15° Congresso Regionale FIMP TOSCANA

Papilloma nel maschio

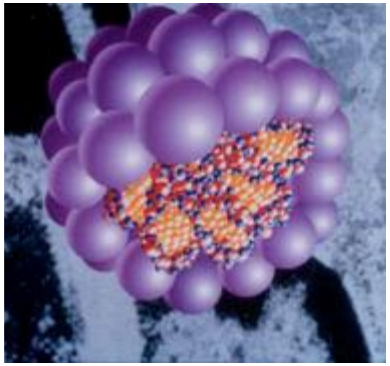
Clementina Canessa Chiara Azzari

Dipartimento di Pediatria
Università di Firenze
Ospedale Pediatrico Universitario A.Meyer
Jeffrey Modell – Centro Diagnosi e Ricerca per Immunodeficienze
FIRENZE

finPreviene

25-26 ottobre 2014 • LIDO DI CAMAIORE (LU) • UNA Hotel Versilia

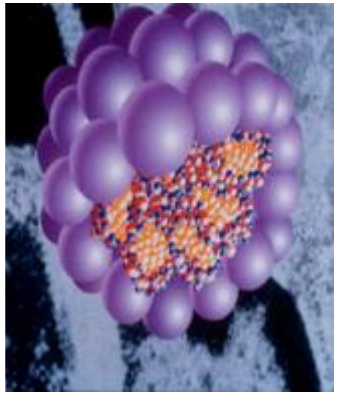
Infezione da Human Papilloma virus



- Esistono oltre 100 TIPI di HPV
- Circa 40 tipi sono trasmessi per via sessuale, causando infezione mucosale della regione anogenitale
- I tipi 16 e 18 sono causa di più del 70% dei cancri cervicali in Europa
- I tipi 6 e 11 causano il 90% dei condilomi

Navarro-Illana et al. BMC Medical Ethics 2014, 15:29

Infezione da Human Papilloma virus



- Il 70-80% delle donne, durante la vita, viene infettata da HPV
- L'infezione da HPV causa circa MEZZO MILIONE di casi di cancro della cervice ogni anno
- La maggioranza dei casi si verifica in paesi in via di sviluppo, ma 35.000 donne muoiono ogni anno in USA ed Europa

Navarro-Illana et al. BMC Medical Ethics 2014, 15:29

Cosa sapevamo e cosa sappiamo: 1995 vs. 2014

1995: HPV 16 e 18 causano il cancro della cervice

2014 >10 tipi di HPV causano il cancro della cervice

HPV 16 causa diversi tipi di cancro:

- vulvare
- vaginale
- anale
- del pene
- orofaringeo

HPV possibile causa di cancro di laringe e cute

Che frequenza hanno l'infezione e la malattia da HPV nei maschi?

