

# Vaccino HPV: un'opportunità di prevenzione per entrambi i sessi

Chiara Azzari, Clementina Canessa, Federica Ghiori, Francesco Nieddu



Parole chiave: vaccino HPV, cancro anale, lesioni genitali esterne, cancro orofaringei, maschi

## Abstract

L'eccellente efficacia del vaccino HPV ha consentito dal 2014 di ridurre il protocollo vaccinale da 3 dosi a 2 sole dosi. Il vaccino si è dimostrato efficace non soltanto nella prevenzione del cancro della cervice, ma anche delle lesioni genitali esterne (rappresentate soprattutto da condilomi) e delle lesioni precancerose anali. La prevenzione del cancro anale è stata inclusa dall'EMA tra le indicazioni della vaccinazione. Numerosi sono i cancri che si manifestano nel maschio, sia genitali che del tratto testa collo. Il rapporto tra cancri HPV-correlati nella femmina e nel maschio è oggi 2:1 ed è in ulteriore progressiva diminuzione. Non offrire ai maschi uno strumento di prevenzione come il vaccino mentre lo offriamo routinariamente alle femmine risulta ingiusto e discriminante.

## Le ultime novità: un protocollo con due sole dosi

L'esperienza ormai di un decennio ha dimostrato l'eccellente immunogenicità e sicurezza dei vaccini diretti contro il virus del papilloma umano (HPV). In tutti i trials clinici i vaccini si sono dimostrati capaci di indurre un titolo anticorpale ben superiore a quello indotto dalla malattia naturale e capaci di prevenire le lesioni precancerose che possono essere determinate dall'infezione naturale<sup>1,2</sup>.

I meccanismi tramite i quali il vaccino induce protezione non sono ancora del tutto noti. Un ruolo innegabile, dimostrato già negli studi iniziali, è quello degli anticorpi. I vaccini inducono elevati titoli anticorpali specifici, che persistono per anni nei soggetti vaccinati. Ma altri meccanismi immunologici sono altrettan-

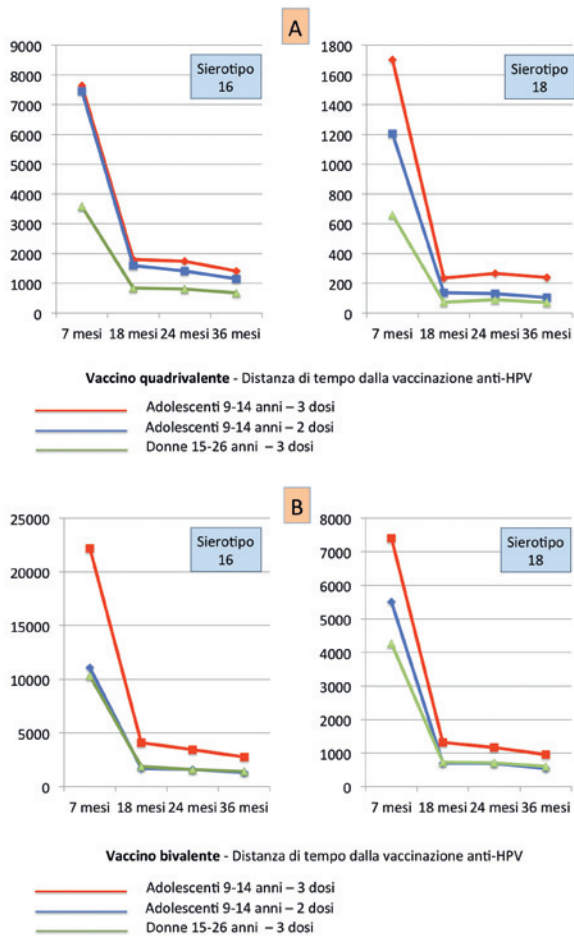
to importanti, tra questi i meccanismi che si basano sull'immunità cellulare, deputata ad eliminare le cellule infettate da virus.

