Vaccini anti Papillomavirus (HPV): quello che le donne vogliono sapere - Parte 2

Dott. Paolo Cattani
Ginecologo, Verona â€" Membro del Consiglio Direttivo della SocietÃ Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale
Prof.ssa Alessandra Graziottin
Direttore, Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica, H. San Raffaele Resnati, Milano â€" Presidente, Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus

Perché è giusto vaccinarsi contro i Papillomavirus?

I motivi che giustificano la vaccinazione anti HPV sono almeno tre :
- la frequenza delle patologie, benigne e maligne, indotte dal Papillomavirus in donne e uomini;
- i rischi neonatali, ancora poco valutati, in caso di infezione verticale;
- i buoni risultati ottenuti finora con la vaccinazione.

Le malattie dovute al Papillomavirus sono purtroppo numerose. Possono colpire entrambi i sessi. Non sono limitate, come si credeva fino a poco tempo fa, ai condilomi ed ai tumori del collo dell'utero: sono da attribuire all'HPV anche molti dei tumori della vagina, della vulva, dell'ano, della bocca e della gola ("orofaringe"), e del pene. Nel solo 2015 in Italia sono stati diagnosticati oltre 79.000 nuovi casi di condilomatosi genitale e quasi 12.000 casi di lesioni preneoplastiche del collo dell'utero (CIN 2, CIN 3).

L'introduzione di programmi organizzati di vaccinazione contro il Papillomavirus risale a circa 10 anni fa. Oggi si possono raccogliere i primi risultati e fare un bilancio dei grandi vantaggi che i vaccini anti HPV comportano per la salute individuale e per la collettività. Sono risultati importanti e che non lasciano dubbi sull'efficacia del vaccino. Dati significativi ci giungono dagli Stati Uniti, dalla Gran Bretagna e soprattutto dall'Australia, dove dal 2007 la vaccinazione è stata somministrata capillarmente alle ragazze dai 12 ai 17 anni nelle scuole e presso i medici di famiglia, e da alcuni anni, per ottenere una copertura "universale", anche ai ragazzi. In questo Paese si è assistito alla quasi scomparsa dei condilomi genitali (dal 12% all'1% nelle ragazze con meno di 21 anni), ma anche a un importante calo delle lesioni preneoplastiche del collo dell'utero (dall' 11‰ al 5‰ nella stessa fascia di età).

Quali vaccini abbiamo oggi a disposizione?

Attualmente abbiamo a disposizione tre vaccini contro il Papillomavirus, che differiscono fra loro per il numero di ceppi verso cui offrono protezione:
- il vaccino bivalente, che immunizza contro due ceppi virali, il 16 e il 18, i più oncogeni, che promuovono cioè le alterazioni cellulari responsabili dei carcinomi più aggressivi a livello genitale, anale e orofaringeo;
- il vaccino quadrivalente, che immunizza contro i ceppi 6 e 11 (responsabili del 90% dei condilomi genitali) e contro i ceppi 16 e 18;

- il vaccino nonavalente, che immunizza contro i ceppi 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 (e altri ancora, grazie alle reazioni crociate). E' l'ultimo commercializzato in ordine di tempo, e probabilmente sostituirà i vaccini fin qui utilizzati.
Si è ottenuta così un'ampia protezione verso i ceppi più aggressivi, responsabili dell'89% dei tumori del collo dell'utero, dell'84% di quelli vulvari, dell'85% di quelli vaginali e del 90% di quelli anali, con una protezione globale di ben il 97%.

Il vaccino anti HPV è sicuro?

Sì, per una semplice ragione biologica. Ogni virus ha due componenti: il codice genetico e il capside, ossia l'involucro che lo avvolge. Se si pensa a un'automobile, il codice genetico è il motore e il capside è la carrozzeria. Il codice contiene tutte le informazioni che consentono all'HPV di infettare le cellule sane e, se ha capacità oncogena, di trasformarle in cellule tumorali.
Il motore dei virus può essere costruito con due linguaggi: acido desossiribonucleico (DNA) o ribonucleico (RNA). I virus a DNA, come l'HPV o l'Herpes, entrano nel codice genetico delle nostre cellule, il DNA, perché usano lo stesso linguaggio, come veri "cavalli di Troia".
Possono restare silenti, essere eliminati, o riattivarsi e causare danni seri. Per costruire il vaccino anti HPV non si usa il codice genetico, ma solo una proteina (L1) del capside, che possiamo equiparare al numero di targa, perché è diversa da un ceppo all'altro. Alcuni numeri sono simili: il nostro sistema immunitario può così riconoscere ceppi "cugini" intercettandoli ed eliminandoli prima che infettino le nostre cellule. Il vaccino non contiene invece il DNA del virus: ecco perché non ha alcuna capacità infettante.
Lo dimostrano i 270 milioni di dosi usate finora nel mondo. Eventuali reazioni sono risposte allergiche agli eccipienti, ma non c'è alcun pericolo di infezione!

