La vaccinazione: stato dell'arte

Carlo A. Liverani

Oncologia Ginecologica Preventiva
Fondazione I.R.C.C.S. Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico
"Clinica Mangiagalli"
Università degli Studi di Milano

I vaccini sono la più efficace misura di salute pubblica per ridurre le malattie, dopo il cibo sicuro e l'acqua potabile. Fondamentale per il successo di una vaccinazione è l'educazione:
1) dei professionisti della salute
2) dei decisori (i governi)
3) dei soggetti eleggibili
4) dei familiari
5) scolastica.

Mentre lo screening (Pap test, HPV test) rappresenta il principale strumento di *prevenzione secondaria* del cancro del collo uterino, i vaccini anti-HPV costituiscono la principale *prevenzione primaria* delle lesioni HPV-correlate. La vaccinazione costituisce un'arma di vitale importanza, proprio perché non esistono evidenze che indichino che i trattamenti attualmente disponibili per tutte le lesioni genitali da HPV:

- eradichino l'infezione
- influiscano sulla storia naturale dell'infezione
- diminuiscano l'infettività
- influiscano sullo sviluppo del cervicocarcinoma.

L'infezione con i tipi carcinogenici di HPV può portare a *lesioni intraepiteliali di basso o di alto grado*. Se non vengono trattate, le lesioni di alto grado possono progredire a carcinoma. Oltre 60 tipi di HPV infettano gli epiteli genitali e circa 20 tipi carcinogenici causano virtualmente tutti i cancri cervicali in tutto il mondo. Riassumendo i concetti relativi alla *patologia genitale HPV-correlata*:

- il 66% dei cancri cervicali è causato dai tipi di HPV 16 o 18 (e un altro 15% dagli HPV 31, 33, 45, 52, 58);
- circa il 50% delle lesioni intraepiteliali di alto grado della cervice uterina (CIN 2 e CIN 3) è dovuto all'HPV 16 e 18 (e un altro 25% agli HPV 31, 33, 45, 52, 58);
- dall'80% al 90% dei cancri anali è causato dall'HPV 16 o 18;
- almeno il 40% dei cancri vulvari è correlato all'HPV;
- percentuali variabili di cancri penieni, vaginali, uretrali, orali (testa e collo) contengono tipi carcinogenici di HPV;
- il 90% dei condilomi floridi anogenitali è causato dagli HPV 6 o 11;
- la papillomatosi laringea giovanile (*papillomatosi respiratoria ricorrente* o RRP) si verifica in circa 1-2 su 100.000 bambini al di sotto dei 18 anni di età (raramente i papillomi possono trasformarsi in carcinomi a livello di laringe, esofago, bronchi; gli HPV 6 e 11 sono i tipi più frequenti nei papillomi del tratto respiratorio ed il tipo 11 è quello che più spesso si associa alla progressione verso il cancro).

L'efficacia dei *vaccini profilattici* si basa sulla stimolazione di una risposta immunitaria umorale con produzione di *anticorpi* in grado di neutralizzare gli antigeni virali. La ricerca si è concentrata sui vaccini profilattici costituiti da particelle simil-virali (*Virus Like Particles* o VLP), che non contengono DNA e non sono virus vivi/attenuati. Mediante tecniche di ingegneria genetica sono stati ad oggi messi a

punto tre vaccini anti-HPV, uno *bivalente* (diretto contro gli HPV 16 e 18), uno *quadrivalente* (diretto contro gli HPV 6, 11, 16 e 18) e uno *nonavalente* (diretto contro gli HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58), che riproducono le caratteristiche delle proteine del capside virale. Dal punto di vista morfologico e antigenico le VLP "mimano" i virioni naturali, provocando quindi un'efficace risposta immunitaria, almeno 4-5 volte superiore a quella indotta dall'infezione naturale (con punte anche da 10 a 10.000 volte superiori). Le VLP non sono però né infettive né oncogenetiche e quindi sono sicure.
Non è stato identificato un *correlato immunologico di protezione* e quindi non è noto se e quando occorreranno dosi di richiamo (*booster*). Non c'è attualmente evidenza tale da suggerire che una migliore risposta anticorpale iniziale si traduca in una migliore protezione a lungo termine: non si sono verificate infezioni incidenti anche nei soggetti con bassi livelli anticorpali iniziali dopo la vaccinazione. Oltre alla produzione anticorpale, altri meccanismi immunologici intervengono a livello dell'immunità cellulare a garantire l'efficacia nel tempo della vaccinazione.