Il miglior indice dell'attività del vaccino è dato quindi dalla protezione che permane a distanza di anni dalla vaccinazione e proprio per questo l'OMS ha disposto che le indicazioni sull'uso del vaccino anti-HPV derivino dai risultati di efficacia del vaccino stesso (end-point clinici) e cioè sull'effetto preventivo contro l'insorgenza di lesioni precancerose. Anche se un correlato di protezione non è disponibile e la produzione di anticorpi è solo una parte dell'immunità stimolata dal vaccino, i titoli anticorpali sono sempre stati utilizzati come marker surrogato per valutare l'avvenuta immunizzazione e per predire la durata della protezione. È proprio utilizzando questo marker surrogato che è stato dimostrato che i titoli anticorpali delle adolescenti sono molti più elevati

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

chiara.azzari@unifi.it

*Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.*



**Fig. 1.** Andamento dei titoli anticorpali a distanza dalla vaccinazione con vaccino quadrivalente (pannello A) o vaccino bivalente (pannello B) in adolescenti (9-14 anni) vaccinate con 3 dosi (in blu), con due dosi (in rosso) e donne 15-26 anni vaccinate con 3 dosi (in verde). In ogni punto della curava i titoli ottenibili con due dosi di vaccino in femmine adolescenti sono superiori ai titoli ottenibili in donne di 15-26 anni e dimostratisi protettivi a lungo termine (da Dobson et al., 2013<sup>4</sup>; Romanowski et al., 2011<sup>36</sup>; Romanowski et al., 2014<sup>37</sup>; EPAR Approval Study<sup>38</sup>, mod.).

(anche del doppio) dei titoli anticorpali inducibili nelle donne adulte<sup>3,4</sup>. Gli studi di efficacia sono stati fatti sempre sul gruppo delle donne adulte e hanno dimostrato che i titoli anticorpali (e, nel complesso, la risposta immunitaria) ottenibili in quella fascia di età erano perfettamente protettivi. La prima considerazione che è derivata da questo è dunque stata che probabilmente un protocollo vaccinale ridotto poteva risultare sufficiente in ragazzine adolescenti, più abili nel produrre una efficace risposta anti-HPV.

I titoli anticorpali che rimangono elevati per anni, la protezione contro le lesioni precancerose che non declina nelle donne adulte nell'arco ormai di un decennio, hanno quindi indotto le aziende produttrici dei vaccini anti-HPV a disegnare trials che paragonasse, in femmine adolescenti di età compresa tra 9 e 14 anni, i titoli anticorpali ottenibili con 2 o 3 dosi. Per poter trarre delle conclusioni anche sull'efficacia, i trials hanno previsto un paragone con i titoli anticorpali ottenuti in donne di età compresa tra 15 e 25-26 anni, perché quella è la popolazione per cui sono disponibili dati di efficacia vaccinale a lungo termine contro le lesioni da HPV (lesioni benigne, pre-cancerose e cancro).

I risultati dei trials sono stati eccellenti ed hanno dimostrato, inizialmente con il vaccino bivalente e subito di seguito con il tetravalente, che i titoli anticorpali ottenibili con due dosi nelle ragazzine adolescenti di 9-14 anni erano sempre superiori, a qualunque distanza dalla vaccinazione, al titolo anticorpale ottenibile nelle donne fino a 26 anni e dimostratisi protettivi a lungo termine in quella classe di età<sup>4,5</sup> (Fig. 1).

Paragonando i titoli anticorpali è stata pertanto tratta una conclusione che chiamiamo "immunobridging" ma che potremmo chiamare "proprietà transitiva": se il titolo anticorpale ottenibile nelle donne di età 15-25 si accompagna ad una protezione contro le lesioni da HPV, un titolo anticorpale uguale o superiore (ottenibile nelle ragazzine 9-14 anni con due dosi) deve avere lo stesso potenziale di efficacia o superiore.

L'Agenzia Europea per il farmaco (EMA) ha dunque approvato, per entrambi i vaccini, una nuova scheda vaccinale a due dosi cosicché già da quest'anno a tutte le adolescenti che vengono vaccinate vengono somministrate solo due dosi, a distanza di 6 mesi l'una dall'altra. Un protocollo di questo genere era già utilizzato in Canada fin dal 2008<sup>4</sup>.

E come dobbiamo comportarci con le ragazzine che avevano già iniziato la vaccinazione ed avevano ricevuto le prime due dosi? Possiamo fermarci? La risposta è no; le due dosi sono efficaci solo se somministrate a non meno di 6 mesi di distanza l'una dall'altra. Se le prime due dosi sono state somministrate ad una distanza inferiore, la terza dose dovrà comunque essere somministrata.

