital warts in 10,838 women 20 to 29 years of age

from the general population. Risk factors and association with Papanicolaou smear history. *Sex Transm Dis* 1997;24:567–72.

54. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH. Assessing the annual economic burden of preventing and treating anogenital human papillomavirus-related disease in the US: analytic framework and review of the literature. *Pharmacoeconomics* 2005;23:1107–22.

55. ACIP. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007, 56(RR2):1–24.

56. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Ahdieh-Grant L, Shah KV. Clinical course of recurrent respiratory papillomatosis in Danish children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:711–6.

57. Sinclair KA, Woods CR, Kirse DJ, Sinal SH. Anogenital and respiratory tract human papillomavirus infections among children: age, gender, and potential transmission through sexual abuse. *Pediatrics* 2005;116:815–25.

58. Armstrong LR, Preston EJ, Reichert M, et al. Incidence and prevalence of recurrent respiratory papillomatosis among children in Atlanta and Seattle. *Clin Infect Dis* 2003;31:107–9.

59. Reeves WC, Ruparelia SS, Swanson KI, et al. National registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:976–82.

60. Lele SM, Pou AM, Ventura K, et al. Molecular events in the progression of recurrent respiratory papillomatosis to carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:1184–8.

61. Go C, Schwartz MR, Donovan DT. Molecular transformation of recurrent respiratory papillomatosis: viral typing and p53 overexpression. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:298–302.

62. Silver RD, Rimell FL, Adams GL, et al. Diagnosis and management of pulmonary metastasis from recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:622–9.

63. Workowski KA, Berman SM, and Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1–94.

64. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367:489–8.

65. Sadler L, Saftlas A, Wang W, Exeter M, Whittaker J, McCowan L. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA* 2004; 5;291:2100–6.

66. Sawaya GF, Washington AE. Cervical cancer screening: which techniques should be used and why? *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:922–38.

67. Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999;354:20–5.

68. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;52:342–62.

69. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* 2004;364:249–56.

70. Kitchener HC, Castle PE, Cox JT. Chapter 7: Achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine* 2006;24(suppl):S63–S70.

71. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108.

72. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132:810–9.

73. Stoler MH, Schiffman M, and Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001;285:1500–05.

74. Wright TC Jr, Schiffman M. Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cancer

screening. *N Engl J Med* 2003;348:489–90.

75. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1072–9.

76. Ronco G, Ghisetti V, Segnan N, Snijders PJ, Gillio-Tos A, Meijer CJ, Merletti F, Franceschi S. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Turin, Italy. *Eur J Cancer* 2005;41:297–305.

77. Montanari G. www.ginecopatologia.it/2num/montanari.htm

78. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106–30.

79. Sant M, Aareleid T, Berrino F et al. EURO CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990–94—results and commentary. *Ann Oncol* 2003;14(Suppl 3):S61–S118.

80. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271–8.

81. Ries L, Harkins D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2003: National Cancer Institute. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2006.

82. Frazer IH, Cox JT, Mayeaux EJ Jr, et al. Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:S65–S81.

83. Inglis S, Shaw A, Koenig S. HPV vaccines: commercial research & development. *Vaccine* 2006;24S3:S99–105.

84. Miller NB. Gardasil TM: Quadrivalent Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 L1 VLP Vaccine. Applicant: Merck & Co., Inc. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting, May 18, 2006. US Food and Drug Administration.. Accessed October 30, 2006.

85. EMEA. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm>

86. Saslow D, Castle PE, Cox T, et al. American Cancer Society guideline for human papilloma virus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin* 2007;57:7–28.

87. Siddiqui MA, Perry CM. Human papillomavirus quadrivalent (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil). *Drugs* 2006;66:1263–71.

88. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1757–65.

89. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367:1247–55.

90. Koutsky LA, Harper DM. Current findings from prophylactic HPV vaccine trials. *Vaccine* 2006;24S3:S114–21

91. Giroglou T, Sapp M, Lene C et al. Immunological analyses of human papillomavirus capsids. *Vaccine* 2001, 19:1783–93.

92. Kirnbauer R, Hubbert NL, Wheeler CM, et al. A virus-like particle enzyme-linked immunosorbent assay detects serum antibodies in a majority of women infected with human papillomavirus type 16. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:494–9.

93. Carter JJ, Koutsky LA, Wipf GC, Christensen ND, et al. The natural history of human papillomavirus type 16 capsid antibodies among a cohort of university women. *J Infect Dis* 1996;174:927–36.

94. Ho GY, Studentsov YY, Bierman R, Burk RD. Natural history of human papillomavirus type 16 virus-like particle antibodies in young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:110–6.

95. Konya J, Dillner J. Immunity to oncogenic human papillomavirus. *Adv Cance Res* 2001;82:205–38.

96. Viscidi RP, Schiffman MA, Hildesheim A, et al. Seroreactivity to human papillomavirus (HPV)

types 16,18, or 31 and risk of subsequent HPV infection: results from a population-based study in Costa Rica. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent* 2004;13:324-7.

97. Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine* 2006; 24(S3):S106-13.

98. Giannini SL, Hanon E, Moris P, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV 16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt alone. *Vaccine* 2006;24:5937-49.

99. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR et al. Immunological responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18. *Vaccine* 2006;24:5571-83.

100. Block SL, Nolan T, Sattler C et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (type 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006;118:2135-45.

101. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347:1645-51.

102. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;107:18-27.

103. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006;95:1459-66.

104. Ferris, D. For the FUTURE II Study Group Efficacy of A Quadrivalent HPV (Types 6/11/16/18) L1 Virus-like particle (VLP) vaccine in women with virologic evidence of HPV infection: A combined analysis. Abstract at Eurogin April 23 -26, 2006, Paris, France.

105. Cohen J. Public health. High hopes and dilemmas for a cervical cancer vaccine. *Science* 2005;308:618-21.

106. Arbyn M, Dillner J. Review of current knowledge on HPV vaccination: an appendix to the European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. *J Clin Virol* 2007;38:189-97.

107. Sattler C, Future 1 investigator. Efficacy of a prophylactic quadrivalent humanpapillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle vaccine for prevention of cervical displasia and external genital lesion. The 45th Interscience Conference on Antimicrobia Agents and Chemotherapy; 2005 dec 16-19 Washington (DC).

108. Skjeldestad FE, Future II Steering Committee. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle vaccine (Gardasil™) reduces cervical intraepithelial neoplasia 2/3 risk. The 43rd Annual meeting of the Infectious Diseases Society of America; 2005 Oct 6-9; San Francisco (CA).

109. Paavonen J. Efficacy of a quadrivalent HPV (type 6/11/16/18) L1 virus-like particle (VPL) vaccine against vaginal and vulvar pre-cancerous lesion: a combined analysis. FUTURE II STUDY GROUP. ASCO 2006, Atlanta, Georgia.

110. Poland GA, Jacobson RM, Koutsky LA et al. Immunogenicity and reactogenicity of a novel vaccine for human papillomavirus 16: a 2-year randomized controlled clinical trial. *Mayo Clin Proc* 2005;80:601-10.

111. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:604-15.

112. Kadish AS, Einstein MH. Vaccine strategies for human papillomavirus-associated cancers. *Curr Opin Oncol* 2005;17:456-61.

113. Lehtinen M, Herreo R, Mayaud P, et al. Studies to assess the long-term efficacy and effectiveness of HPV vaccination in development and developing countries. *Vaccine* 2006;24:S233-41.

114.

AIFA.http://www.agenziafarmaco.it/aifa/servlet/section.ktml?target=&area_tematica=RICERCA&s

ection_code=AIFA_RICERCA&entity_id=111.25612.1171024670966

115. Castellino N, Bellone S, Rapa A, Vercellotti A, Binotti M, Petri A, Bona G. Puberty onset in Northern Italy: a random sample of 3597 Italian children: *J. Endocrinol. Invest.* 28,7:589-594,2005.
116. AIED. La contraccezione in Italia. Ed Net Roma, 1989.
117. Sinclair KA, Woods CR, Kirse DJ, Sinal SH. Anogenital and respiratory tract human papillomavirus infections among children: age, gender, and potential transmission through sexual abuse. *Pediatrics* 2005;116:815-25.
118. De Sanctis V. La sessualita' negli adolescenti. *Riv Ital Pediatr* 2000;26:720-724.
119. Picketty C, Kazatchkine MD. Human papillomavirus-related cervical and anal disease in HIV-infected individuals in the era of highly active antiretroviral therapy. *Curr HIV/AIDS Rep* 2005;2:140-5.
120. Garnett GP. Role of herd immunity in determining the effect of vaccines against sexually transmitted disease. *J Infect Dis* 2005;191:S97-S106.
121. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1915-23.
122. Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA* 2003;290:781-9.
123. Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine* 2005;23:2388-94.
124. Goldie SJ, Goldhaber-Fiebert JD, Garnett GP. Chapter 18: Public health policy for cervical cancer prevention: The role of decision science, economic evaluation, and mathematical modelling. *Vaccine* 2006;24:S155-S63.
125. Olshen E, Woods ER, Austin SB, et al. Parental acceptance of the human papillomavirus vaccine. *J Adolesc Health* 2005;37:248-51.
126. Zimet GD, Liddon N, Rosenthal SL et al. Psychosocial aspects of vaccine acceptability. *Vaccine* 2006;24S3:S201-9.
127. Waller J, McCaffery K, Nazroo J, Wardle J. Making sense of information about HPV in cervical screening: a qualitative study. *Br J Cancer* 2005;92:265-70.
128. Zimet GD, Mays RM, Sturm LA, et al. Parental attitudes about sexually transmitted infection vaccination for their adolescent children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:132-7.
129. Middleman AB, Rosenthal SL, Rickert VI, et al. Adolescent immunizations: a position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 2006;38:321-7.
130. Gray SH, Walzer TB. New strategies for cervical cancer screening in adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 2004;16:344-9.
131. Brabin L, Roberts SA, Farzaneh F, Kitchener HC. Future acceptance of adolescent human papillomavirus vaccination: a survey of parental attitudes. *Vaccine.* 2006;24:3087-94.
132. Noakes K, Yarwood J, Salisbury D. Parental response to the introduction of a vaccine against human papilloma virus. *Hum Vaccine* 2006;2:243-8.
133. Marlow LA, Waller J, Wardle J. Parental attitudes to pre-pubertal HPV vaccination. *Vaccine* 2007;25:1945-52.
134. Dempsey AF, Zimet GD, Davis RL, Koutsky L. Factors that are associated with parental acceptance of human papillomavirus vaccines: a randomized intervention study of written information about HPV. *Pediatrics* 2006;117:1486-93.

