



10 anni di protezione anti-HPV: verso nuove frontiere

Chiara Azzari
Silvia Ricci
Clementina Canessa
Federica Ghiori
Francesca Lippi

Dipartimento di Scienze della
Salute, Università di Firenze,
Azienda Ospedaliero-Universitaria
A. Meyer, Firenze

Parole chiave:
HPV, vaccino 9-valente,
cancro cervice, cancro anale,
cross-protection

Abstract

HPV è un virus estremamente diffuso con tropismo spiccato per le mucose e causa non solo di cancro della cervice, ma di numerosi altri tumori genitali e orali di maschio e femmina. Se ne conoscono circa 150 sierotipi: alcuni (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) con elevato potenziale oncogeno, mentre altri, tra cui 6 e 11, possiedono un rischio oncogeno più ridotto ma sono causa di condilomi. La frequenza dei tumori della cervice è la più elevata (quasi 3000 nuovi casi/anno in Italia) ma la letalità a 5 anni è molto più elevata per tumori orofaringei, dell'ano e del pene (rispettivamente 75%, 86% e 84%). Gli attuali vaccini contengono un numero ristretto di sierotipi e la cross-protection indotta da essi è parziale e transitoria. Per questo il nuovo vaccino anti-HPV 9-valente che include oltre al 6 e 11 anche 7 sierotipi ad alto rischio 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 è una grande opportunità per maschi e femmine, in quanto la protezione ottenibile passerà da circa 70% a quasi 90% per tutti i tumori associati ad HPV.

Il virus del papilloma umano (HPV) è un virus a DNA, non capsulato, estremamente diffuso nella popolazione. Si trasmette con contagio interumano ed ha come proprio target l'epitelio mucosale. Di HPV esistono circa 150 sierotipi, che si distinguono per la loro aggressività ed il loro potenziale oncogenico; 12 tipi (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59) sono stati riconosciuti come oncogeni dall'*International Agency for Research on Cancer*¹.

Alcuni sierotipi in effetti possiedono un elevato potenziale oncogenico e vengono chiamati pertanto "sierotipi ad alto rischio oncogeno" o semplicemente "sierotipi ad alto rischio" mentre altri sierotipi (ad esempio il 6 e l'11) si associano ad un minor rischio oncogenico, e vengono quindi denominati "sierotipi a basso rischio". Questo tuttavia non significa affatto che tali sierotipi non abbiano alcun rischio oncogenico infatti sia il 6 che l'11 sono al terzo posto di frequenza nella graduatoria dei sierotipi che causano cancro della vagina o del pene, sono quarti nel cancro della vulva e quinti nel cancro dell'ano (Fig. 1). Sono disponibili già da molti anni due vaccini diretti contro l'HPV; un vaccino bivalente diretto contro il sierotipo 16 e 18 e un vaccino quadrivalente, diretto contro i sierotipi 6, 11, 16 e 18. Sono utilizzati da anni sia in Italia che in molti paesi del mondo. Recentemente è stato sviluppato un vaccino 9-valente, che contiene oltre ai sierotipi precedentemente elencati nel quadrivalente, anche i sierotipi 31, 33, 45, 52, 58 (Fig. 2). Per capire l'utilità della vaccinazione anti-HPV e il possibile ruolo del nuovo vaccino 9-valente è necessario approfondire brevemente l'epidemiologia dell'infezione da HPV.

Corrispondenza

Chiara Azzari
Immunologia Pediatrica
Azienda Ospedaliero-Universitaria
A. Meyer
viale Pieraccini, 24
50139 Firenze
E-mail: chiara.azzari@unifi.it

Classifica	Cervice	Vulva	Vagina	Pene	Ano	Orofaringe
1	HPV 16	HPV 16	HPV 16	HPV 16	HPV 16	HPV 16
2	HPV 18	HPV 18	HPV 40	HPV 18	HPV 18	HPV 33
3	HPV 33	HPV 33	HPV 6/11	HPV 6/11	HPV 33	HPV 35
4	HPV 45	HPV 6/11	HPV 31	HPV 22	HPV 31	HPV 18
5	HPV 31	HPV 45	HPV 33	HPV 74	HPV 6/11	HPV 26
6	HPV 58	HPV 52	HPV 18	HPV 31	HPV 45	HPV 45
7	HPV 52	HPV 51	HPV 58	HPV 45		HPV 52

Figura 1. Classifica dei 7 tipi più frequenti di HPV responsabili di diversi tumori HPV-correlati (da de Sanjosé et al., 2012¹⁴, mod.).