Razionale della vaccinazione

Lo scopo della vaccinazione profilattica è quello di ridurre l'incidenza della patologia genitale HPV-correlata, compresi i cancri e le lesioni precancerose cervicali, peniene, vulvari, vaginali ed anali. Inoltre, per le pazienti che riceveranno il vaccino quadrivalente o nonavalente, ci si attende una riduzione nell'incidenza dei condilomi floridi anogenitali e una riduzione della papillomatosi laringea nella loro prole. Gli studi finora condotti hanno dimostrato un'efficacia vicina al 100% nella prevenzione delle infezioni da HPV *tipo-specifiche* persistenti e delle CIN 2-3. Nei soggetti entrati nello studio che avevano un'infezione da HPV attuale o pregressa, non c'è stata una chiara evidenza di protezione nei confronti della successiva patologia HPV-correlata: cioè il vaccino è profilattico e non terapeutico. Con l'aumentare della probabilità di una precedente esposizione all'HPV esiste un probabile diminuito, ma non nullo, beneficio.
L'HPV test prima di iniziare il programma vaccinale non è però raccomandato, in quanto non esistono buoni indicatori di passata esposizione al virus, oltre al fatto che i test clinicamente disponibili riflettono solo lo *shedding* virale al momento dell'esame. La vaccinazione HPV è raccomandata nelle femmine con uno qualunque dei tre vaccini *dall'età di 9 anni all'età di 26 anni*, mentre nei maschi con il vaccino quadrivalente o nonavalente dall'età di 9 anni all'età di 21 anni (fino a 26 nei maschi HIV positivi o in quelli che fanno sesso con altri maschi, denominati MSM).
La decisione di vaccinare una donna dai 27 anni in poi, deve tenere in considerazione il rischio di precedente esposizione all'HPV e il beneficio potenziale della vaccinazione per quel determinato soggetto. Pertanto va sempre proposto il programma vaccinale in occasione di ogni visita specialistica.
Le pazienti trattate per condilomatosi florida anogenitale o per lesioni preneoplastiche di alto grado del tratto genitale inferiore, possono trarre comunque vantaggio dalla vaccinazione anti-HPV, sia perché è stata dimostrata una riduzione del rischio di recidiva della malattia in seguito alla vaccinazione, sia per il fatto di risultare protette da altri tipi di HPV contenuti nel vaccino stesso, verso i quali la paziente non è ancora venuta in contatto.

Impatto sullo screening

Se la vaccinazione profilattica porterà ad una diminuita partecipazione ai programmi di screening, si svilupperanno cancri che avrebbero potuto essere prevenuti. Pertanto le donne dovranno continuare a sottoporsi a screening per prevenire i tumori correlati ad *altri tipi di HPV carcinogenici* non compresi negli attuali vaccini. L'effetto della vaccinazione sulla prevenzione del cancro sarà osservabile nell'arco di alcuni decenni, mentre saranno sufficienti alcuni anni per evidenziare una diminuzione delle lesioni CIN e addirittura solo alcuni mesi per le anomalie citologiche di basso grado e ASC-US, come anche delle condilomatosi floride anogenitali.
Il vero impatto dei vaccini sarà quindi la capacità di ridurre di circa la metà il numero dei test citologici anomali, che sono responsabili di circa un terzo del costo totale dei programmi di screening nei paesi industrializzati. Ciò farà diminuire la necessità di Pap test ripetuti, colposcopie, HPV test, biopsie,