BMC Public Health

BioMed Central
The Open Access Publisher

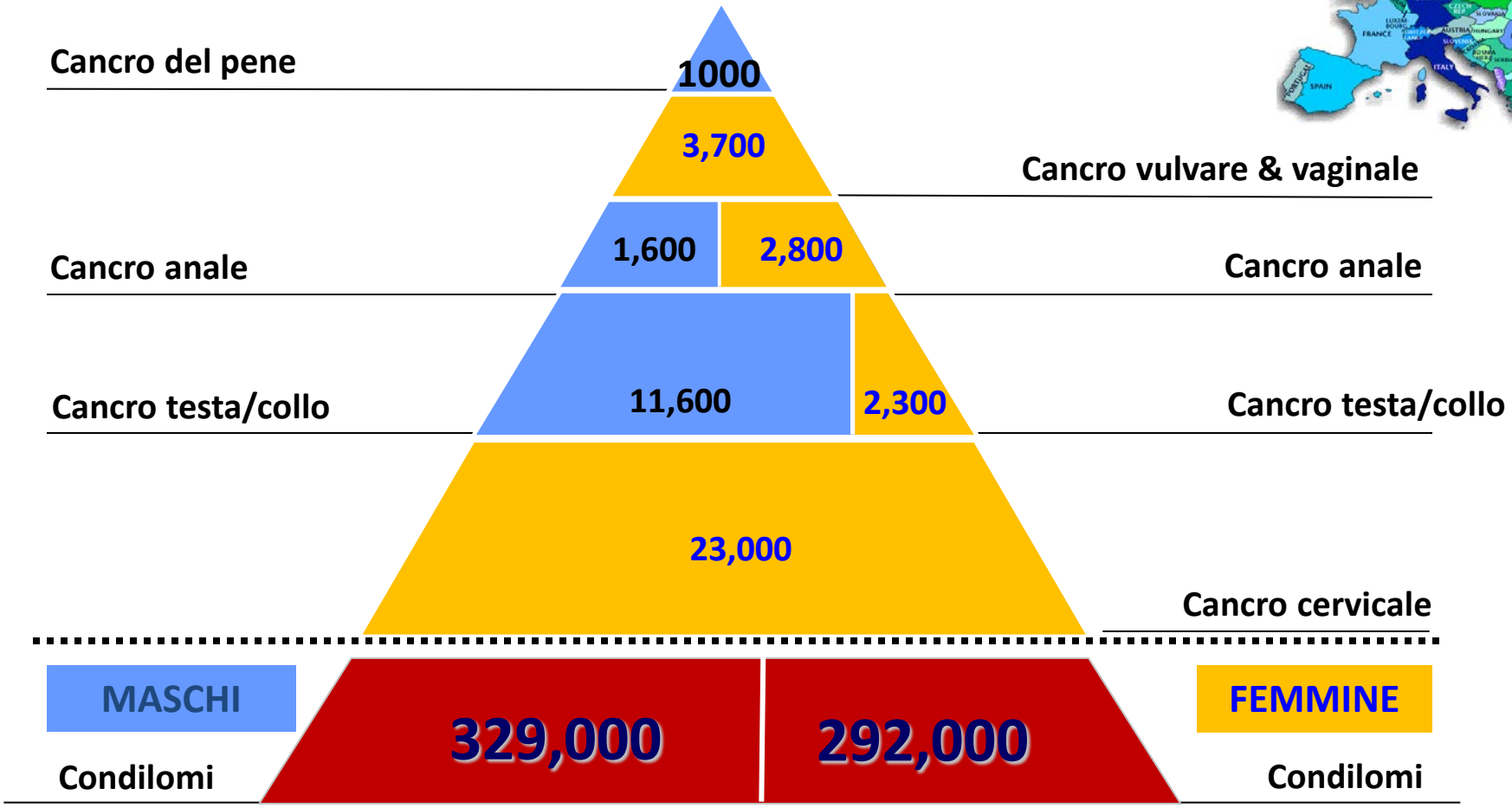
Rome consensus conference - statement; Human Papilloma Virus diseases in males

BMC Public Health 2013, **13**:117 doi:10.1186/1471-2458-13-117

La prevalenza di HPV nell'uomo è 72,9%

La probabilità di trasmissione per via sessuale è 40%

HPV è causa di diversi tipi di cancro sia nell'uomo che nella donna (dati europei)