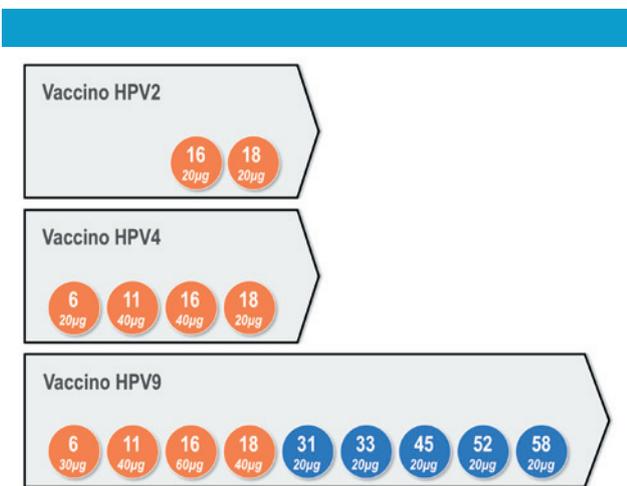


Figura 2. Sierotipi di HPV inseriti nei vaccini bivalente, quadrivalente e 9-valente.

L'epidemiologia dell'infezione da HPV

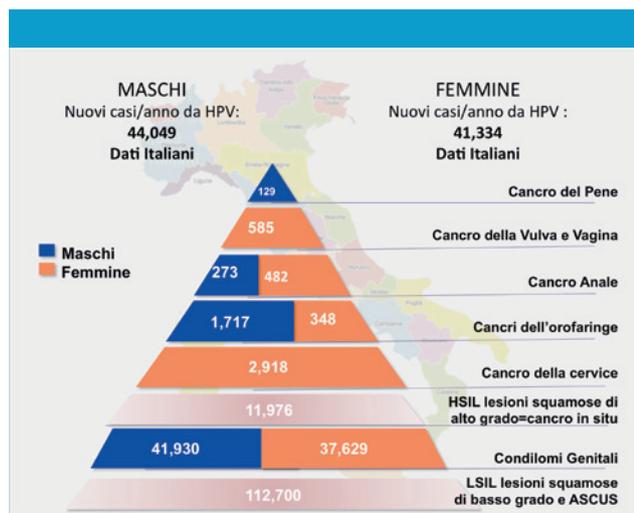
Il tumore più conosciuto e dovuto ad HPV è indubbiamente il cancro della cervice uterina, per il quale l'infezione da virus HPV è una condizione necessaria, ma il tropismo del virus non è limitato alla mucosa cervicale. Il virus infatti può determinare nella donna anche infe-

zioni della vulva e della vagina, nel maschio cancro del pene ed in entrambi i sessi infezioni e cancri anali, orofaringei e dell'esofago (Fig. 3).

Il virus non è responsabile soltanto di lesioni che esitano, col tempo, in cancro, ma anche di lesioni come i condilomi genitali o la papillomatosi laringea che rappresentano, per la loro frequenza (Fig. 3) e l'elevato rischio di cronicità e recidive, un importante peso per il paziente e per la società.

In maggior dettaglio possiamo dire che per quanto riguarda le lesioni cancerose, il virus HPV è responsabile della quasi totalità dei casi di cancro della cervice uterina, del 71% dei casi di cancro della vagina, del 19% di quelli della vulva, dell'88% dei cancri anali, del 35% dei cancri dell'orofaringe, del 40% dei cancri del pene. Il virus HPV è inoltre responsabile della quasi totalità dei condilomi genitali².

Analizzando il numero dei casi di tumore associato ad HPV è possibile costruire una piramide di frequenza che vede alla base, come il più frequente, il cancro della cervice uterina, a seguire i cancri orofaringei, presenti in entrambi i sessi e così via fino al cancro del pene, che è, tra le forme associate ad HPV, la meno frequente, rappresentando comunque più di 100 casi



HSIL = Lesioni squamose di alto grado (= carcinoma in situ);
 LSIL = lesioni squamose di basso grado;
 ASCUS= cellule squamose atipiche di significato non determinato.

Figura 3. Nuovi casi annui di cancro, di lesioni precancerose e di condilomi dovuti ad HPV e di condilomi genitali in Italia ¹⁵.

all'anno in Italia. Alla base della piramide si trovano le lesioni precancerose e i condilomi genitali. Tali lesioni rappresentano un importante carico per la società, stimato, in Italia, tra i 100.000 e i 200.000 nuovi casi ogni anno.