Può sorgere lecita un'ulteriore domanda: il protocollo a due dosi potrà essere esteso anche alle fasce di età > di 15 anni? Per il momento non abbiamo dati sufficienti al riguardo e la vaccinazione di queste fasce di età deve per il momento essere effettuata con 3 dosi.

## La patologia da HPV nel maschio

### La patologia maligna

Se pensassimo che l'HPV è responsabile solo del cancro delle cervice, avremmo una visione molto ristretta di quelli che sono i danni che il virus può fare ed è importante che riusciamo a trasmettere questo messaggio ai nostri pazienti e alle loro famiglie.

Oltre ad essere responsabile della quasi totalità dei cancri della cervice, l'HPV è il principale agente eziologico del cancro a cellule squamose dell'ano, della tonsilla e della base della lingua. È inoltre uno dei principali agenti eziologici del cancro a cellule squamose della vulva, della vagina, del pene, della laringe e, più in generale, dei cancri della regione testicolo <sup>6</sup>. I sierotipi che causano patologie nel maschio sono gli stessi che determinano la patologia nelle femmine: la maggior parte dei cancri è infatti causata dal sierotipo 16, seguito dal sierotipo 18 mentre le lesioni genitali esterne (condilomi) e la papillomatosi delle vie aeree sono causate dai sierotipi 6 e 11 <sup>7</sup>.

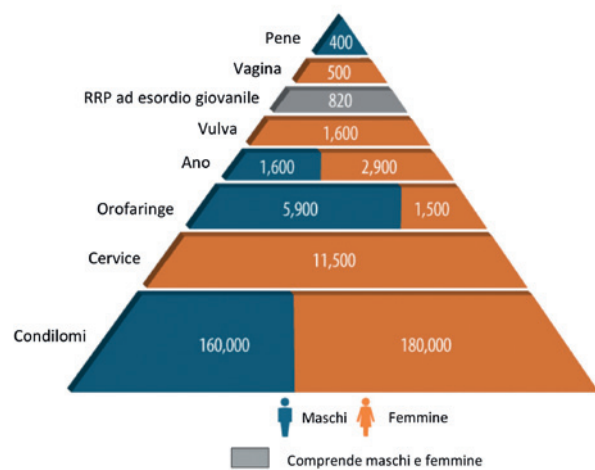
Il cancro delle cervice è quindi solo il più conosciuto e ad oggi il più comune dei cancri dovuti all'HPV, ma non certo l'unico. Dati ottenuti in Gran Bretagna, su una popolazione numericamente simile a quella italiana, hanno dimostrato che ogni anno oltre 2000 uomini sviluppano un cancro causato dall'HPV. Accanto a questi ci sono 48000 nuovi casi annui di maschi che sviluppano condilomi e 600 maschi con papillomatosi ricorrente delle vie aeree. Dati proporzionali sono ottenuti negli Stati Uniti (Fig. 2). Nel complesso, i cancri dovuti ad HPV sono nel maschio circa la metà del numero che si verifica nella femmina (Fig. 3) <sup>8</sup>, con la differenza che il cancro della cervice può essere individuato anche in stadi precoci, grazie agli efficaci programmi di screening, mentre questo non avviene per tutti gli altri cancri associati ad HPV.

Se l'incidenza del cancro della cervice è diminuita nei paesi occidentali grazie ad intensi programmi di screening, purtroppo non possiamo dire lo stesso per gli altri cancri HPV correlati, che rappresentano circa il 5% del totale dei cancri nel mondo <sup>6</sup> e che sono in aumento sia nel maschio che nella femmina <sup>9</sup>.

