

Sergio Pecorelli
F M S I
Università degli Studi di Brescia
Giovanni Lorenzini Medical Foundation

sergio.pecorelli@unibs.it

Vaccinazioni anti-HPV: lo stato dell'arte

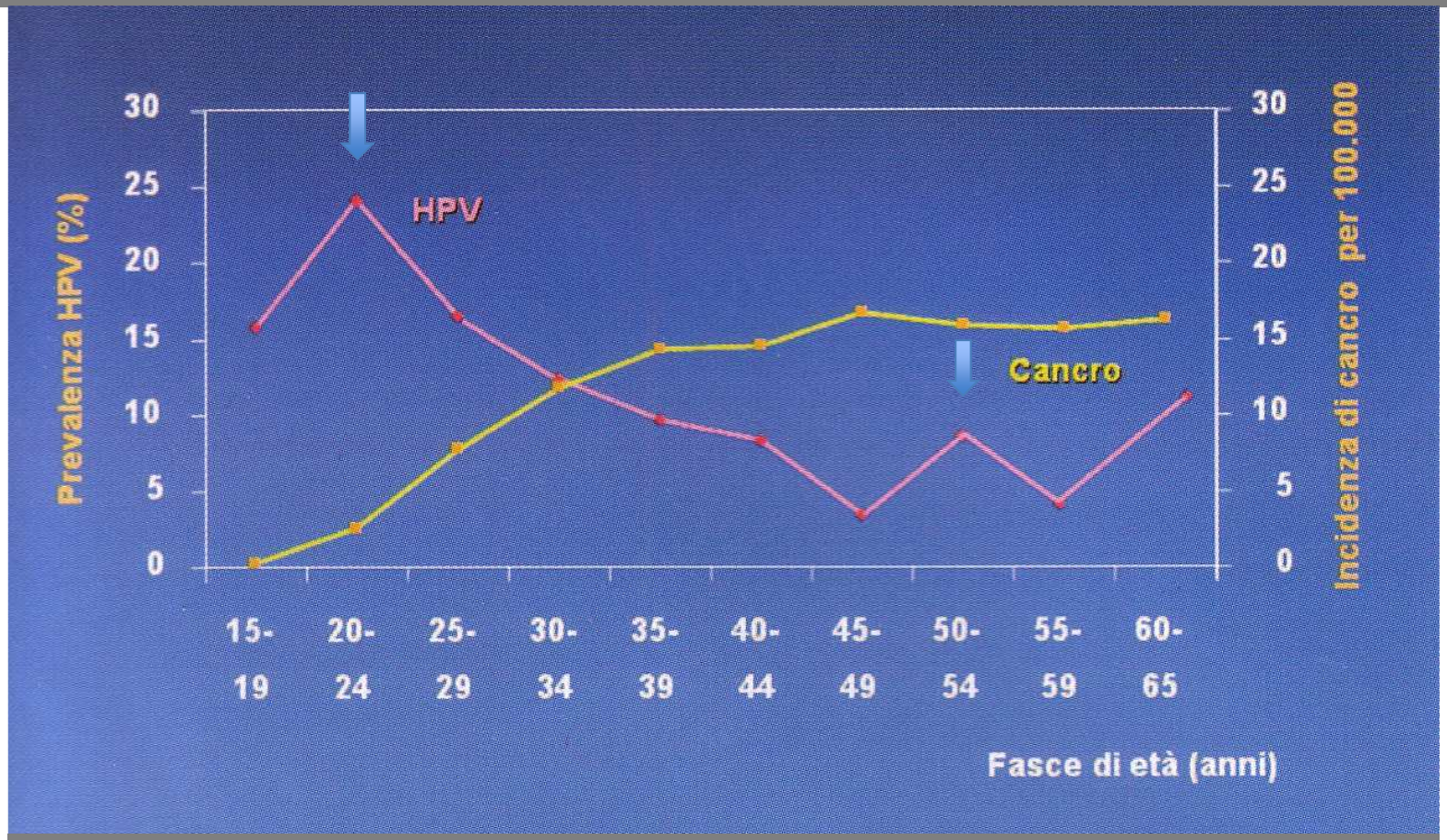
VIRUS HPV

- Virus a doppia elica di DNA
- Bersaglio:
  - cute,
  - mucosa ano-genitale
  - mucosa oro-laringe-faringe
- Virus più comune trasmesso sessualmente
- Maggiore responsabile Malattie Sex Trasm.

Human Papilloma Virus (HPV)

- I virus HPV sono la causa più frequente nel mondo d'infezioni sessualmente trasmissibili. Si stima che più dell' 80% degli uomini e delle donne sessualmente attivi siano contaminati nel corso della loro vita.
- Responsabile di circa il 5% dei tumori nel mondo e del 56% dei tumori causati da un agente infettivo.
- Il rischio d'infezione da virus HPV è nullo in assenza di relazioni sessuali, ma cresce rapidamente con l'aumentare dei partner sessuali. Il rischio di contagio è massimo tra i 16 e i 25 anni, il periodo durante il quale si verifica la metà delle infezioni.
- Il secondo picco del contagio nelle donne è tra i 45 e i 55 anni.
- La maggior parte delle infezioni da virus HPV sono asintomatiche, la persona infetta non sa di essere contagiosa.
- Si stima che, in Europa, una persona su 10 ne sarà colpita nel corso della vita. Alcuni tipi di virus HPV sono in grado di sopravvivere per mesi o anni nelle cellule infette, e di causare carcinomi (Collo dell'utero e genitali, ano, testa-collo).