Ma per capire l'importanza dell'infezione e delle sue conseguenze e della prevenzione sulle patologie indicate dai vaccini è fondamentale analizzare anche la mortalità. Essa rimane tuttora molto elevata per tutte le forme tumorali da HPV, nonostante i progressi terapeutici e l'utilizzo diffuso dello screening mediante PAP test per la prevenzione dei cancri della cervice. Il cancro della cervice, che è il più frequente, determina una mortalità a 5 anni del 24%, questo significa che una donna su 4 di quelle colpite da tumore va incontro a morte entro 5 anni. La mortalità è molto più alta per tutte le altre forme tumorali (Fig. 4): per quanto riguarda il cancro orofaringeo associato ad HPV la mortalità è quasi 75%: ciò significa che $\frac{3}{4}$ degli uomini o delle donne colpite da un tumore orofaringeo da HPV vanno incontro a morte nell'arco di 5 anni. La mortalità più elevata è quella del cancro anale al quale riescono a sopravvivere, dopo 5 anni solo 14% delle donne affette e solo l'11% degli uomini affetti.

La piramide della mortalità è quindi invertita rispetto a quella dell'incidenza e questo è indubbiamente merito

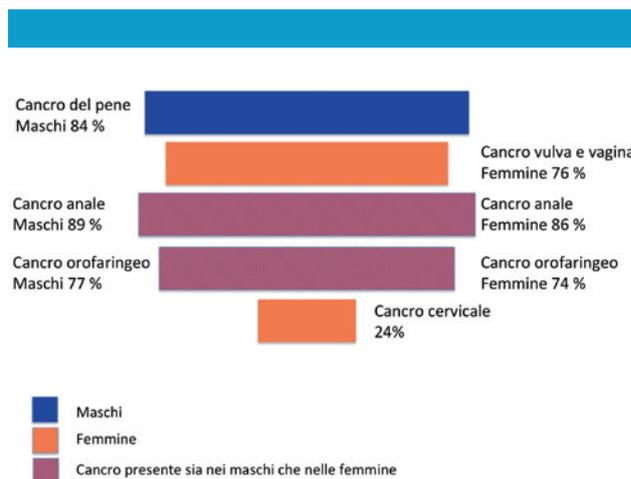


Figura 4. Letalità a 5 anni associata a tumori HPV correlati (da AIRTUM 2016; <http://www.registri-tumori.it/cms/node/18>) ¹⁶.

dello screening del cancro della cervice, che consente un trattamento più precoce e quindi maggiormente efficace. L'analisi dei casi e della mortalità che ne deriva ci fa comprendere come un elevato numero di morti derivi dalle infezioni anali o orofaringee, che sono meno frequenti ma indubbiamente molto più aggressive.

I sierotipi maggiormente coinvolti sono, per qualunque tipo di cancro HPV-correlato il sierotipo 16 e il 18; per quanto riguarda il cancro della cervice questi due sierotipi sono da soli responsabili del 70% dei casi associati ad HPV. I sierotipi 31, 33, 45, 52, 58 che sono stati recentemente inclusi nel vaccino HPV 9-valente sono, dopo il 16 e il 18 i sierotipi più frequenti e rappresentano nel complesso un ulteriore 15-20%. La prevenzione dei tumori ottenibile con un vaccino 9-valente raggiunge quindi l'85-90% dei cancri associati ad HPV (Figg. 5, 6).

Il cancro anale, presente sia nel maschio che nella femmina, è simile, come eziologia e distribuzione sierotipica, al cancro della cervice, con 88% dei casi causati dall'HPV e con una frequenza del 16 e 18 del 73% dei casi associati ad HPV seguiti, come per il cancro della cervice, dai sierotipi 31, 33, 45, 52, 58 ².

Il vaccino nove-valente anti-HPV

La gravità delle infezioni da HPV e la elevata mortalità per alcune forme di tumore hanno spinto alla ricerca di vaccini che contenessero un numero più alto di siero-