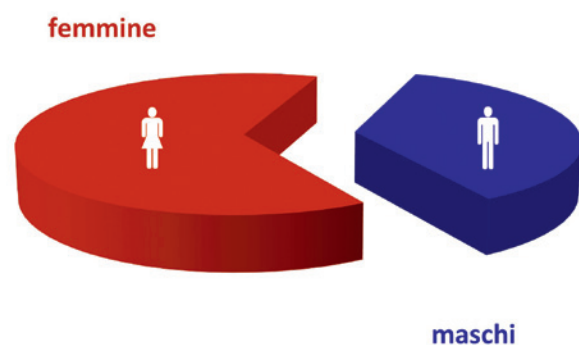
In particolare, il cancro a cellule squamose della cavità orale e dell'orofaringe sono al sesto posto, per frequenza, nell'elenco di tutti i cancri. Determinano almeno 400.000 casi per anno e 230.000 morti <sup>10</sup>. Se il fumo di tabacco e l'abuso di alcol sono partico-

larmente in causa per i cancri della cavità orale, l'HPV è invece un agente eziologico prevalente per i cancri dell'orofaringe e la sua presenza correla fortemente con l'anamnesi di sesso orale. Il cancro dell'orofaringe è più frequente negli uomini (2-3 volte rispetto alle donne) e soprattutto in quelli di età inferiore a 60 anni. La sua frequenza è in continuo e progressivo incremento tanto che negli USA si stima che i casi di cancro dell'orofaringe sorpasseranno i casi di cancro della cervice nel 2020 <sup>11</sup>.

Un accenno a parte merita il cancro anale, causato anch'esso soprattutto dal sierotipo 16 e, in misura



**Fig. 2.** Numero di cancri e lesioni genitali esterne attribuite annualmente ad HPV negli USA (da Centers for Disease Control and Prevention, 2012 <sup>8</sup>, mod.) RRP = papillomatosi ricorrente delle vie aeree.



**Fig. 3.** Proporzione di cancri dovuti ad HPV nella femmina e nel maschio negli USA. Complessivamente, i casi che si verificano nei maschi sono la metà di quelli che si verificano nelle femmine (da Giuliano et al., 2008 <sup>7</sup>, mod.)

minore, dal 18. Il cancro anale è presente sia nel maschio che nella femmina ed ha un'incidenza che incrementa del 2% per anno <sup>12</sup>; nel Regno Unito dove esistono registri della patologia si evidenzia un aumento del 300% negli ultimi 40 anni <sup>13</sup>. Recentemente l'EMA si è espressa a favore dell'utilizzo di un vaccino HPV che prevenga il cancro anale. Queste nuove importanti indicazioni devono servire a rivalutare gli obiettivi di prevenzione attuali, includendo anche come obiettivo la diminuzione di questa importante neoplasia che colpisce entrambi i sessi e che non ha programmi di screening organizzati come invece avviene per il cancro del collo dell'utero.

---

### Le lesioni genitali esterne

Le lesioni genitali esterne (condilomi) vengono trasmesse con le stesse modalità di tutte le infezioni sessualmente trasmesse. Hanno quindi un picco di incidenza in età giovanile (15-24 anni) <sup>14</sup>, si presentano nei due sessi con quasi uguale frequenza. Sono causate da HPV e nel 96-100% dei casi sono responsabili di esse i sierotipi 6 e 11 <sup>15</sup>. La loro incidenza è di 0,2% per anno con incremento progressivo (fino a 8 volte negli ultimi 30 anni nei paesi sviluppati) <sup>16</sup>. In Italia, secondo i dati dei centri che si occupano di malattie sessualmente trasmesse, la condilomatosi è la più frequente malattia a trasmissione sessuale. Questo sembra da ascrivere a mutati comportamenti sessuali, inclusa una più precoce età di debutto sessuale. Per questo motivo e per il fatto che nonostante i trattamenti i condilomi tendono comunque a recidivare l'interesse per un vaccino che possa prevenire questo tipo di lesioni si è esteso in molti paesi del mondo. I condilomi hanno un importante impatto sulla qualità della vita del singolo e sui costi per la società <sup>6</sup>; un recente studio di Baio et al. <sup>17</sup> dimostra una spesa annua di circa 70 milioni di euro in Italia.

---

### La papillomatosi ricorrente delle vie aeree

La papillomatosi ricorrente delle vie aeree (RRP) è un'infezione causata da HPV, presenta un'incidenza di 1,8/100.000 negli adulti e 4,3/100.000 nei bambini <sup>18</sup>. Colpisce normalmente le corde vocali, nel punto di transizione tra epitelio squamoso delle corde ed epitelio respiratorio della laringe, ma sono state descritte papillomatosi dei bronchi e dei polmoni o anche della cavità nasale o dell'orofaringe <sup>19</sup>. Anche se sono stati descritti casi che non recidivano dopo il trattamento,

la maggior parte dei pazienti va incontro a frequenti recidive, che possono richiedere trattamenti mensili di asportazione chirurgica <sup>20</sup>. Come altre lesioni non maligne, sono causate dai sierotipi 6 e 11 di HPV.