trattamenti minimamente invasivi e – cosa non meno importante – ridurrà l'*impatto psicologico* negativo che un test anormale e/o la presenza di lesioni preneoplastiche comportano nella vita delle donne. L'aggiunta degli HPV a basso rischio nel vaccino, comporta un ulteriore guadagno in termini economici, grazie alla riduzione dei risultati citologici di basso grado e alla prevenzione delle lesioni condilomatose floride genitali. Verrebbe così a diminuire una patologia psicologicamente invalidante, che dà frequenti recidive e richiede trattamenti spesso dolorosi. Procedure quali la LEEP e la conizzazione potranno essere ridotte grazie alla prevenzione delle CIN attraverso i vaccini, riducendo di conseguenza la *morbilità ostetrica* dovuta a compromissione della funzionalità cervicale in gravidanza, compresi l'aborto, il parto prematuro, il basso peso alla nascita e la rottura prematura delle membrane.

Efficacia

Negli studi clinici di fase III i vaccini si sono dimostrati efficaci al 100%. La protezione dura finora almeno dieci anni a distanza dalla vaccinazione e probabilmente per tutta la vita.
Poiché l'efficacia contro i tumori necessita di circa un decennio per poter essere misurata, i marcatori più idonei a verificare l'efficacia dei vaccini sono le lesioni precancerose. L'Australia è stata uno dei primi Paesi ad introdurre nel 2007 un programma nazionale di vaccinazione contro l'HPV per giovani donne basato sull'offerta gratuita del vaccino quadrivalente. Tale programma, dapprima destinato alla vaccinazione delle bambine tra i 12 e i 13 anni nelle scuole, è stato poi ampliato con l'offerta del vaccino, sempre in ambito scolastico, anche alle ragazze tra i 13 e i 18 anni e, a livello comunitario, alle donne tra i 18 e i 26. In questo paese si è così potuto dimostrare come dopo soli tre anni dall'inizio del programma vaccinale si sia ottenuta una significativa riduzione delle lesioni precancerose. In Europa, si è giunti alle medesime conclusioni dopo l'analisi dei risultati in Danimarca, dove la riduzione delle lesioni precancerose cervicali è stata del 60-70%.
Inoltre, sempre in Australia, dove la prevalenza dei condilomi genitali è di circa il 9% (che è poi la stessa prevalenza dei paesi del nord Europa), uno studio su 85.770 nuovi pazienti ha evidenziato una riduzione di ben il 92,6% delle nuove diagnosi di condilomi genitali nelle ragazze al di sotto dei 21 anni di età e del 72,6% nelle giovani donne tra i 21 e i 30 anni di età. Viceversa non si sono osservate variazioni nell'incidenza di condilomi in donne al di sopra dei 30 anni (non incluse nel programma). Un'importante riduzione dei casi di condilomi è stata registrata anche negli uomini al di sotto dei 21 anni di età (81,8%) e in quelli tra i 21 e i 30 anni (51,1%). Non si sono invece evidenziate significative variazioni di incidenza negli uomini eterosessuali di età superiore a 30 anni, così come tra i maschi che fanno sesso con maschi (MSM). La ormai prossima eradicazione dei condilomi genitali nei giovani australiani potrebbe apportare un grande impatto sulla spesa sanitaria investita nelle malattie a trasmissione sessuale.