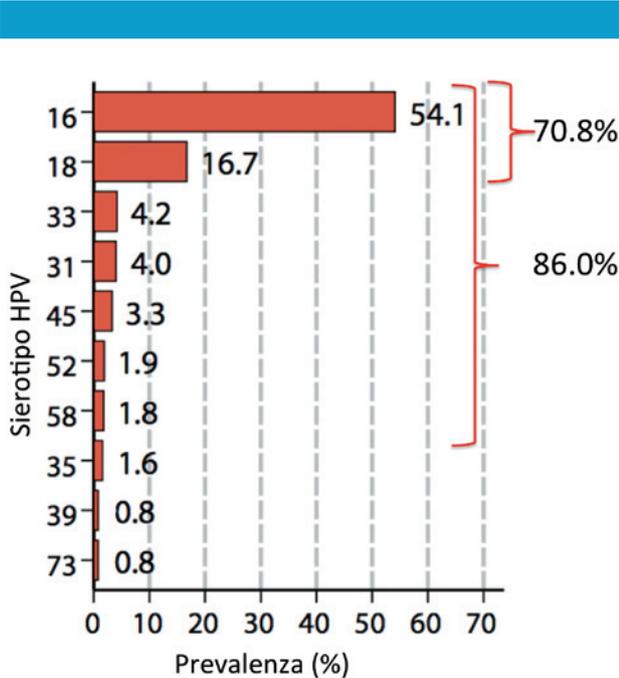


Figura 5. Prevalenza di diversi sierotipi di HPV della genesi del cancro della cervice uterina (qualunque tipo istologico) nei paesi sviluppati; modificato (da de Sanjosé et al., 2012¹⁴, mod.).

tipi, in modo da allargare lo spettro della protezione. Frutto di questa ricerca è il vaccino anti-HPV 9-valente, entrato recentemente in commercio. Come precedentemente accennato (Fig. 2) il vaccino comprende oltre ai sierotipi oncogeni 16 e 18 già presenti nei due vaccini disponibili e ai sierotipi 6 e 11, responsabili dei condilomi e della papillomatosi laringea, altri 5 sierotipi, che come abbiamo visto rappresentano i 5 più frequenti, dopo il 16 e 18 come causa di cancro HPV correlato^{4,17}.

Se l'HPV16 e 18 da soli erano causa del 70% dei cancri cervicali, con l'aggiunta dei 5 ulteriori sierotipi, la protezione contro il cancro della cervice si estende all'85%⁴ e per le altre forme tumorali varia dal 45% dei cancri vulvari e dell'ano a quasi il 90% dei cancri della vagina¹⁵ (Fig. 7). L'inclusione dei tipi HPV 31, 33, 45, 52 e 58 nel nuovo vaccino porta inoltre ad un'ulteriore riduzione delle lesioni precancerose del collo dell'utero (CIN2+), con un potenziale di prevenzione che passa dal 46% attuale all'82%, con risultati osservabili già dopo 5-10 anni dalla vaccinazione.

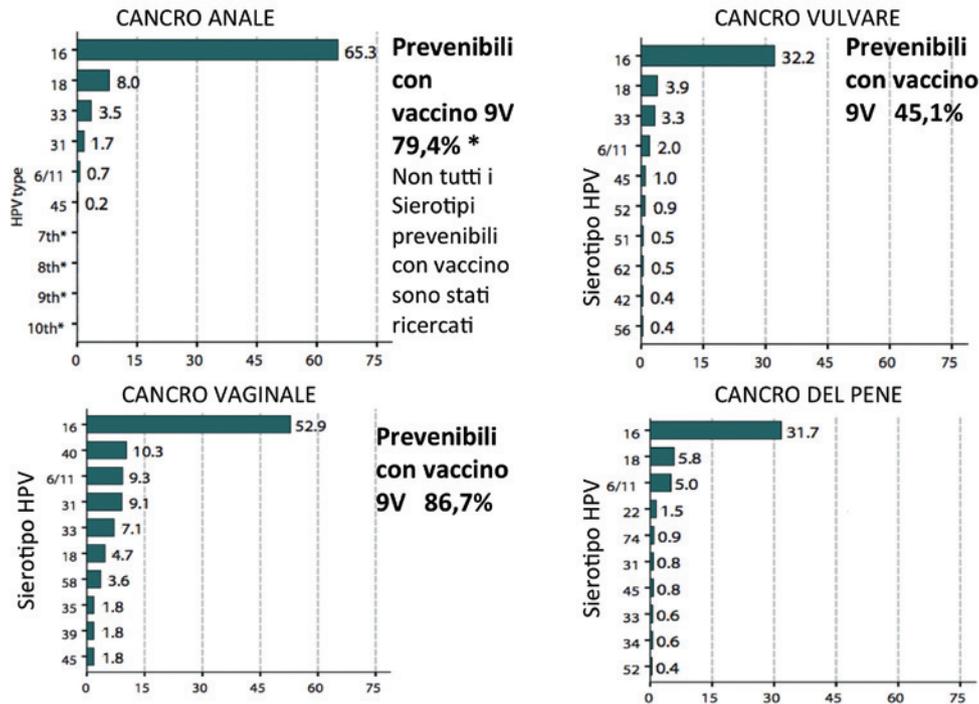


Figura 6. Prevalenza dei sierotipi HPV in cancri diversi dal cancro della cervice uterina (da de Sanjosé et al., 2012¹⁴, mod.).