Infezioni genitali da HPV



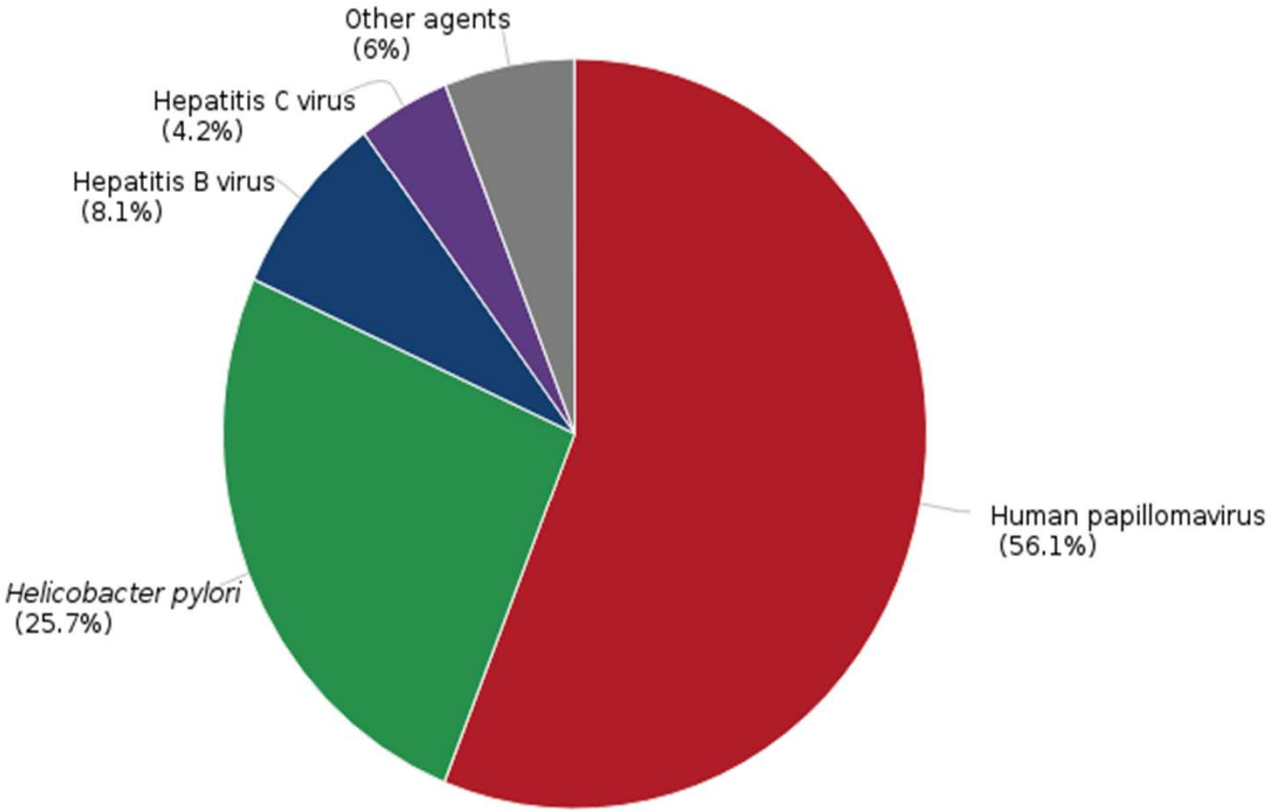
Max prevalenza intorno ai 20 anni: Comportamenti sessuali a rischio?

Risposta immunitaria ancora "immatura" ?

Comportamenti sessuali diversi dalle generazioni precedenti?

Casi di Cancro femminile nel mondo attribuibili ad Infezioni

Cancer cases (all infectious agents) among females in 2018 attributable to infections, in the world, shown by infectious agents

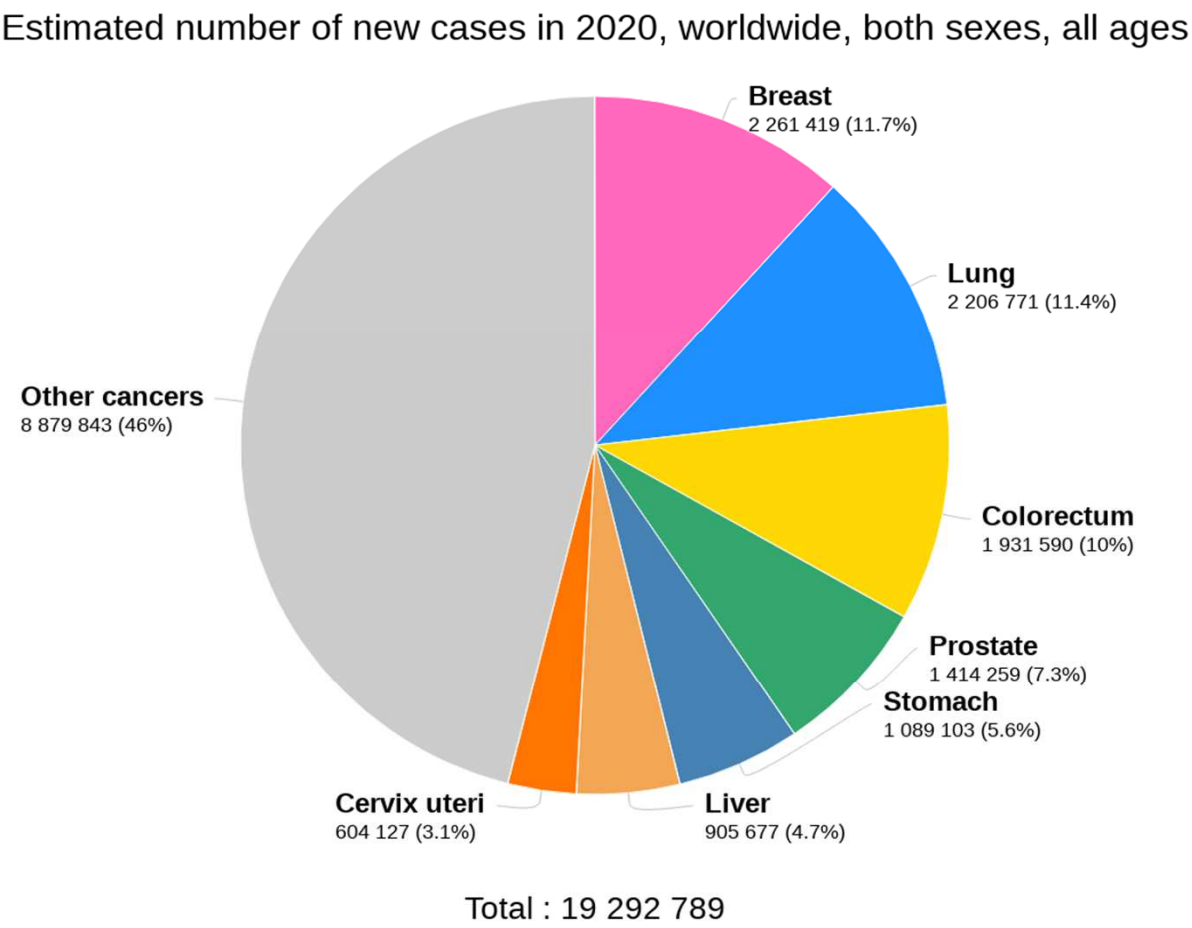


Total attributable cases: 1 100 000

Data source: de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM (2020)
Graph production: Global Cancer Observatory (http://gco.iarc.fr/)
© International Agency for Research on Cancer 2021