Come agisce il vaccino?

Stimola le difese immunitarie, che consentono agli anticorpi, prodotti in risposta al vaccino, di riconoscere i diversi numeri di targa (le proteine L1) corrispondenti ai diversi ceppi virali e neutralizzarli.
Questo spiega anche dati di recente acquisizione che dimostrano come le pazienti che hanno una infezione o una patologia da HPV, e che si vaccinano, guariscano prima o abbiano meno recidive (fino al 40% in meno): i virus che fuoriescono dalle cellule infette vengono aggrediti e inattivati dagli anticorpi prima che vadano a colpire altre cellule.

Approfondimenti specialistici

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
British Medical Journal. 2013;346:f2032

Arbyn M, de Sanjosé S, Saraiya M, Sideri M, Palefsky J, Lacey C, Gillison M, Bruni L, Ronco G, Wentzensen N, Brotherton J, Qiao YL, Denny L, Bornstein J, Abramowitz L, Giuliano A, Tommasino M, Monsonego J.
EUROGIN 2011 roadmap on prevention and treatment of HPV-related disease
Int J Cancer. 2012; 131(9):1969-82

Audisio RA, Icardi G, Isidori AM, Liverani CA, Lombardi A, Mariani L, Mennini FS, Mitchell DA, Peracino A, Pecorelli S0, Rezza G, Signorelli C, Rosati GV, Zuccotti GV.
Public health value of universal HPV vaccination
Crit Rev Oncol Hematol. 2016; 97:157-67

Bacopoulou F, Karakitsos P, Kottaridi C, Stefanaki C, Deligeoroglou E, Theodoridou K, Chrousos GP, Michos A.
Genital HPV in children and adolescents: does sexual activity make a difference?
Pediatr Adolesc Gynecol. 2016 Jun;29(3):228-33

Bosch FX.
Human papillomavirus: science and technologies for the elimination of cervical cancer
Expert Opin Pharmacother. 2011; 12(14):2189-204

Bosch FX, Moreno D, Redondo E, Torné A.
Human papillomavirus nonavalent vaccine. Update 2017
Semergen. 2017;43:265-276

Bravo IG, Félez-Sánchez M.
Papillomaviruses: viral evolution, cancer and evolutionary medicine
Evol Med Public Health. 2015; 28:32-51

Brotherton JML, Tabrizi SN, Phillips, Pyman J, Cornall AM.
Human papillomavirus vaccination is changing the epidemiology of high-grade cervical lesions in Australia
Cancer causes control. 2015; 26(6):953-4

De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S.
Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis
Int J Cancer. 2009; 124(7):1626-36

Dom□a G, Gudleviciene Z, Did□iapetriene J, Valuckas KP, Kazbariene B, Drasutiene G.
Human papillomavirus infection in pregnant women
Arch Gynecol Obstet. 2010; Dec 18

Foresta C, Garolla A, Parisi S, Ghezzi M, Bertoldo A, Di Nisio A, De Toni L.

HPV prophylactic vaccination in males improves the clearance of semen infection
EBioMedicine. 2015 Oct;2(10):1487-93

Garland SM.
The Australian experience with the human papillomavirus vaccine
Clin Ther. 2014;36(1):17-23

Garland SM, Brown DR.
Potential of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in the prevention and treatment of cervical cancer
Expert Opin Biol Ther. 2014;14(4):527-34

Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block LS, Brown DR, DiNubile MJ, Lindsay BL, Kuter BJ, Perez G, Dominiak-Felden G.
Impact and effectiveness of the quadrivalent human Papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience
Clinical Infectious Diseases. 2016; 63: 519–52

Garland SM, Steben M, Sings HL.
Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) vaccine
J Infect Dis. 2009 ; 119 : 805-14

Ghelardi A, Bay P, Tonetti A, Ragusa AF.
Speranza Study: results of hpv vaccination after loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia
EUROGYN, Sevilla, 2015