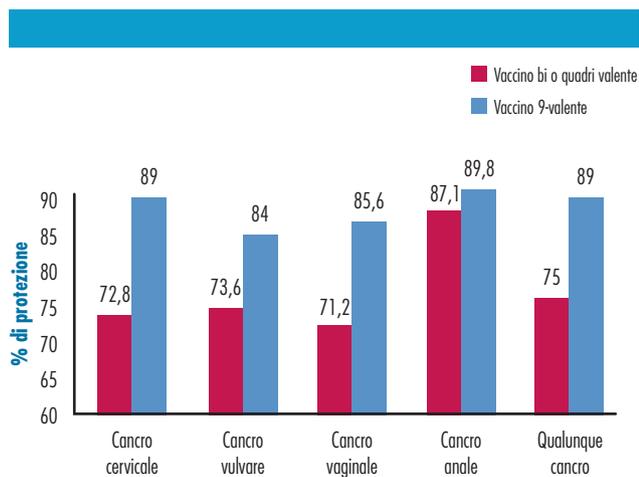


Figura 7. Protezione contro HPV con gli attuali vaccini anti-HPV o con un vaccino 9-valente (da Hartwig et al., 2015¹⁵, mod.).

La protezione a lungo termine

Una eccellente protezione a lungo termine è ormai dimostrata per entrambi i vaccini fino ad oggi disponibili (Fig. 8), utilizzati ormai da oltre 10 anni. Tale protezione è indotta dall'associazione di immunità umorale e cellulare. I dati sulla protezione indotta dal vaccino 9-valente sono per forza di cose più limitati, in quanto i primi trial di vaccinazione hanno un follow-up di 5,5 anni. I titoli anticorpali indotti dal vaccino 9-valente sono stati però paragonati con i titoli indotti dal vaccino quadrivalente.

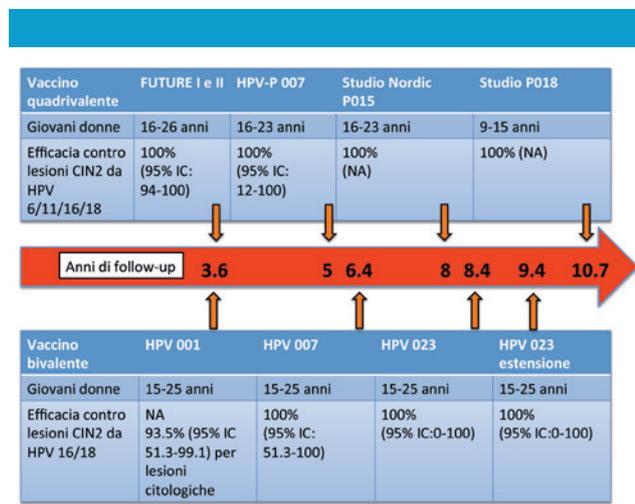


Figura 8. Anni di follow-up sull'efficacia protettiva e sicurezza dei vaccini HPV (bivalente e quadrivalente).

I dati hanno dimostrato che il titolo anticorpale indotto dal 9-valente è assolutamente sovrapponibile a quello ottenibile con il vaccino tetravalente, tanto che il nuovo vaccino ha dimostrato una non-inferiorità per tutti i sierotipi per cui è stato paragonato (6, 11, 16, 18) (Fig. 9). Per questo ci possiamo attendere che la protezione a lungo termine inducibile con il 9-valente sia paragonabile a quella del vaccino quadrivalente.

Ma accanto all'immunogenicità è assolutamente necessario valutare l'efficacia protettiva. L'efficacia protettiva è infatti il parametro più importante nella valutazione del successo dei vaccini HPV.