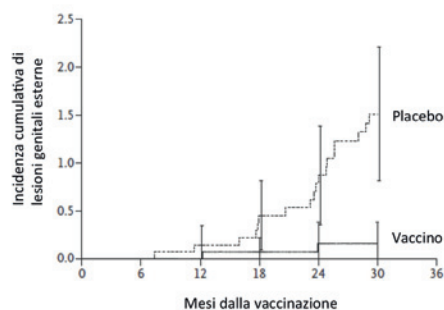
---

## I successi della vaccinazione HPV

### Efficacia contro i condilomi

L'efficacia del vaccino quadrivalente (che contiene non solo i sierotipi 16 e 18, ma anche i sierotipi 6 e 11, che causano le lesioni non maligne) contro le lesioni genitali esterne è stata valutata in un gran numero di studi multicentrici, condotti in doppio cieco contro placebo. Tra questi uno dei primi e più significativi è lo studio di Giuliano et al. <sup>21</sup> condotto in oltre 4.000 maschi di età compresa tra 16 e 26 anni. Lo sviluppo di un condiloma, a differenza di quanto avviene per il cancro, ha un tempo di latenza breve e questo consente di poter dimostrare i risultati di efficacia anche a distanza di un intervallo di tempo di mesi.

La differenza tra la popolazione trattata secondo il protocollo e la popolazione trattata con placebo era già evidente a 12 mesi dalla vaccinazione (Fig. 4). L'efficacia contro tutte le lesioni genitali esterne associate a sierotipi inclusi nel vaccino è risultata del 90,4% (95% CI, 69,2-98,1) e l'efficacia contro i condilomi è risultata dell'89,4%, maggiore nei maschi eterosessuali che negli omosessuali. Risultati altrettanto soddisfacenti sono stati ottenuti sulla popolazione femminile. Paragonando infatti l'incidenza dei condilomi negli anni 2001 (prima dell'inizio della vaccinazione) e 2011 (dopo l'inizio della vaccinazione anti-HPV) si è potuto dimostrare nelle donne di 18-30 anni (una percentuale delle quali era stata vaccinata) una riduzione dei condilomi del 41%, mentre nelle donne di età compresa tra 31 e 39 anni (non incluse nei programmi di vaccinazione) il paragone tra il 2001 e il 2011 dimostrava un incremento del 64% dei casi <sup>22</sup>. Nello stesso periodo di tempo (2001-2011) un'altra infezione sessualmente trasmessa, l'infezione da Clamydia, è incrementata del 97% nelle donne tra 18 e 24 anni <sup>22</sup>. Numerosissimi sono i lavori che, in tutto il mondo, confermano con la stessa evidenza l'efficacia del vaccino contro le lesioni genitali esterne <sup>23</sup> in alcuni paesi dimostrando la quasi scomparsa dei casi nelle popolazioni più giovani (< 21 anni di età) e del 100% nelle popolazioni che erano state vaccinate a 12 anni di età <sup>23</sup>.



Soggetti a rischio						
Mesi	Tempo 0	Tempo 6	Tempo 12	Tempo 18	Tempo 24	Tempo 30
Vaccino	1397	1397	1367	1267	1166	983
Placebo	1408	1408	1374	1267	1149	949

**Fig. 4.** Efficacia del vaccino HPV quadrivalente contro le lesioni genitali esterne dovute ai sierotipi 6, 11, 16 o 18 in soggetti vaccinati o controlli (da Giuliano et al., 2011 <sup>21</sup>, mod.).