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

Incidenza dei Tumori maligni nel Mondo nel 2020



Data source: Globocan 2020
Graph production: Global Cancer Observatory (http://gco.iarc.fr)

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

VIRUS HPV

- Esistono 120 genotipi di HPV
  - Solo 15 sono considerati ad elevato rischio per progressione tumorale (#16 e #18 i principali)
  - 2 genotipi (6 e 11) sono responsabili delle lesioni condilomatose, che rappresentano il 30% delle MST, e di quelle papillomatose

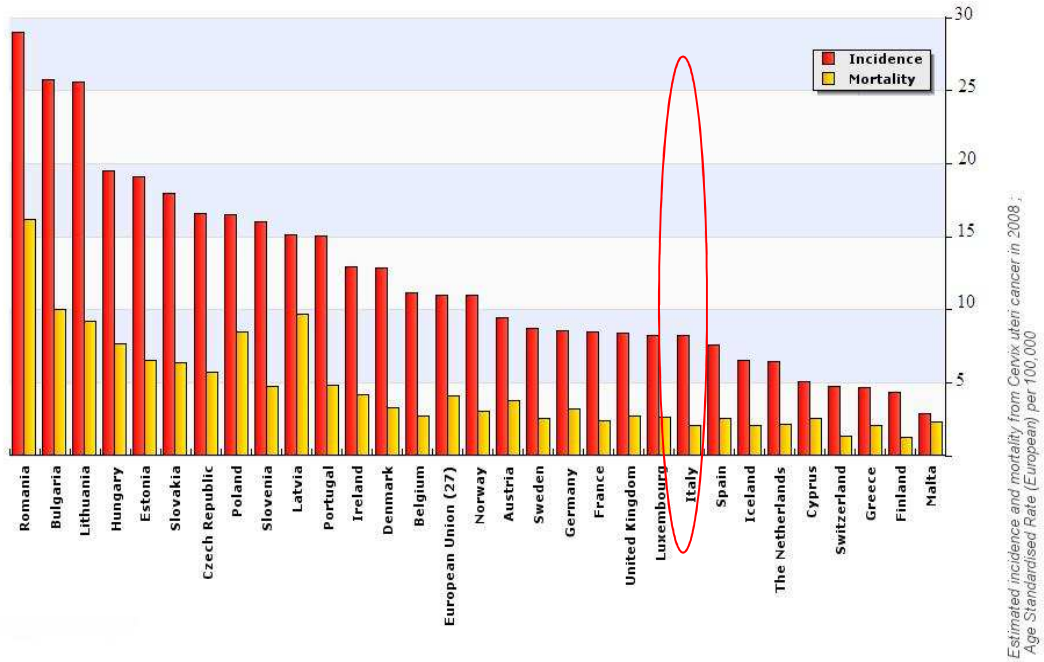
Percentuale di tumori attribuibili a tutti i genotipi di HPV in Europa.

Sede del tumore	Frazione attribuibile a tutti i genotipi	Casi Femmine	Casi Maschi
Cervice	100%	34.939	
Vulva	15,9%	9.776	
Vagina	70,2%	2.224	
Ano	87,1%	4.663	2.801
Pene	29,0%		4.231
Cavità Orale	3,7%		
Nasofaringe	10,8%	18.052	81.989
Orofaringe	19,9%		
Ipofaringe	2,4%		
Totale	**158.675**	**69.654**	**89.021**

Infectious Agents and Cancer 2017; 12: 19

Nuovi casi e decessi per tumori maligni del collo dell'utero in Europa

7° tumore più frequente: 55.000 nuovi casi/anno
7° causa di morte per tumore: 25.000 decessi/anno



→ grande differenza tra Europa Centrale e Orientale e gli altri Paesi Europei

Stima dei nuovi casi di condilomi genitali nelle donne e negli uomini in Europa

	Range di nuovi casi	Range di nuovi casi attribuibili a HPV 6/11
Donne	379.330 – 510.492	341.397 – 459.443
Uomini	376.608 – 427.720	338.947 – 384.948
Totali	755.937 – 938.212	680.344 – 844.391

Infectious Agents and Cancer 2017; 12: 19

Lesioni tumorali da HPV

- Infezione
- Progressione a lesioni precancerose
- Invasione tumorale

La progressione è influenzata da:

- Genotipo di HPV (15 ad elevato rischio)
- Persistenza dell'infezione
- Concause (età inizio attività sessuale, promiscuità, altre MST, fumo, alcol, immunosoppressione (ad es. HIV).

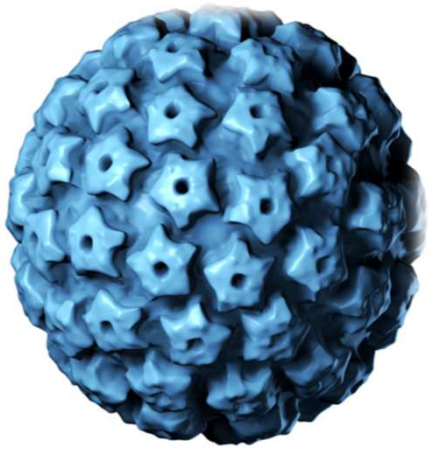
Il carcinoma da HPV è una rara complicanza di una comune infezione

"Cervical cancer may be the first human cancer identified to have a SINGLE necessary cause
…..but, almost EVERYONE has HPV at some point."