È stata pertanto paragonata l'efficacia protettiva della vaccinazione con vaccino HPV-9 valente con l'efficacia del vaccino 4-valente. I risultati hanno dimostrato che l'incidenza dei casi dovuti ai sierotipi 31,33,45, 52 e 58 (cioè i sierotipi contenuti nel 9 valente ma non nel 4-valente) era di 0,1 caso per ogni mille persone-anno nel gruppo delle donne vaccinate con 9-valente e di 1,6 per 1000 persone-anno nel gruppo delle donne vaccinate con vaccino quadrivalente, pari a 1 caso contro 30 casi. L'efficacia protettiva dei 5 nuovi sierotipi aggiunti risulta quindi pari a 96,7% (95% IC 80,9-99,8) per le lesioni precancerose cervicali (Tab. I). In particolare, i dati dello studio dimostrano un'efficacia di 97,4% contro le lesioni di alto grado della cervice, della vulva e della vagina e un'efficacia superiore al 90% se si considerano le lesioni di qualunque grado delle stesse sedi. Le biopsie cervicali sono risultate ridotte del 97,7% (95% IC 95,1-99,0) nella popolazione vaccinata con 9-valente rispetto al controllo

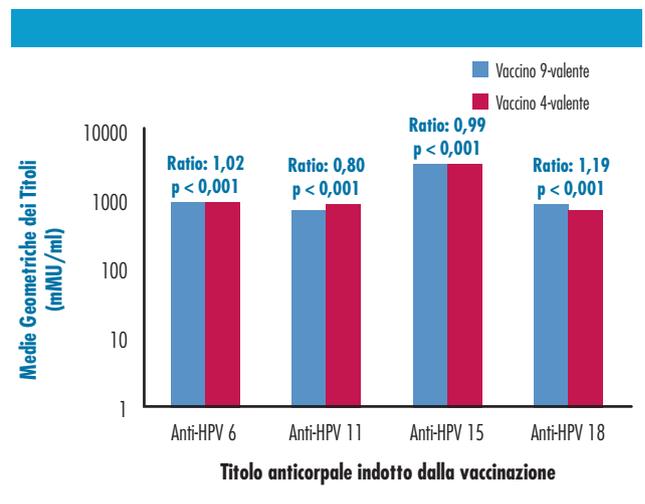


Figura 9. Paragone tra immunogenicità del vaccino 9-valente e del vaccino 4-valente (per sierotipi contenuti in entrambi)¹⁷.

Tabella I. Efficacia protettiva del vaccino 9-valente HPV contro le lesioni precancerose dovute a sierotipi 31,33,45, 52 e 58. L'efficacia è calcolata come frequenza di lesioni precancerose dovute a tali sierotipi durante un follow-up di 64 mesi. Il gruppo di controllo è rappresentato da donne che hanno ricevuto il vaccino HPV quadrivalente, non contenente quindi i sierotipi 31, 33, 45, 52 e 58 (da Joura et al., 2015¹⁷, mod.).

Lesioni correlate ai tipi HPV 31, 33, 45, 52, 58	Vaccino 9-valente N = 7099		Gruppo di controllo (vaccino 4-valente) N = 7105		%Efficacia (95% IC)
	n	Numero dei casi	n	Numero dei casi	
CIN 2/3, AIS, cancro della cervice, VIN 2/3, VaIN 2/3, cancro della vulva e cancro della vagina	6016	1	6017	38	97,4 (85,0, 99,9)
CIN 2/3 o AIS	5949	1	5943	35	97,1 (83,5, 99,9)
CIN2	5949	1	5943	32	96,9 (81,5, 99,8)
CIN3	5949	0	5943	7	100 (39,4, 100)
VIN 2/3, VaIN 2/3	6009	0	6012	3	100,0 (-71,5, 100,0)
Infezione persistente ≥ 6 mesi	5941	41	5955	946	96,0 (94,6, 97,1)
Infezione persistente ≥ 12 mesi	5941	23	5955	657	96,7 (95,1, 97,9)
ASC-US HR-HPV positivo o anomalia più grave	5883	37	5882	506	92,9 (90,2, 95,1)
Trattamenti terapeutici cervicali definitivi	6013	4	6014	41	90,2 (75,0, 96,8)

e i trattamenti sul collo dell'utero sono risultati ridotti del 90,2% (95% IC 75,0-96,8). Numerose sono le pubblicazioni sullo sviluppo del vaccino 9-valente, la sua immunogenicità, l'efficacia e la sicurezza.

A distanza ormai di 10 anni dall'introduzione della vaccinazione HPV in molti paesi del mondo abbiamo non solo dati derivanti dagli studi, ma anche dati di efficacia derivanti dalla vita reale nei vari paesi. Quello che i dati di vita reale dimostrano è una riduzione quasi totale dei condilomi nei paesi, come Australia e Danimarca, che utilizzano il vaccino contenente anche i sierotipi 6 e 11 e una riduzione delle lesioni precancerose nella popolazione giovane (< 21 anni) di circa il 50%. Queste evidenze si sono manifestate molti anni prima dell'atteso.