### Efficacia contro le lesioni precancerose della cervice

Il primo obiettivo del vaccino HPV è stato indubbiamente l'efficacia contro i cancri dovuti al virus. Dall'infezione allo sviluppo del cancro intercorre un tempo lungo, che può raggiungere alcune decadi <sup>24</sup> ed è per questo che la riduzione dei tumori non potrà essere un risultato numericamente tangibile prima di un decennio. Ma sappiamo bene che l'evoluzione verso il tumore richiede la tappa obbligata delle lesioni precancerose, che si manifestano già a distanza di pochi anni dall'infezione. La vittoria contro le lesioni precancerose è pertanto, oggi, il marcatore più efficace dell'efficacia contro il cancro. In Australia, dove lo screening viene raccomandato anche nelle donne dai 18 anni di età, i risultati sul campo, nella vita reale, hanno dimostrato che a distanza di soli 3 anni dall'inizio del programma vaccinale, già era evidente una significativa riduzione del numero di lesioni precancerose nella coorte delle donne vaccinate rispetto alle donne meno giovani e quindi non vaccinate <sup>25</sup>. Altri studi di vita reale, condotti in Europa <sup>26</sup> hanno dimostrato in Danimarca riduzione delle lesioni precancerose del collo dell'utero di circa 60-70% nelle coorti più giovani (nate 1991-1994) dopo 6 anni dall'avvio del programma vaccinale con il vaccino quadrivalente.

I risultati di efficacia che si sono manifestati già dai

primi protocolli di studio continuano a confermarsi nel tempo e oggi i vaccini in commercio presentano una invariata efficacia contro le lesioni precancerose della cervice uterina dopo un follow-up dalla vaccinazione di 8 anni nelle donne <sup>1 27</sup>, e di 6 anni nei maschi <sup>1</sup>. Questo non vuole dire che dopo 8 anni o 6 anni il vaccino non è più efficace, ma soltanto che ad oggi non abbiamo un follow-up così lungo da poter dire se la protezione durerà per sempre o se un giorno, che per ora appare lontano, sarà necessario un richiamo vaccinale.

### Efficacia contro il cancro anale

Esattamente come dalle lesioni precancerose intraepiteliali della cervice (CIN) si può passare negli anni al cancro della cervice, dalle lesioni precancerose anali (AIN) si può passare al cancro anale. Il cancro anale è dovuto in circa il 90% dei casi all'HPV <sup>1</sup>. I sierotipi 16 e 18 sono responsabili della stragrande maggioranza dei cancri anali. L'associazione tra cancro e presenza di questi 2 sierotipi è ancora superiore rispetto all'associazione con i cancri della cervice; questi ultimi infatti sono associati ad HPV 16 e 18 nel 70% dei casi; i cancri anali invece sono associati ai sierotipi 16 e 18 nel 92% dei casi <sup>28</sup>. È quindi facilmente immaginabile che la vaccinazione anti-HPV possa avere un effetto preventivo importante contro il cancro anale, così come ha contro il cancro della cervice. In effetti è stato dimostrato, in una popolazione di maschi omosessuali, che l'efficacia del vaccino quadrivalente contro le AIN causate dai sierotipi inclusi nel vaccino era del 78% ed era 54% contro tutte le AIN, indipendentemente dal sierotipo. L'efficacia del vaccino nel prevenire le lesioni anali persistenti (oltre 6 mesi) era del 95% nei pazienti inclusi nello studio <sup>29</sup>.

Proprio per i risultati di questo studio l'EMA ha consentito di includere, tra le indicazioni del vaccino anti-HPV quadrivalente, anche la prevenzione del cancro anale in entrambi i sessi <sup>30</sup>.

### Un'opportunità di prevenzione per tutti

Alla luce degli innegabili successi che si confermano anno dopo anno, il dibattito se includere nel programma di vaccinazione anche i maschi si sta intensificando in tutti quei paesi, tra cui l'Italia, in cui la vaccinazione è offerta, come priorità di sanità pubblica,