IARC 1999

Risposta immune **all'infezione naturale** dell'HPV
Scarsa immunogenicità

- Non c'è una fase viremica
- Limitata o ritardata espressione delle proteine tardive
- HPV non lisa i cheratinociti - non rilascia citochine proinfiammatorie
- E6 e E7 sopprimono la produzione di interferone indispensabile per una risposta immunitaria cellulo mediata



La risposta anticorpale all'infezione naturale si sviluppa lentamente e non tutti gli individui infetti si sieroconvertono

1. Tindle RW. Immune evasion in human papillomavirus-associated cervical cancer. *Nat Rev Cancer* 2002;2:1–7. 2. Scott M, Nakagawa M and Moscicki A-B. Cel-mediated immune response to human papillomavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:209–220.

Infezioni da HPV-HR

80% delle infezioni ha regressione spontanea

Necessità di trovare una metodica in grado di discriminare tra infezioni destinate alla regressione spontanea e quelle invece destinate alla progressione

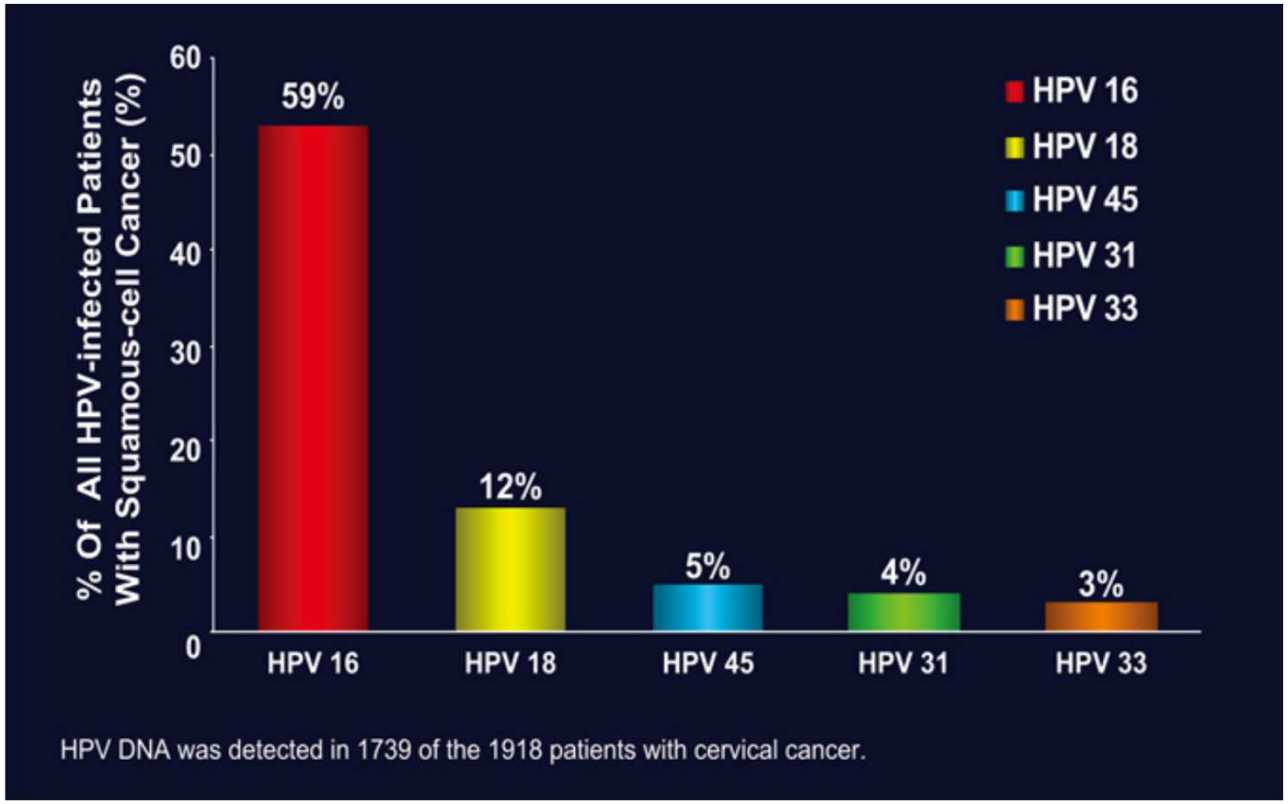
Servirebbe un'identificazione più accurata delle donne con patologia cervicale conclamata di alto grado e in particolare:

1. Marcatore di malattia piuttosto che di infezione
2. Indipendente dall'età della paziente
3. Indipendente dal tipo di HR-HPV

Il Virus del Papilloma Umano (HPV)
è la causa necessaria per lo sviluppo del
Cancro del Collo dell'Utero
e
Rappresenta il più importante
Fattore di Rischio