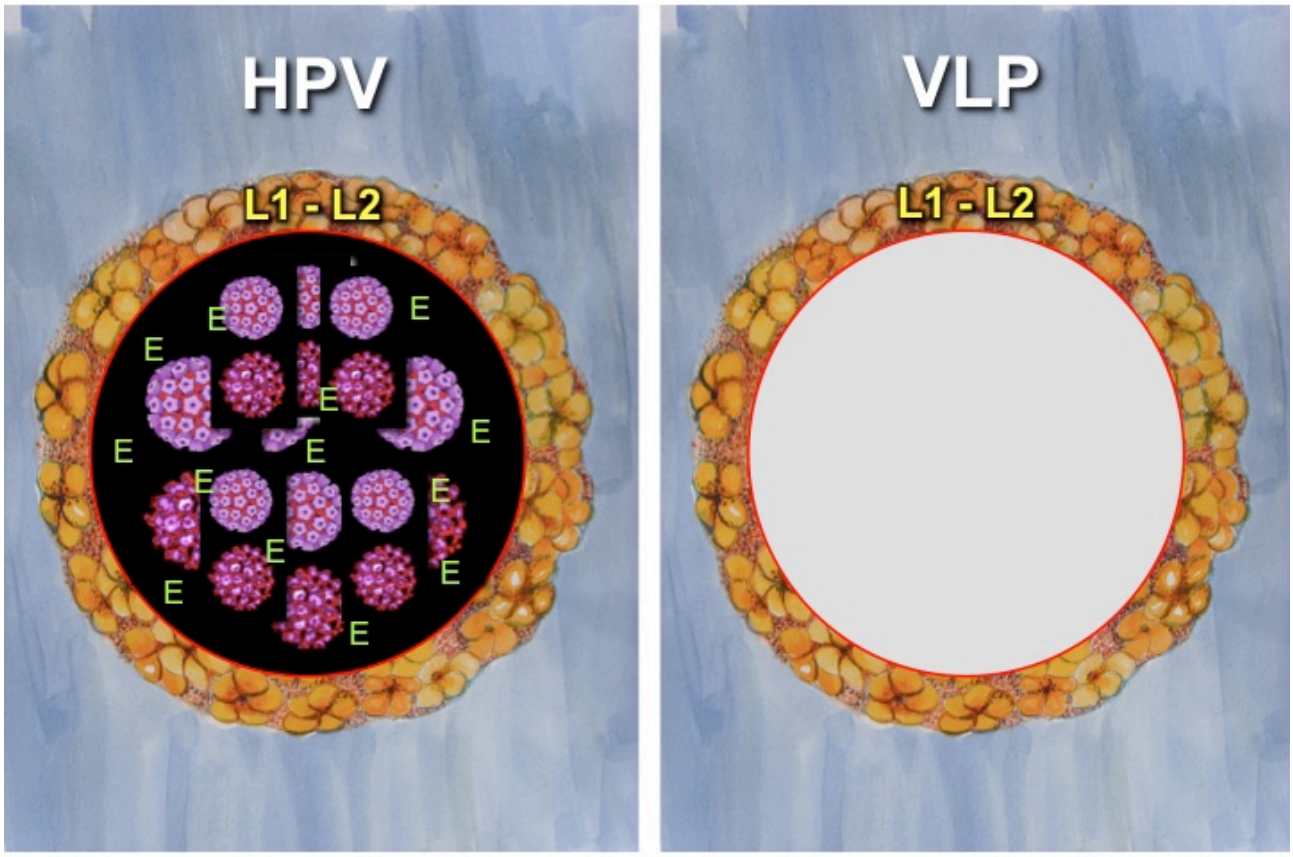
Sicurezza

Entrambi i vaccini si sono dimostrati sicuri, con solo lievi reazioni locali o sistemiche comunemente riportate per tutti i vaccini: la frequenza di gravi reazioni allergiche è molto bassa e paragonabile a quella degli altri vaccini. Dall'introduzione del vaccino quadrivalente (2006) sono state ad oggi distribuite oltre 170 milioni di dosi in tutto il mondo. La maggior parte degli eventi avversi sono sempre stati lievi e temporanei: febbre, cefalea, reazioni in sede di iniezione. Non è stata documentata alcuna evidenza consistente per un'associazione causale con patologie autoimmuni, neurologiche e tromboemboliche. Solo una chiara e onesta comunicazione sulla sicurezza dei vaccini HPV, unitamente ad un rapido ed elevato livello di risposta e rassicurazione in merito, costituiscono il modo migliore per prevenire la sfiducia del pubblico nelle vaccinazioni.