La sicurezza a breve e lungo termine dei vaccini HPV

La sicurezza e la tollerabilità dei vaccini HPV è stata oggetto di numerosi studi; i risultati hanno dimostrato

che non esiste una differenza significativa negli effetti collaterali riportati tra il gruppo dei soggetti vaccinati e il gruppo dei controlli. Gli effetti collaterali sono lievi e localizzati nel 95% dei casi (dolore in sede di iniezione, eritema, gonfiore). Sono stati descritti sintomi sistemici lievi come cefalea, febbre, nausea, vomito, dolori muscolari, diarrea, mentre quelli diagnosticati come gravi (cefalea persistente, ipertensione, broncospasmo) sono stati descritti in meno dello 0,5% dei casi⁵.

Per quanto riguarda il vaccino 9-valente, il suo profilo di sicurezza è simile a quello del vaccino quadrivalente con cui è stato paragonato in vari trials. Come è evidente dai dati, non esiste alcuna differenza tra il vaccino 9-valente e il vaccino quadrivalente; i due vaccini pertanto hanno un simile profilo di sicurezza. È importante sottolineare che l'elevato numero di segnalazioni, peraltro quasi esclusivamente lievi, dipende dal fatto che gli eventi avversi sono stati segnalati durante lo studio del vaccino. Nella vita reale, il nu-

mero di eventi avversi segnalati dalle famiglie o dagli operatori per il vaccino HPV ammontano, secondo il report di Canale Verde, nei primi anni dopo l'inizio della vaccinazione, anni in cui era richiesta una sorveglianza speciale, a 11 % in totale ⁶. Tra tutti gli eventi avversi riferiti come gravi, solo il 4,5% erano associati ad HPV.

I dati sulla sicurezza post vaccino confermano un eccellente profilo di tollerabilità per il 9-valente così come era stato precedentemente dimostrato per gli altri vaccini HPV. Come per i dati di efficacia, i dati di sicurezza a lungo termine sono per il momento limitati ad un follow-up di circa 5,5 anni. Considerando che durante questo periodo di osservazione gli eventi avversi sono stati paragonabili a quelli del vaccino quadrivalente, senza alcuna differenza significativa, possiamo ragionevolmente sostenere che, così come per il quadrivalente e il bivalente, non ci siano da attendere eventi avversi significativi per il vaccino 9-valente.

La cross-protection contro sierotipi non inclusi nei vaccini HPV disponibili

La cross-protezione è la possibilità di essere protetti contro sierotipi non inclusi nel vaccino mediante reazioni-crociate stimulate dai sierotipi presenti. È stata

studiata, negli anni, la possibilità di indurre protezione contro altri sierotipi HPV ed in particolare i sierotipi 31, 33 e 45. Il razionale di questi studi risiede nel fatto che tali sierotipi hanno alcune analogie strutturali con i sierotipi oncogeni presenti nei vaccini bivalente e quadrivalente, per cui gli anticorpi prodotti contro il sierotipo 16 ed il 18 potrebbero risultare efficaci anche nella prevenzione contro altri sierotipi. Per questo la possibilità di ottenere cross-protezione contro sierotipi HPV non contenuti nei vaccini è stata studiata sia per il vaccino tetravalente che per il vaccino bivalente ⁷⁻¹¹.

I risultati purtroppo non sono stati affatto confortanti. Per quanto riguarda gli studi sul vaccino bivalente, è stato dimostrato che anche se una parziale cross-protezione inizialmente esiste, questa va perdendosi poi nell'arco di pochi anni. Infatti, a 4 anni di distanza dalla vaccinazione con vaccino bivalente, esistente una parziale cross-protection, contro i sierotipi 31, 33 e 45 (Tab. II). Tale efficacia protettiva va però perdendosi rapidamente nel tempo. Non è più significativa infatti già ad un controllo effettuato a distanza di 6,4 anni dalla vaccinazione ed è completamente perduta al controllo effettuato 8 anni dalla vaccinazione. Anche per quanto riguarda il vaccino tetravalente contro 6, 11, 16, 18, non si evidenzia, a distanza di anni dalla vaccinazione, alcuna cross-protection contro sierotipi

Tabella II. Persistenza di efficacia protettiva contro i sierotipi 16 e 18 e contro i sierotipi "cross-protetti" 31, 33 e 45 a distanza di 4 anni, 6,4 anni e 8 anni dalla vaccinazione con vaccino bivalente ¹¹.