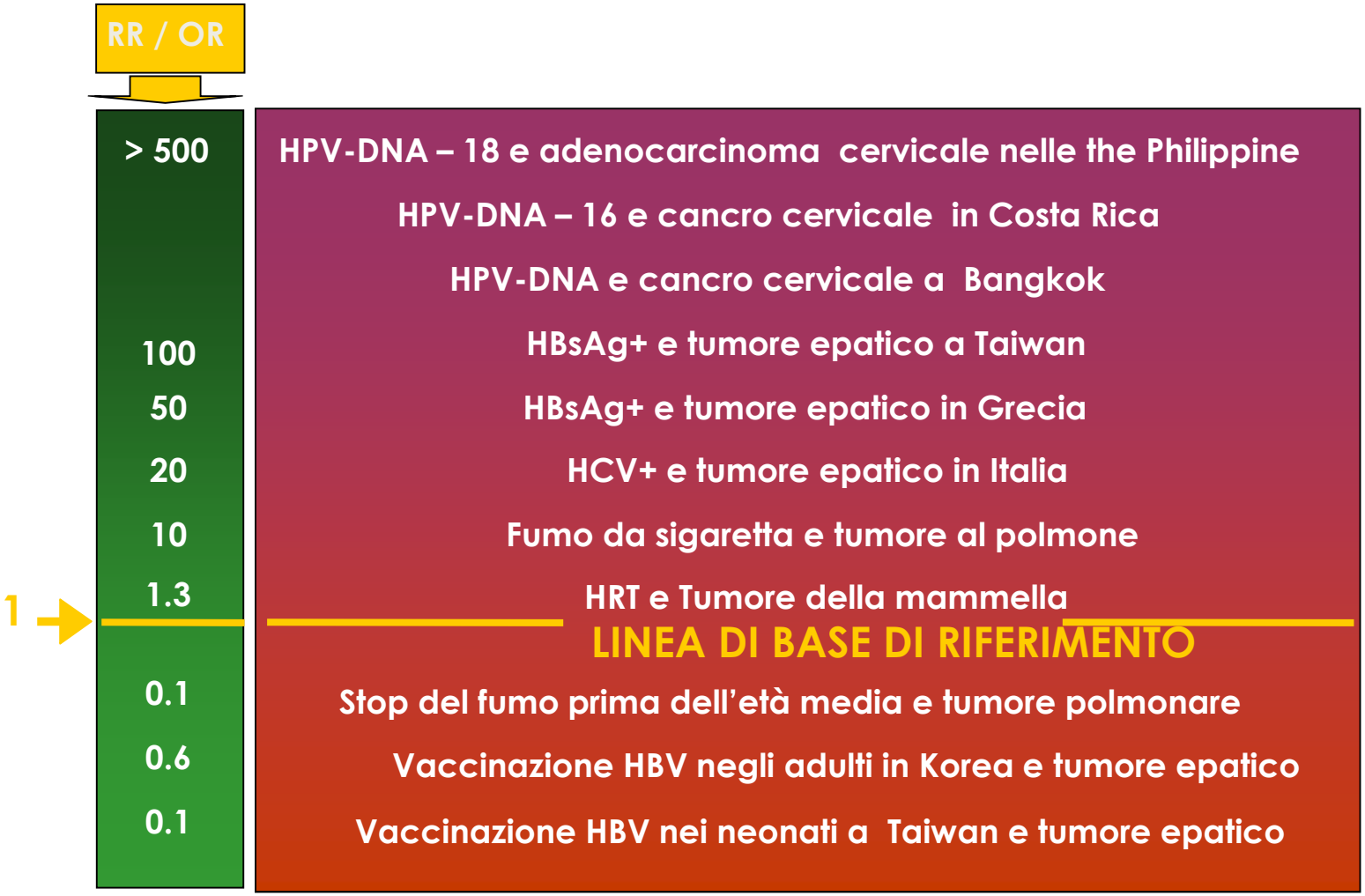
HPV DNA è stato evidenziato nel 99,8% dei Tumori del Collo del'Utero

I tipi 16 e 18 di HPV causano il 70% dei carcinomi cervicali



Adapted from Munoz N, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. *2003;348:518–527.*

Peso dell'Associazione tra Fattori di Rischio e alcuni Tumori Maligni Umani



La Lotta contro il Cancro Cervicale Uterino:

L’Annuncio Negativo

Cervical cancer

	2002		2025	
	Incidence	**Mortality**	**Incidence**	**Mortality**
World	**493 243**	273 505	**796 043**	468 884
More developed countries	83 437	39 532	93 397	49 577
Less developed countries	409 806	233 973	702 646	419 307

Ferlay et al., GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Lyon: IARC Press; 2004 [IARC CancerBase No. 5. version 2.0]

La Lotta contro il Cancro Cervicale Uterino:

L’Annuncio Positivo



“per la sua scoperta che il Papilloma virus causa il cancro della cervice e per avere aperto la strada alla vaccinazione”

Harald Zur HAUSEN

Nobel Prize 2008

Vaccinazione anti-HPV

- L’identificazione del virus HPV quale causa di tutti i tumori della cervice uterina e di molti del tratto anogenitale e ora anche deli tumori testa-Collo ha rappresentato il *primum movens* per lo sviluppo dei vaccini per prevenire la patologia tumorale
- L’infezione da HPV è una questione sanitaria internazionale.
- La profilassi con la vaccinazione è oggi inclusa nei programmi sanitari nazionali di 80 Paesi.

HPV e Vaccinazione Preventiva
Su cosa si basa?

- Identificazione di Genotipi virali ad alto rischio come causa necessaria per il cervico-carcinoma e per altri tumori.
- Induzione di anticorpi neutralizzanti virus-specifici, capaci di prevenire l'infezione naturale di quel determinato genotipo virale
- Immunizzazione della popolazione-target e riduzione dell'esposizione all'infezione nel resto della popolazione non vaccinata
- Necessità di vaccinazione universale

Vaccino anti-HPV

- E’ un vaccino ricombinante non infettante adiuvato preparato da particelle simili al virus (VLPs) dalla proteina capsidica maggiore L1 dell’HPV, tipi
  - 16, 18 (bivalente),
  - 6, 11, 16 e 18 (quadrivalente)
  - 6,11,16,18,31,33, 45,52,58 (enavalente),

  altamente purificate.

- Le VLPs non contengono DNA virale, non possono infettare le cellule, riprodursi o causare malattia.

- L’HPV umano infetta soltanto l’uomo, ma gli studi sugli animali con papilloma virus analoghi suggeriscono che l’efficacia dei vaccini L1 VLP sia mediata dallo sviluppo di una risposta immune di tipo umorale.