Impatto sui comportamenti sessuali

Vi sono state alcune preoccupazioni riguardo al fatto che la percezione di sicurezza risultante dall'introduzione di un vaccino profilattico contro l'HPV potrebbe portare ad un incremento di comportamenti poco sicuri e inizio prematuro dell'attività sessuale. Preoccupazioni simili erano state

sollevate in passato nei confronti della penicillina per la sifilide, dei programmi per la diffusione del condom, della contraccezione d'emergenza. Le preoccupazioni sulla disinibizione comportamentale si basano sull'assunto che la percezione dei rischi correlati all'HPV protegga gli adolescenti dall'esposizione al virus e che la paura dell'HPV rappresenti una motivazione per un sesso più sicuro o per l'astinenza. In verità è stato dimostrato come solamente il 10% degli adolescenti maschi e il 7% delle femmine che non avevano mai avuto rapporti sessuali dichiaravano di non voler correre il rischio di una malattia sessualmente trasmessa come la ragione principale per l'astensione sessuale.



Cross protezione

E' stata ipotizzata una *protezione crociata* del vaccino nei confronti di HPV filogeneticamente simili a quelli costituenti il vaccino stesso. L'efficacia della protezione, in particolare per alcuni tipi, sarebbe dovuta alle similitudini esistenti a livello delle sequenze genomiche della proteina capsidica L1 tra i tipi virali appartenenti alla stessa specie. Questo concetto è stato peraltro recentemente messo in forte discussione.

Conclusione

L'HPV evade il sistema immunitario. La produzione di anticorpi è tardiva e comunque scarsa (non essendoci una fase di viremia). Pertanto *infezioni pregresse non sempre inducono immunità verso infezioni successive (cioè sono possibili reinfezioni e nuove infezioni)*. La vaccinazione costituisce un'arma efficace e sicura, proponibile individualmente anche al di fuori dei programmi vaccinali nazionali. I vaccini anti-HPV attualmente in commercio sono:

1) *Cervarix*® (vaccino bivalente contro gli HPV 16 e 18) per la prevenzione delle lesioni cancerose e precancerose correlate a questi tipi virali;
2) *Gardasil*® (vaccino quadrivalente contro gli HPV 6, 11, 16, 18) per la prevenzione dei condilomi floridi e delle lesioni cancerose e precancerose correlate a questi tipi virali.

3) *Gardasil 9®* (vaccino nonavalente contro gli HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) per la prevenzione dei condilomi floridi e delle lesioni cancerose e precancerose correlate a questi tipi virali.

La vaccinazione viene praticata iniettando *per via intramuscolare* a livello del deltoide una fiala di vaccino secondo lo schema 0-1-6 mesi nel caso del *Cervarix* e secondo lo schema 0-2-6 mesi nel caso del *Gardasil* e del *Gardasil 9*. Uno schema con *due sole dosi (a 0 e 6 mesi di distanza)* è stato approvato nei *soggetti dai 9 ai 14 anni* di età.