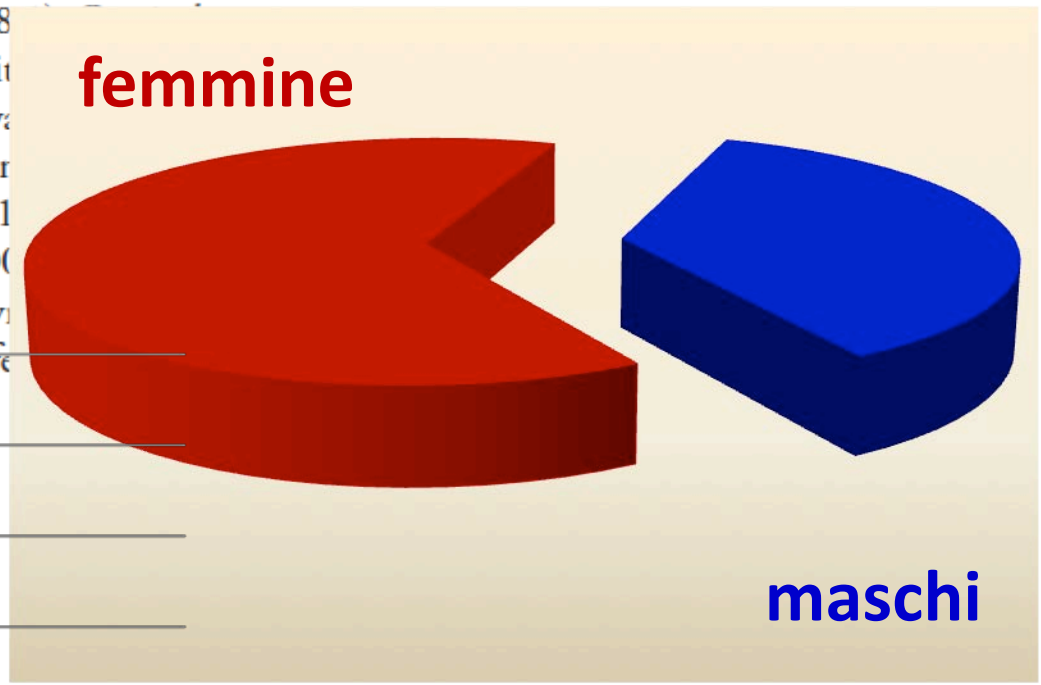
Nuovi cancri e condilomi legati ai sierotipi 6,11, 16,18 in Europa (per anno)

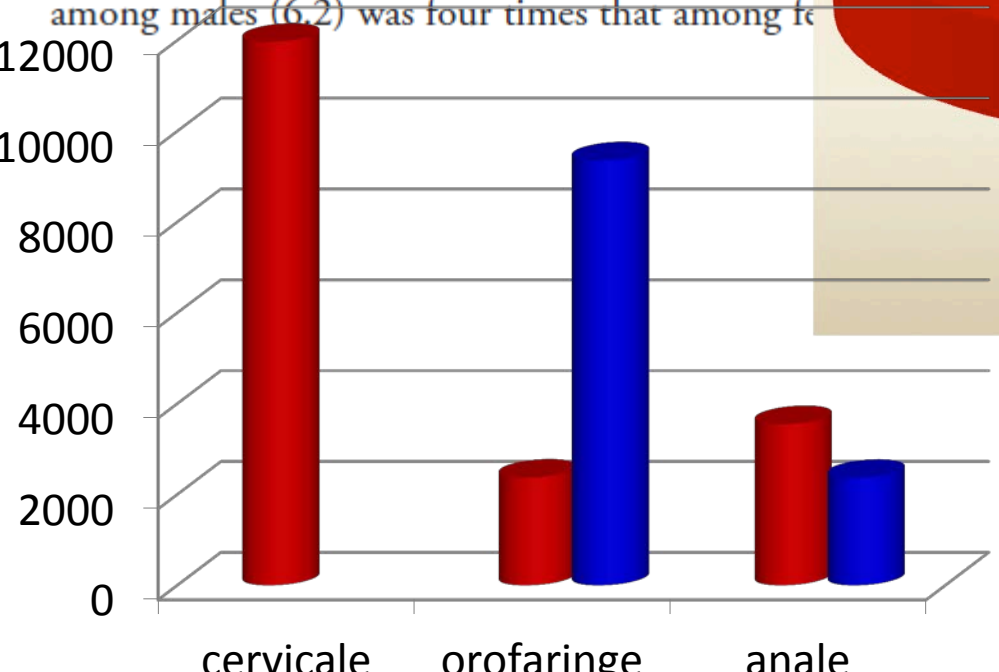
Stime da registro IARC e popolazione europea