solo alle femmine. Australia, Canada, Stati Uniti ed in Europa Austria e parte della Germania già raccomandano la vaccinazione per entrambi i sessi. In Italia al momento solo la regione Puglia offre gratuitamente, dal luglio 2014, la vaccinazione anche ai maschi. È aumentata la consapevolezza del numero di tumori dovuti ad HPV nel maschio ed è ben chiaro a tutti, non solo alla comunità scientifica, che i tumori da HPV non sono, purtroppo, appannaggio soltanto delle femmine. Proprio alla luce dei numeri precedentemente citati (2.000 nuovi casi di tumori causati da HPV in maschi, 48.000 nuovi casi annui di maschi che sviluppano condilomi e 600 maschi con papillomatosi ricorrente delle vie aeree) l'Inghilterra riflette sulla necessità di introdurre la vaccinazione anche nei ragazzi. In effetti, alcuni dei casi dei maschi potrebbero essere prevenuti dalla vaccinazione delle femmine, ma certo non tutti. Infatti alcuni maschi avranno rapporti sessuali con soggetti non vaccinati, nel proprio paese o in paesi diversi in cui la vaccinazione HPV è meno diffusa<sup>31 32</sup>. In Danimarca, ad esempio, dove la vaccinazione è offerta solo alle femmine, il numero dei condilomi è diminuito nelle donne, ma non negli uomini<sup>33</sup>, probabilmente perché gli uomini continuano a contrarre l'infezione da donne non vaccinate Danesi o di altri paesi.

Dove la copertura vaccinale delle femmine è bassa, il vantaggio di vaccinare anche i maschi è ancora più evidente. Se invece la copertura vaccinale delle femmine fosse molto elevata, potremmo immaginare un rapporto costo-beneficio meno vantaggioso per la vaccinazione dei maschi. Ciò nonostante uno studio europeo che ha valutato tutti i tipi di cancro HPV-correlati ha dimostrato che la vaccinazione di entrambi i sessi determinerebbe un sostanziale vantaggio (riduzione dei tumori e dei condilomi) rispetto alla vaccinazione delle sole ragazze<sup>34</sup>. Il rapporto costo-beneficio diventa ancor più favorevole da ora in poi, visto che il protocollo vaccinale può essere completato con due sole dosi anziché con tre<sup>35</sup>. Inoltre i dati italiani<sup>17</sup> dimostrano come la sola prevenzione dei condilomi genitali e dei costi a essi correlati possono pagare la spesa vaccinale anche nel breve termine come dimostrato dai dati di vita reale ottenuti a 4-6 anni dalla vaccinazione in Australia. La vaccinazione si presenta quindi oggi, secondo numerose società scientifiche italiane ed internazionali, come un'opportunità per ragazzi e ragazze. Impedire ad un gruppo a rischio (i maschi) di usufruire di un programma di prevenzione offerto ad altri gruppi (le femmine) è ingiusto e

discriminante. Questo è particolarmente vero quando si parla di cancro. È auspicabile, dunque, che la vaccinazione venga offerta più presto possibile a tutta la popolazione adolescente. Margaret Stanley conclude così un suo articolo: "se non offriremo la vaccinazione ai maschi perderemo un'importante occasione di sanità pubblica"<sup>32</sup>.

---

## Bibliografia

- 1 McCormack PL. *Quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil®): a review of its use in the prevention of premalignant anogenital lesions, cervical and anal cancers, and genital warts*. *Drugs* 2014;74:1253-83.
- 2 The GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group, Romanowski B, de Borja PC, Naud PS, et al. *Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)- 16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years*. *Lancet* 2009;374:1975-85.
- 3 Pedersen C, Petaja T, Strauss G, et al. *Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant*. *J Adolesc Health* 2007;40:564-71.
- 4 Dobson SR, McNeil S, Dionne M, et al. *Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial*. *JAMA* 2013;309:1793-802.
- 5 Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, et al. *Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule Results from a randomized study*. *Human Vaccines* 2011;7:1374-1386.
- 6 Forman D, de Martel C, Lacey CJ, et al. *Global burden of human papillomavirus and related diseases*. *Vaccine* 2012;30(Suppl. 5):F12-23.
- 7 Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, et al. *Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions*. *Vaccine* 2008;26(Suppl. 10):K17-28.
- 8 Centers for Disease Control and Prevention. *Human papillomavirus-associated cancers – United States, 2004-2008*. *MMWR* 2012;61/15:258:261.
- 9 Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, et al. *Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers*. *Vaccine* 2012;30(Suppl. 5):F24-33.
- 10 Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. *Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008*. *Int J Cancer* 2010;127:2893-917.