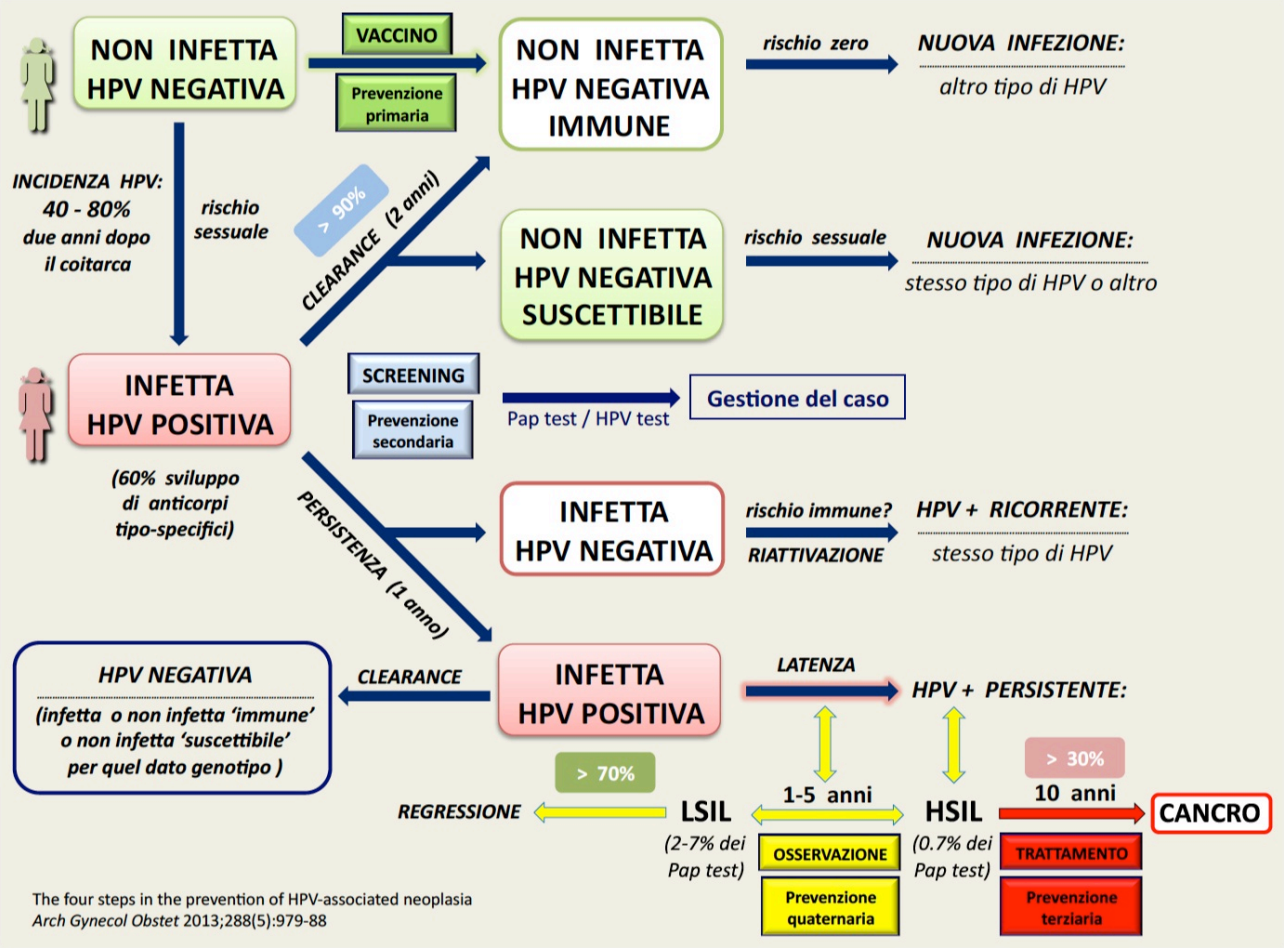
Tutti i vaccini si sono dimostrati altamente immunogenici, generalmente ben tollerati e sicuri in tutte le fasce d'età. Gli eventi avversi più comunemente riportati negli studi clinici sono stati *reazioni in sede di iniezione, cefalea, mialgie, febbre*.
Non ci sono ancora studi sufficienti per raccomandare la vaccinazione in gravidanza, che però può essere tranquillamente praticata durante l'allattamento.
Nonostante la grande opportunità offerta dal vaccino, rimangono aperte alcune questioni:

- durata dell'immunità dopo i 10 anni
- reale adesione ai programmi vaccinali
- costi di vaccinazione + screening
- efficacia del vaccino nelle pazienti immunodepresse
- possibile incremento di altri genotipi oncogenici ed eventuale sviluppo di varianti resistenti.