Gillison ML, Broutian T, Graubard B, Pickard R, Tong ZY, Xiao W, Kahle L, Chaturvedi L.
Impact of prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination on oral HPV infections among young adults in the U.S.
J Clin Oncol. 2017; 35

Hanquet G , Valencianob M , Simondonc F , Moren A.
Vaccine effects and impact of vaccination programmes in post-licensure studies
Vaccine. 2013; 31: 5634-42

Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, de Andrade RP, Ault KA, Bartholomew D, Cestero RM, Fedrizzi EN, Hirschberg AL, Mayrand MH, Ruiz-Sternberg AM, Stapleton JT, Wiley DJ, Ferenczy A, Kurman R, Ronnett BM, Stoler MH, Cuzick J, Garland SM, Kjaer SK, Bautista OM, Haupt R, Moeller E, Ritter M, Roberts CC, Shields C, Luxembourg A.
Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial

Lancet. 2017; 5

Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, Moreira ED Jr, Ngan Y, Petersen LK, Lazcano-Ponce E, Pitisuttithum P, Restrepo JA, Stuart G, Woelber L, Yang YC, Cuzick J, Garland SM, Huh W, Kjaer SK, Bautista OM, Chan IS, Chen J, Gesser R, Moeller E, Ritter M, Vuocolo S, Luxembourg A.
9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women
N Engl J Med. 2015;372(8):711-23

Kang WD, Choi HS, Kim SM.
Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)?
Gynecol Oncol. 2013;130(2):264-8

Mariani L, Preti M, Cristoforoni P, Stigliano CM, Perino A.
Overview of the benefits and potential issues of the nonavalent HPV vaccine
Int J Gynaecol Obstet. 2017;136(3):258-265

Mariani L, Vici P, Suligoi B, Checcucci-Lisi G, Drury R.
Early direct and indirect impact of quadrivalent HPV (4HPV) vaccine on genital warts: a systematic review
Adv Ther. 2015; 32: 10-30

Markowitz LE, Tsu V, Deeks SL, Cubie H, Wang SA, Vicari AS, Brotherton JM.
Human papillomavirus vaccine introduction--the first five years
Vaccine. 2012; 20:30 Suppl 5

Merckx M, Liesbeth WV, Arbyn M, Meys J, Weyers S, Temmerman M, Vanden Broeck D.
Transmission of carcinogenic human papillomavirus types from mother to child: a meta-analysis of published studies
Eur J Cancer Prev. 2012; Sep 16

Niyibizi J, Zanré N, Mayrand MH, Trottier H.
The association between adverse pregnancy outcomes and maternal human papillomavirus infection: a systematic review protocol
Syst Rev. 2017 Mar 11;6(1):53.

Noventa M, Andrisani A, Gizzo S,Nardelli GB, Ambrosini G.
Is it time to shift the attention on early stages embryo development to avoid inconclusive evidence on HPV-related infertility: debate and proposal
Published online 2014 May 31. doi: 10.1186/1477-7827-12-48

Serrano B, Alemany L.

Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease
Infect Agent Cancer. 2012; 7 : 1-13

Serrano B, Brotons M, Bosch FX, Bruni L.
Epidemiology and burden of HPV-related disease
Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017; S1521-6934(17)30124-4

Siristatidis C, Vaidakis D, Sertedaki E, Martins W.
The effect of HPV infection on IVF outcomes: a systematic review and meta-analysis
Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Jun 13; [Epub ahead of print]

Trottier H, Mayrand MH, Coutlée F, Monnier P, Laporte L, Niyibizi J, Carceller AM, Fraser WD, Brassard P, Lacroix J, Francoeur D, Bédard MJ, Girard I, Audibert F.
Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: design, methods and preliminary results of the HERITAGE study
Papillomavirus Res. 2016 Dec;2:145-152

Veldhuijzen NJ, Snijders PJ, Reiss P, Meijer CJ, van de Wijgert JH.
Factors affecting transmission of mucosal human papillomavirus
Lancet Infect Dis. 2015; 15: 1130

Vichnin M, Bonanni P, Klein NP.
An overview of quadrivalent human papillomavirus vaccine safety: 2006 to 2015
Pediatr Infect Dis. J 2015; 34: 983-99

Weaver BA.
Epidemiology and natural history of genital human papillomavirus infection
J Am Osteopath Assoc. 2006;106 (3 Suppl 1)

World Health Organization
Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations
Vaccine 2017 Oct 13; 35(43): 5753-5755