Tipo HPV	Studio PATRICIA – Fase 3 – Follow-up 48 mesi			Studio 007 – Fase 2 – Follow-up: 6,4 anni			Studio 023 – Fase 2 – Follow-up: 8 anni		
	Vaccinati n = 5427	Controlli n = 5399	Efficacia % (95% IC)	Vaccinati n = 5427	Controlli n = 5399	Efficacia % (95% IC)	Vaccinati n = 5427	Controlli n = 5399	Efficacia % (95% IC)
16/18	35	521	94 (91,1-95,6)	0	34	100 (90-100)	0	17	100 (80-100)
16	22	395	95 (91,8-96,7)	0	27	100 (87-100)	0	12	100 (69-100)
18	13	166	92 (86,5-96)	0	10	100 (60-100)	0	8	100 (50-100)
31	38	163	77 (67,2-84,4)	5	9	48 (< 0-86)	6	6	10 (< 0-76)
33	53	92	43 (19,3-60,2)	6	5	-16 (< 0-71)	6	4	-37 (< 0-68)
45	13	61	79 (61,3-89,4)	2	4	52 (< 0-96)	5	3	-52 (< 0-70)

diversi dai 4 inclusi nel vaccino. Questo è confermato dall'esperienza di vita reale in Inghilterra, dove è stato utilizzato il vaccino bivalente.

In pratica, considerando che nel protocollo vaccinale italiano, così come in tutti i paesi del mondo, le bambine vengono vaccinate a 11 anni, cioè prima che il rischio di contagio si manifesti, le ragazze stesse risulterebbero non più protette contro i sierotipi non inclusi nel vaccino già a 18-19 anni^{12 13}.

In sostanza, per il momento si può concludere che i vaccini HPV proteggono a lungo termine solo ed esclusivamente per i sierotipi contenuti in essi e che la protezione crociata oltre ad essere parziale è purtroppo transitoria.

Bibliografia

- 1 Bouvard V, Baan R, Straif K, et al.; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens - Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009;10:321-2.
- 2 de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012;13:607-15.
- 3 Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111:278-85.
- 4 Pitisuttithum P, Velicer C, Luxembourg A. 9-Valent HPV vaccine for cancers, pre-cancers and genital warts related to HPV. *Expert Rev Vaccines* 2015;14:1405-19.
- 5 Lu B, Kumar A, Castellsagué X, et al. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2011;11:13.
- 6 Micheletti F, Peroni A, Zanoni G. Regione Veneto: Programma Regionale di consulenza prevaccinale e sorveglianza degli eventi avversi a vaccinazione "Canale Verde". Dati relativi al 2010. <https://www.ospedaleuniverona.it/exfiles/internet/93101/attachment/FILE1332932194665-370.pdf> Accessed 04 luglio 2016.
- 7 Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al.; HPV PATRICIA Study Group. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012;13:89-99.
- 8 Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, et al.; HPV PATRICIA Study Group. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012;13:100-10.
- 9 Tarney C, Pagan M, Klaric J, et al. HPV Vaccination Does Not Provide Herd Immunity for Unvaccinated Women or Cross-Protection for Nonvaccine HPV Types [12]. *Obstet Gynecol* 2016;127(Suppl 1):4S.
- 10 Malagon T, Drolet M, Boily MC, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12:781-9.
- 11 Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:958-66.
- 12 Brown D. The clinical impact of cross protection to non-vaccine HPV types. Abstract (P18.13) presented at the 27th International papillomavirus conference. Berlin, Germany September 17-22, 2011.
- 13 Saah AJ, Luxembourg A, Brown D. Addressing an Unmet Medical Need Using a 9-valent Virus-Like Particle (VLP)-based HPV Vaccine. EUROGIN 2015, Siviglia, 4-7 febbraio 2015
- 14 de Sanjosé S, Serrano B, Castellsagué X, et al. Human papillomavirus (HPV) and related cancers in the Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI) countries. A WHO/ICO HPV Information Centre Report. *Vaccine* 2012;30(Suppl 4):D1-83.
- 15 Hartwig S, Baldauf J-J, Dominiak-Feldena G, et al. 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 HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. *Papillomavirus Research* 2015;1:90-100 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.pvr.2015.06.003>).
- 16 AIRTUM I tumori in Italia Rapporto 2014. *Epidemiologia e prevenzione*. Supplemento 1, N 6, anno 38, novembre dicembre 2014.
- 17 Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015;372:711-23.