Immunogenicità del vaccino

- La somministrazione di Vaccino
  - Bivalente (Tipi 16 e 18),
  - Quadrivalente L1 HPV (Tipi 6, 11, 16, 18)
  - Enavalente (Tipi 6,11,16,18,31,33, 45,52,58)

  è altamente immunogenica sia negli adulti sia negli adolescenti
  - Quasi 100% di sieroconversione
  - Minima variazione per etnia /regione

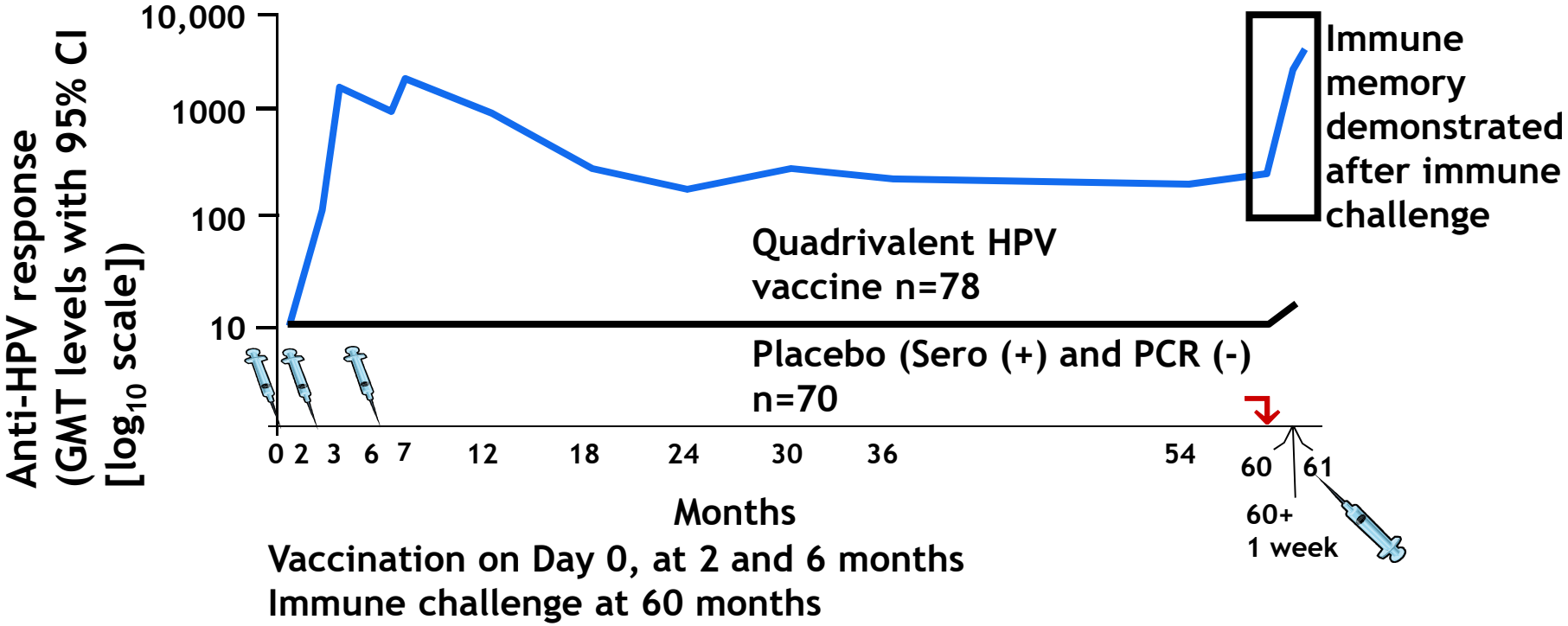
- Le risposte anti-HPV diminuiscono post-dose 3, ma raggiungono un plateau che rimane stabile per almeno 10 anni

- Le risposte anti-HPV negli adolescenti sono superiori a quelle osservate negli adulti.

- Deviazioni modeste dalla dose non hanno un impatto di efficacia

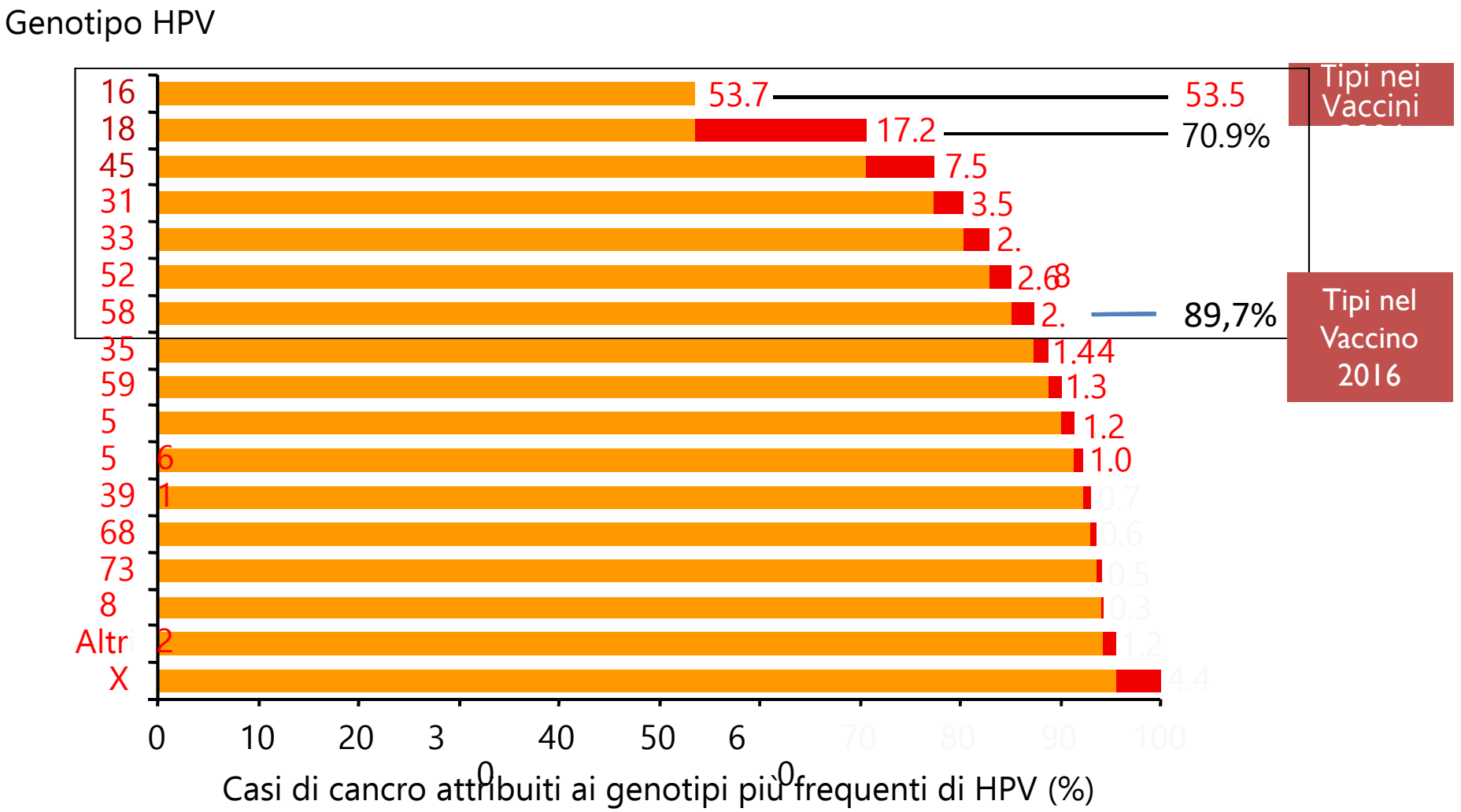
Demonstration of Immune Memory With an Antigen Challenge at Month 60