- 11 Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. *Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States*. J Clin Oncol 2011;29:4294-301.
- 12 Hoots BE, Palefsky JM, Pimenta JM, et al. *Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions*. Int J Cancer 2009;124:2375-83.
- 13 Cancer Research UK. *Anal cancer: trends over time*. 2014. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/anal-cancer/Incidence/anal-incidence>
- 14 Monteiro EF, Lacey CJN, Merrick D. *The interrelationship of demographic and geospatial risk factors between four common sexually transmitted diseases*. Sex Transm Infect 2005;81:41-6.
- 15 Ball SL, Winder DM, Vaughan K, et al. *Analysis of human papillomavirus genotypes and viral loads in anogenital warts*. J Med Virol 2011;83:1345-50.
- 16 Lacey CJN, Lowndes CM, Shah KV. *Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease*. Vaccine 2006;24(Suppl. 3):S35-41.
- 17 Baio G, Capone A, Marcellusi A, et al. *Economic burden of human papillomavirus-related diseases in Italy*. PLoS One 2012;7:e49699.
- 18 Armstrong LR, Derkay CS, Reeves WC. *Initial results from the national registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis*. RRP task force. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999;125:743-8.
- 19 Mamas IN, Sourvinos G, Spandidos A. *Human papilloma virus (HPV) infection in children and adolescents*. Eur J Pediatr 2009;168:267-73
- 20 Bonagura VR, Hatam LJ, Rosenthal DW, et al. *Recurrent respiratory papillomatosis: a complex defect in immune responsiveness to human papillomavirus-6 and -11*. AP-MIS 2010;118:455-70.
- 21 Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. *Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males*. N Engl J Med 2011;364:401-11.
- 22 Liu B, Donovan B, Brotherton JM, et al. *Genital warts and chlamydia in Australian women: comparison of national population-based surveys in 2001 and 2011*. Sex Transm Infect 2014;90:532-7.
- 23 Hariri S, Markowitz LE, Dunne EF, et al. *Population Impact of HPV Vaccines: Summary of Early Evidence*. J Adolesc Health 2013;53:679-82.
- 24 Gravitt PE. *The known unknowns of HPV natural history*. J Clin Invest 2011;121:4593-9.
- 25 Powell SE, Hariri S, Steinau M, et al. *Impact of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV 16/18-related prevalence in precancerous cervical lesions*. Vaccine 2012;30:109e13.
- 26 Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Munk C, et al. *Early impact of human papillomavirus vaccination on cervical neoplasia—nationwide follow-up of young Danish women*. J Natl Cancer Inst 2014;106:djt460.
- 27 Roteli-Martins CM, Naud P, De Borja P, et al. *Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up*. Hum Vaccin Immunother 2012;8:390-7.
- 28 Parkin DM, Bray F. *Chapter 2: The burden of HPV-related cancers*. Vaccine 2006;24(Suppl. 3):S3/11-25.
- 29 Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S et al. *HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia*. N Engl J Med 2011;365:1576-85.
- 30 European Medicines Agency. *Gardasil (human papillomavirus vaccine [types 6,11,16,18], recombinant, adsorbed): summary of product characteristics*. 2014. <http://www.ema.europa.eu/ema/>. Accessed 20 August 2014.
- 31 Baker P. *Going gender-neutral with the HPV vaccine*. Br J Nurs 2014;23:550.
- 32 Stanley M. *HPV vaccination in boys and men*. Hum Vaccin Immunother 2014;10. [Epub ahead of print]
- 33 Baandrup L, Blomberg M, DehleodorffC, et al. *Andersen KK, Kjaer SK. Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program*. Sex Transm Dis 2013;40:1311-5.
- 34 Marty R, Roze S, Bresse X, et al. *Estimating the clinical benefits of vaccinating boys and girls against HPV related diseases in Europe*. BMC Cancer 2013;13:10.
- 35 Prue G. *Vaccinate boys as well as girls against HPV: it works, and it may be cost effective*. BMJ 2014;349:g4834.
- 36 Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, et al. *Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: results from a randomized study*. Hum Vaccin 2011;7:1374-86.
- 37 Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, et al. *Immune response to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose or 3-dose schedule up to 4 years after vaccination*. Hum Vaccin Immunother 2014;10:1155-65.
- 38 EPAR Approval Study N° 110659 (HPV-048 PRI) at [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000721/WC500148213.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000721/WC500148213.pdf)

## Appendice

### Evoluzione delle indicazioni dei vaccini anti HPV in Europa, EMA