Centers for Disease Control and Prevention
MMWR
Morbidity and Mortality Weekly Report
Weekly / Vol. 61 / No. 15
April 20, 2012

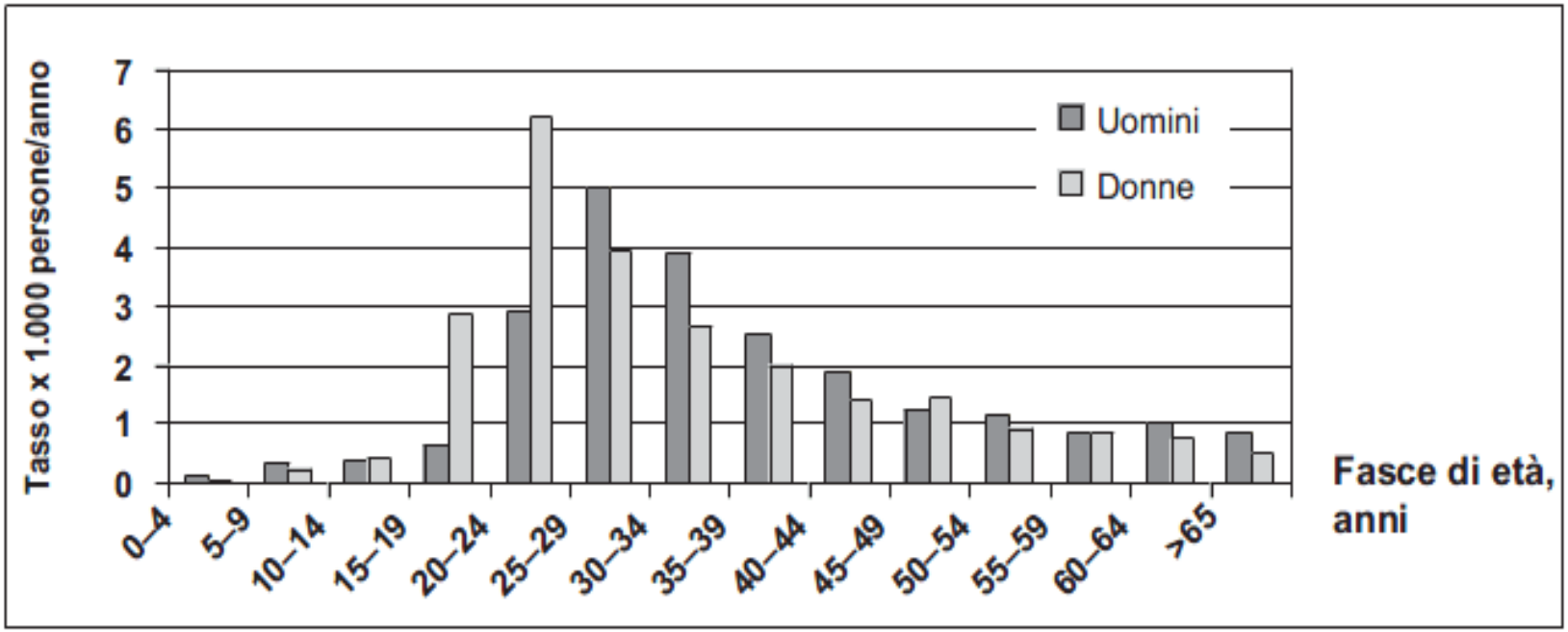
Human Papillomavirus–Associated Cancers — United States, 2004–2008