Anti–human papillomavirus 16 responses* in 16- to 23-year-old females through 5 years of follow-up and evidence of anamnestic response to immune challenge



*In subjects naïve to the relevant HPV type from Day 1 through Month 60.
Data on file, MSD.

Tipi di HPV identificati nei tumori della cervice uterina



Muñoz N *et al*. Int J Cancer 2004; 111: 278–85

Benefici nelle fasce di popolazione

- Negli adolescenti, non essendo ancora esposti al rischio, il beneficio sarebbe massimo
- Nelle giovani donne i benefici sarebbero più immediati.
- Inoltre il Pap test (e l'HPV DNA test dopo i 35 anni) eseguito periodicamente permetterà di controllare tutta la popolazione.
- La popolazione adulta sessualmente attiva, qualunque sia l'età

Percentuale di tumori attribuibili a tutti i genotipi di HPV e ai genotipi presenti nel vaccino nona valente in Europa.

Sede del tumore	Frazione attribuibile a tutti i genotipi	Frazione attribuibile ai genotipi presenti nel vaccino bi/quadrivalente	Frazione attribuibile ai genotipi presenti nel vaccino 9-valente
Cervice	100%	72,9 %	89,7%
Vulva	15,9%	84,4%	94,3%
Vagina	70,2%	72,6%	87,1%
Ano	87,1%	91,5%	94,4%
Pene	29%	78,9%	90,7%
Cavità Orale	3,7%	90,9%	90,9%
Nasofaringe	10,8%	75%	75%
Orofaringe	19,9%	93,8%	97,5%
Ipofaringe	2,4%	50%	100%
Totale	**158.675**	**53.013**	**[47.992] 101.005**

Infectious Agents and Cancer 2017; 12: 19

Efficicacia Vaccinale 9vHPV

- Il nuovo vaccino 9vHPV ha un **potenziale di prevenzione** di circa il 90% dei cancri della cervice uterina (rispetto al 70% dei vaccini precedenti), di circa l'80% delle lesioni precancerose di alto grado del collo dell'utero (CIN-2 e 3) e del 50% di quelle di basso grado (CIN-1).
- Il vaccino 9-valente è risultato **efficace** verso le infezioni persistenti e le patologie correlate ai genotipi 31, 33, 45, 52, 58 con un'efficacia pari al 97,4%.
- L'efficacia verso i genotipi HPV 6, 11, 16, 18 è comparabile tra il vaccino 9-valente e quadrivalente.
- Il vaccino 9-valente somministrato in donne di 12-26 anni precedentemente vaccinate con una schedula a 3 dosi di vaccino quadrivalente è risultato immunogenico e generalmente ben tollerato.

Efficacia Vaccinale 9vHPV

- Il vaccino 9-valente può essere somministrato seguendo una schedula a 2 dosi in ragazze e ragazzi di età inferiore o uguale a 15 anni. L'EMA ha approvato la somministrazione di due dosi in Aprile 2016 negli adolescenti di 9-15 anni.

- La somministrazione di due dosi è stata raccomandata anche dalla World Health Organization *(2016).*

- La somministrazione di tre dosi è raccomandata dopo i 15 anni.

Il vaccino dopo terapia chirurgica per ridurre le recidive

Background

Il vaccino non è terapeutico e non previene le lesioni dovute ad un tipo di HPV vaccinale in donne infette da quel tipo di HPV al momento della vaccinazione.

In un'analisi post hoc dei soggetti con evidenza di infezione pregressa con un tipo di HPV vaccinale, non più presente all'inizio della vaccinazione, il vaccino si è dimostrato efficace nella prevenzione delle ricorrenze:

1. Del 100% nei confronti delle lesioni CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 e condilomi genitali correlati ad HPV 6,11, 16 e 18 in donne di età da 16 ai 26 anni (1)

2. Del 68% nei confronti delle infezioni persistenti correlate ad HPV 16 e 18 in donne di età da 16 a 45 anni (2)

Il vaccino somministrato entro un mese dal trattamento escissionale/distruttivo riduce del 60% il rischio di sviluppare CIN2/3 indipendentemente dal tipo di HPV

(1) 2572 soggetti studiati IC 95%
(2) 832 soggetti studiati, IC 95%

Br J Cancer 2011 Jun 28; 105 (1): 28-37

PROFILI DI SICUREZZA del 9vHPV

- Il vaccino 9vHPV presenta dei buoni profili di sicurezza e tollerabilità, paragonabili a quelli del vaccino qHPV, con la maggior parte degli eventi avversi rappresentati da reazioni a livello del sito di iniezione, generalmente di lieve o moderata intensità. Le reazioni locali sono frequenti. Non è stato riportato alcun decesso vaccino correlato.
- La frequenza degli effetti collaterali sistemici (cefalea, febbre, nausea e stanchezza) sono simili per il 9valente e per il quadrivalente (55,8% vs 54,9%)

(Joura et al., 2015).