Tabella n°1. Vaccinazioni verso HPV: principali risultati degli studi in fase II

VACCINO	Monovalente (HPV 16) ¹⁻²	Bivalente (HPV 16-18) ³⁻⁴	Quadrivalente (HPV 16-18-6-11) ⁵⁻⁶
TIPO DI STUDIO	Doppio cieco randomizzato	Doppio cieco randomizzato	Doppio cieco randomizzato
PAZIENTI ARRUOLATI	1533 di cui: - 765 placebo - 768 vaccinati	721 di cui: - 355 placebo - 366 vaccinati	552 di cui: - 275 placebo - 277 vaccinati
ETA' PARTECIPANTI	Range: 16-23 anni	Range: 15-25 anni	Range: 16-23 anni
FOLLOW-UP	Media 17.4 mesi Massimo 48 mesi	Media 18 mesi Massimo 53 mesi	36 mesi Gruppo di 241 per 5 anni
RISULTATI:			
INFEZIONI PERSISTENTI DA HPV PRESENTE NEL VACCINO	Vaccino 7 * Placebo 111 *	Vaccino 1 ° Placebo 16	Vaccino 4 § Placebo 46§
LESIONI CONDILOMATOSE			Vaccino 0 Placebo 3
SVILUPPO DI CIN 2-3 DA HPV VACCINO SPECIFICHE	Vaccino 0 Placebo 12	Vaccino 0 Placebo 5	Vaccino 0 Placebo 3
SVILUPPO DI CIN 2-3 DA QUALSIASI TIPO DI DI HPV	Vaccino 8 Placebo 17	Vaccino 3 Placebo 9	
SIEROCONVERSIONE	99.7%	100%	100%

* incluse 7 vaccinate e 19 controlli DNA positive solo all'ultimo controllo

° infezione persistente a 6 mesi non a 1 anno

§ incluse 3 vaccinate e 10 controlli DNA positive solo all'ultimo controllo

1. Koutsky LA et al. 2001 (101)

2. Mao C et al. 2006 (102)

3. Harper DM et al. 2004 (88)

4. Harper DM et al. 2006 (89)

5. Villa LL et al. 2005 (80)

6. Villa et al. 2006 (103)

Tabella n°2. Vaccinazioni verso HPV: descrizione e principali risultati degli studi in fase III

VACCINO	STUDIO	PARTECIPANTI	RISULTATI
---------	--------	--------------	-----------

Quadri valente	FUTURE I (1,2,4)	5.455 (range: 16-23 aa; follow-up medio 2aa)	CIN 1-3 e AIS: vaccino 0 placebo 37 Condilomi e lesioni vulvari: vaccino 0 placebo 40
Quadri valente	FUTURE II (1,3,4)	12.167 (range: 16-23 aa; follow-up medio 2 aa)	CIN 2-3 e AIS: vaccino 0 placebo 21
Quadri valente	Randomizzato, controllato in doppio (1)	3.800 (range: 26-45 aa)	Dati non disponibili
Bivalen te	Randomizzato, controllato in doppio cieco (1)	18.000 (range: 15-25 aa)	Dati non disponibili
Bivalen te	Randomizzato, controllato in doppio cieco (1)	12.000 (range: 18-25 aa)	Dati non disponibili

AIS = Adenocarcinoma in situ

1.Siddiqui MA et al. 2006 (87)

2.Sattler C. 2005 (107)

3.Skjeldestad FE. 2005(108)

4.ACIP 2007 (55)

Tabella n°3. Condizioni e fattori favorenti l'inizio precoce dell'attivita' sessuale negli adolescenti

FATTORI DI RISCHIO	DESCRIZIONE
BIOLOGICI	anticipazione del menarca
INTRAFAMILIARI	storia multigenerazionale di genitorialita' adolescenziale, situazioni di affido, genitori poco presenti o attenti
SOCIOCULTURALI	residenza in aree con alto tasso di poverta' e disoccupazione, basso reddito della famiglia
INTRAPERSONALI	storia di abuso sessuale o fisico

De Santis V 2000 (118)[Back](#)