Overall, an average of 33,369 HPV-associated cancers (10.8 per 100,000 population) were diagnosed annually: 21,290 among females (13.2) and 12,080 among males (8
cancer was the most common of these cancers, wit
of 11,967 cases annually; oropharyngeal cancer wa
most common, with an average of 11,726 cases ann
among females and 9,356 among males) (Tables 1
rate of anal cancer among females (1.8 per 100,000
than among males (1.2). The rate of oropharyn
among males (6.2) was four times that among fe





Distribuzione per età di lesioni genitali esterne da HPV in uomini e donne (USA)



Mariani, It. J. Gynæcol. Obstet. 2010, 22:03

ULTIMI DATI USA - SUL BURDEN OF DISEASE MMWR 2012

- Intorno a 33,369 cancri annuali USA HPV correlati
- **21,290** nelle femmine,
- **12,080** nei maschi:
  - Primo posto - Cancro cervicale un totale di **11, 967 casi**.
  - Secondo posto – cancro testa-collo 11,726 (2,370 femmine - 9,356 maschi)

- Cancro anale più casi nelle femmine
- Il maschio viene affetto 4 volte in più del cancro di testa e collo rispetto alle femmine
- 1/3 dei cancri totali HPV correlati sono nei maschi !

MMWR Aprile 2012

Morbidity and Mortality Weekly Report

Human Papillomavirus–Associated Cancers — United States, 2004–2008

Oncogenic human papillomavirus (HPV) has a causal role in nearly all cervical cancers and in many vulvar, vaginal, penile, anal, and oropharyngeal cancers (*1*). Most HPV infections clear within 1–2 years, but those that persist can progress to precancer or cancer. In the United States, public health prevention of cervical cancer includes both secondary prevention through cervical cancer screening and primary prevention through HPV vaccination. Transmission of HPV also can be reduced through condom use and limiting the number of sexual partners. Two vaccines (bivalent and quadrivalent) are available to protect against HPV types 16 and 18, which are responsible for 70% of cervical cancers. HPV 16 also is the most common HPV type found in the other five cancers often associated with HPV (*2*). To assess the incidence of HPV-associated cancers (i.e., cancers at specific anatomic sites and with specific cell types in which HPV DNA frequently is found), CDC analyzed 2004–2008 data from the National Program of Cancer Registries (NPCR) and the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. During 2004–2008, an average of 33,369 HPV-associated cancers were diagnosed annually (rate: 10.8 per 100,000 population), including 12,080 among males (8.1 per 100,000) and 21,290 among females (13.2). Multiplying the counts for HPV-associated cancers by percentages attributable to HPV (*3*), CDC estimated that approximately 26,000 new cancers attributable to HPV occurred each year, including 18,000 among females and 8,000 among males. Population-based cancer registries are important surveillance tools to measure the impact on cancer rates of public health interventions such as vaccination and screening.

CDC analyzed NPCR and SEER data on cancers diagnosed during 2004–2008 in 50 states and the District of Columbia (data covering 100% of the U.S. population are now available through expansion of NPCR) (*4*). Case definitions based on expert consensus were used to examine the burden of invasive cancers at anatomic sites (cervix, vulva, vagina, penis, anus, and oropharynx [*5*]) and for cell types (carcinoma of the cervix and squamous cells for the other sites) in which HPV DNA is frequently found. Inclusion of oropharyngeal cancers as HPV-associated was further limited to specific sites where HPV is most likely to be found: base of tongue, tonsils, and "other oropharynx" (*5*).

Cancer data were analyzed by sex, age, race, Hispanic ethnicity, and state of residence. Race categories included white, black, Asian/Pacific Islander, and American Indian/Alaska Native; "all races" included other and unknown categories. American Indian/Alaska Native data were enhanced by linkage with Indian Health Service administrative records (*6*). Hispanic ethnicity included persons of any race who were identified as being Hispanic in the medical record or by use of an algorithm* (*6*). Age-adjusted incidence rates were calculated per 100,000 persons in SEER*Stat† and were standardized to the 2000 U.S. Standard Population. Significant differences in rates were limited to comparisons at $p<0.05$. Because HPV-associated cancers defined by cell type and specific anatomic site might include cancers not caused by HPV, and because cancer registries typically do not capture information on HPV infection status, for this analysis, the average annual number of HPV-associated cancers was multiplied by the percentage of each cancer type found attributable to HPV based on genotyping studies (*3*).