Mentre nella donna la *prevalenza del virus* è alta nei primi anni dopo l'inizio dell'attività sessuale per poi diminuire, *nell'uomo rimane elevata nel corso di tutta la vita*. L'opportunità di vaccinare anche i maschi non dovrebbe essere messa in discussione, in quanto – per il fenomeno dell'immunità di gregge – le vaccinazioni dovrebbero sempre avere la copertura più ampia possibile e non essere riservate a determinate categorie a rischio. Si consideri che il cancro anale, presente sia nel maschio che nella femmina, è in aumento vertiginoso e non usufruisce di un programma di screening come quello della cervice uterina. A ciò va aggiunto il cancro dell'orofaringe (più frequente negli uomini) e in generale i tumori di testa e collo. La vaccinazione HPV deve quindi essere necessariamente una vaccinazione universale, senza distinzione di genere. Inoltre, la bassa copertura della popolazione femminile in molti paesi è insufficiente a fornire una buona immunità di gregge. Sempre in Australia, dal 2013 il programma vaccinale è stato esteso anche ai maschi. Negli ultimi 5 anni si è osservata la virtuale scomparsa dei casi di condilomatosi anogenitale: occorrerà ovviamente più tempo per confermare la stessa cosa con le lesioni precancerose e i carcinomi invasivi. Vaccinare i maschi aiuterà a proteggere le ragazze. Ma i ragazzi stessi risulteranno protetti dall'acquisizione dell'infezione da HPV da parte di ragazze non vaccinate o da altri uomini. L'attuale programma vaccinale diretto alle sole donne lascia i MSM a grande rischio di infezione, in quanto non possono beneficiare dell'immunità di gregge. Infine la vaccinazione solo femminile con vaccino quadrivalente o nonavalente riduce l'incidenza dei condilomi anogenitali nelle donne, ma ovviamente non negli uomini. Le condilomatosi floride estese costituiscono un problema molto più impegnativo di quello che si potrebbe pensare, sia dal punto di vista medico, che psicologico, che relazionale e sociale. Anche i costi economici sono consistenti: uno studio italiano che ha valutato il trattamento di nove patologie principali correlate all'HPV, ha stimato i costi in circa 530 milioni di Euro all'anno. In USA stime per difetto indicano che i *costi diretti annuali* associati al trattamento della patologia HPV-correlata superino abbondantemente i 5 miliardi di dollari all'anno, per la maggior parte dovuti al follow-up di risultati citologici anormali. Ciò fa dell'HPV una delle più costose malattie a trasmissione sessuale dopo l'HIV/AIDS.
Qualunque decisione sul fatto di vaccinare o meno anche i maschi non si deve peraltro basare solo sulla costo-efficacia. La salute pubblica, l'equità, i costi umani di tutta la patologia HPV correlata in entrambi i sessi, devono essere le principali considerazioni di cui tenere conto. Il fine di eradicare i virus carcinogenici sessualmente trasmessi può essere portato avanti unitamente dalle *donne* e dagli *uomini* e potrebbe essere realizzato entro pochi decenni.

I quattro "step" della prevenzione dei cancri del tratto genitale inferiore si basano su:

1) *Prevenzione primaria* = vaccinazione anti-HPV
2) *Prevenzione secondaria* = screening di popolazione
3) *Prevenzione terziaria* = trattamento delle lesioni di alto grado
4) *Prevenzione quaternaria* = follow-up delle lesioni di basso grado, evitando gli interventi non necessari.