Il razionale del vaccino nel maschio

1.Il *burden of disease* nel maschio è pari a circa 56% di tutti i cancri HPV correlati

2. La prevalenza del virus è più alta nei maschi che nelle femmine

3. I maschi sono portatori di circa il 50% dei condilomi genitali

4.La diagnosi dei tumori HPV-correlati nei maschi avviene di solito ad uno stadio avanzato

1. La presenza del virus HPV nel liquido seminale viene associata a causa di infertilità

Se non vaccinato il maschio rimarrà sempre un serbatoio del virus

Il vaccino nel maschio

CANCRO ANOGENITALE

- La % di **tumori anali** associati all'HPV è quasi pari alla % associata al cancro cervicale. L'incidenza nettamente inferiore.
  - L'incidenza del cancro anale è in aumento del 2% annuo nei maschi e nelle femmine, nella popolazione totale. (37% del totale è nei maschi: 1-3/100.000)
  - L'incidenza più alta si verifica nella popolazione MSM e in pazienti HIV positivi.
  - L'incidenza del cancro anale è 60 volte superiore nei soggetti maschi HIV positivi

- L'incidenza del **cancro del pene** è bassa (0,5% del totale) ed è 7 volte maggiore nei soggetti infettati da virus HIV.

Il vaccino nel maschio

TUMORI TESTA-COLLO

- I tumori **Testa/Collo** (12.984 casi nel 2015 in Italia) sono associati all'HPV nel 26%, con tendenza all'aumento (alcune casistiche parlano del 44%).
- I carcinomi squamosi sono HPV + nel 90-95%
- I Carcinomi della Tonsilla Palatina sono associati al 98% all'HPV 16

OPEN ACCESS Freely available online March 2011 | Volume 6 | Issue 3 | e15036 PLoS one

Mechanism of Human Papillomavirus Binding to Human Spermatozoa and Fertilizing Ability of Infected Spermatozoa

Carlo Foresta[1]*, Cristina Patassini[1], Alessandro Bertoldo[1], Massimo Menegazzo[1], Felice Francavilla[2], Luisa Barzon[3], Alberto Ferlin[1]

1 Section of Clinical Pathology and Centre for Male Gamete Cryopreservation, Department of Histology, Microbiology and Medical Biotechnologies, University of Padova, Padova, Italy, **2** Andrology Unit, Department of Internal Medicine, University of L'Aquila, Coppito (L'Aquila), Italy, **3** Section of Microbiology and Virology, Department of Histology, Microbiology and Medical Biotechnologies, University of Padova, Padova, Italy

Abstract

Human papillomaviruses (HPVs) are agents of the most common sexually transmitted diseases in females and males. Precise data about the presence, mechanism of infection and clinical significance of HPV in the male reproductive tract and especially in sperm are not available. Here we show that HPV can infect human sperm, it localizes at the equatorial region of sperm head through interaction between the HPV capsid protein L1 and syndecan-1. Sperm transfected with HPV E6/E7 genes and sperm exposed to HPV L1 capsid protein are capable to penetrate the oocyte and transfer the virus into oocytes, in which viral genes are then activated and transcribed. These data show that sperm might function as vectors for HPV transfer into the oocytes, and open new perspectives on the role of HPV infection in males and are particularly intriguing in relation to assisted reproduction techniques.

Costi

- In Italia, il costo delle patologie HPVcorrelate supera € 529 milioni.

- La continuità della innovazione nella strategia vaccinale consente un miglioramento della qualità della vita delle persone e una riduzione dei costi che permette di recuperare l'intero investimento necessario per finanziare la nuova strategia vaccinale.

- Non vaccinare, quindi, contro una malattia prevenibile rappresenta, a fronte di un limitato risparmio legato all'acquisto e alla somministrazione dei vaccini , un costo più rilevante sia in termini di salute (qualità della vita) sia economici (costi diretti e costi indiretti).

- La mancata vaccinazione comporta la persistenza del numero dei casi di malattia, di ospedalizzazioni e morti ai livelli ordinari prevaccinali.

• **Non vaccinare è un Costo**.

Poliambulanza (Brescia), al via la campagna “Io mi vaccino contro l’HPV e tu?”

Il Rugby dà il buon esempio.

Sono infatti, proprio, gli atleti del Rugby di Rovato a sottoporsi all’immunizzazione contro l’HPV, nell’ambulatorio vaccinale di Fondazione Poliambulanza, nell’ambito della campagna

“Io mi vaccino contro l’HPV e tu?”

Poliambulanza, al via la campagna “Io mi vaccino contro l’HPV e tu?”



CONCLUSIONI 1

- L'HPV è responsabile di circa il 5% dei tumori nel mondo (tratto genitale/rettale e testa collo)

- E' stato sviluppato un percorso vaccinale di protezione sempre piu' efficace.

- La vaccinazione universale per HPV del maschio e della femmina rappresenta il percorso oggi più efficace.
  Permette di proteggere i maschi dai tumori ano-genitali e oro-faringei (e in particolare la categoria a rischio degli omosessuali) e dalle problematiche di infertilità.

  Il PNPV 2017-2019 prevede l'estensione dell'offerta anche ai maschi.

- Il vaccino 9valente è in grado di prevenire lesioni cancerose e pre-cancerose della cervice uterina, vulva, vagina, ano, pene e condilomi genitali causati da genotipi HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58.

CONCLUSIONI 2

- Incremento di prevenzione del tumore della cervice uterina dal 70% al 90%; prevenzione del tumore dell'ano , vulva e vagina pari al 90%; prevenzione del 90% dei condilomi genitali; prevenzione tumori testa-collo del 9-40%.

- Il vaccino 9vHPV presenta dei buoni profili di sicurezza e tollerabilita', paragonabili a quelli del vaccino qHPV; non è stato riportato alcun decesso vaccino correlato.

- Fondamentale e' il coinvolgimento sia del medico di medicina generale , sia del pediatra di libera scelta, oltre che il ginecologo, il Medico dello Sport, l'Otorinolaringoiatra, il proctologo.

- Irrinunciabile Il ruolo della scuola Si dovrebbero predisporre percorsi formativi ed educativi per i docenti e i genitori degli alunni.

- Per il successo della copertura vaccinale risulta fondamentale il coinvolgimento dei media.

In Italia il costo delle patologie HPVcorrelate supera € 529 milioni.



Sergio Pecorelli
F M S I
Università di Brescia

sergio.pecorelli@unibs.it

Grazie