La vaccinazione anti-HPV è destinata a rimpiazzare lo screening per il cancro cervicale come mezzo primario di prevenzione del cancro. Per il momento tuttavia le donne vaccinate dovranno continuare ad effettuare lo screening cervicale secondo gli stessi schemi previsti a livello nazionale, fino a quando non saranno prodotte nuove linee guida che avranno tenuto conto dei nuovi scenari che verranno a crearsi.
I dati ci sono: non si può più fingere di non sapere. Dimenticarsi di consigliare la vaccinazione nei soggetti che potrebbero beneficiarne è una grave mancanza, in quanto va a ledere un diritto che riguarda la salute.

Riferimenti bibliografici

Frazer IH. Development and implementation of papillomavirus prophylactic vaccines. *J Immunol* 2014;192(9):4007-11.

Liverani CA, Monti E, Bolis G. Patologia Preneoplastica del Tratto Genitale Inferiore. In: "Bolis G. - Manuale di Ginecologia e Ostetricia", Ed. EdiSES 2011;Capitolo 19:235-62.

Hartwig S, Baldauf JJ, Dominiak-Felden G, Simondon F, Alemany L, de Sanjosé S, Castellsagué X. Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: Potential additional benefit of a nine-valent second generation HPVvaccine compared to first generation HPV vaccines. *Papillomavirus Research* 1 (2015);90-100.

American Cancer Society Guideline for HPV Vaccine Use to Prevent Cervical Cancer and Its Precursors. *CA Cancer J Clin* 2007;57:7-28.

Ali H, Donovan B, Wand H, Read TR, Regan DG, Grulich AE, Fairley CK, Guy RJ. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013;346:f2032.

Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ* 2013;347:f5906.

Audisio RA, Icardi G, Isidori AM, Liverani CA, Lombardi A, Mariani L, Mennini FS, Mitchell DA, Peracino A, Pecorelli S, Rezza G, Signorelli C, Vitali Rosati G, Zuccotti GV. Public Health Value of Universal HPV Vaccination. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;97:157-67.

Kjaer SK, Tran TN, Sparen P, Tryggvadottir L, Munk C, Dasbach E, Liaw KL, Nygård J, Nygård M. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *J Infect Dis* 2007;196(10):1447-54.

Barton S, O'Mahony C. HPV vaccination - reaping the rewards of the appliance of science. *BMJ* 2013;346:f2184. doi: 10.1136/bmj.f2184.

Baio G, Capone A, Marcellusi A, Mennini FS, Favato G. Economic burden of human papillomavirus-related diseases in Italy. *PLoS One* 2012;7(11):e49699.

Crosignani PG, De Stefani A, Fara GM, Isidori AM, Lenzi AA, Liverani CA, Lombardi AA, Mennini FS, Palù G, Pecorelli S, Peracino AP, Signorelli C, Zuccotti G. Towards the eradication of HPV infection through universal specific vaccination. *BMC Public Health* 2013;13:642.

Jacqui Wise. Anal cancer rates quadruple among UK women in past 40 years. *BMJ* 2014;348:g3747 doi: 10.1136/bmj.g3747.

Michels KB, zur Hausen H. HPV vaccine for all. *Lancet* 2009;374(9686):268-70.

Gillian Prue. Vaccinate boys as well as girls against HPV: it works, and it may be cost effective. *BMJ* 2014;349:g4834 doi: 10.1136/bmj.g4834.

Van Damme P, Olsson SE, Block S, Castellsague X, Gray GE, Herrera T, Huang LM, Kim DS, Pitisuttithum P, Chen J, Christiano S, Maansson R, Moeller E, Sun X, Vuocolo S, Luxembourg A. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. *Pediatrics* 2015;136(1):e28-39.

Liverani CA. The four steps in the prevention of human papillomavirus-associated neoplasia: Considerations for preventive measures, screening, disease impact, and potential overtreatments in HPV-related pathology. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288(5):979-88.

Petrosky E, Bocchini JA, Hariri S, Chesson H, Curtis R, Saraiya M, Unger ER, Markowitz LE. Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *CDC Weekly* March 27, 2015; 64(11):300-304.