Overall, an average of 33,369 HPV-associated cancers (10.8 per 100,000 population) were diagnosed annually: 21,290 among females (13.2) and 12,080 among males (8.1). Cervical cancer was the most common of these cancers, with an average of 11,967 cases annually; oropharyngeal cancer was the second most common, with an average of 11,726 cases annually (2,370 among females and 9,356 among males) (Tables 1 and 2). The rate of anal cancer among females (1.8 per 100,000) was higher than among males (1.2). The rate of oropharyngeal cancer among males (6.2) was four times that among females (1.4). Rates of cervical and penile cancer were higher among blacks (9.9) and Hispanics (11.3), when compared with whites (7.4) and non-Hispanics (7.4); however, the rate of vulvar cancer was lower among blacks (1.4) and Hispanics (1.2) than among whites (1.9) and non-Hispanics (1.9). Anal cancer in females was highest among whites (2.0), whereas rates in males were highest among blacks (1.6). For both sexes, rates of oropharyngeal cancer were higher among whites (males: 6.4, females: 1.4) and blacks (males: 6.3, females: 1.4) than other races (Table 1).

Rates varied by state, with rates of HPV-associated cancers combined ranging from 8.5 per 100,000 (Utah) to 16.3 (West Virginia) among females, and from 4.9 (Utah) to 11.6 (District of Columbia) among males. Although rates varied by anatomic site, some states had lower or higher rates across cancer sites. Maryland, Colorado, and Utah had cancer rates in the lowest tertile for most or all HPV-associated cancers,

*The North American Association of Central Cancer Registries' Method to Enhance Hispanic/Latino Identification algorithm uses information on ethnicity from the medical record, information reported to the cancer registry, and information on surname (including maiden name, when available) to categorize patients as either Hispanic or non-Hispanic.

†Available at http://seer.cancer.gov/seerstat.

HPV: associazione con patologie e possibile prevenzione con vaccino

Cancro della cervice	100 %
Cancro della vagina	94 – 91 %
Cancro anale	88 – 94 %
Cancro vulvare	40 %
Cancro del pene	40 %
Cancro della faringe	25 %
Cancro orofaringeo	10 %

Munoz N. et al. 2006

Quali sono i sierotipi che colpiscono i maschi?

Quali sierotipi sono in causa nelle infezioni da HPV del maschio?

- Condilomi
- Papillomatosi delle vie respiratorie

>90%
HPV 6 e 11

- Cancro anale
- Cancro del pene
- Cancro orofaringeo

~30-90%
HPV 16 e 18

Giuliano AR et al., Vaccine. 2008;26 Suppl 10:K17-28

Quali sono i risultati delle campagne di vaccinazione?

Il ruolo degli anticorpi

- Non è stato identificato un livello minimo anticorpale associabile alla protezione per i vaccini anti-HPV
- Un titolo anticorpale misurabile non è necessariamente predittivo di efficacia

Per il momento, e fino a che non sarà chiaro il meccanismo immunologico dei vaccini,

la loro efficacia deve essere valutata clinicamente, non sulla base dei titoli anticorpali

- la vittoria contro le lesioni precancerose è pertanto, oggi, il marcatore più efficace dell'efficacia contro il cancro

A che lunghezza di follow-up siamo?

A 9,5 anni è mantenuta l'efficacia

Quando vedremo i benefici delle campagne vaccinali?

Il vaccino HPV è preventivo, non terapeutico

I risultati misurabili saranno già entro 10 anni
(per le lesioni precancerose)
ancora più precocemente per condilomi

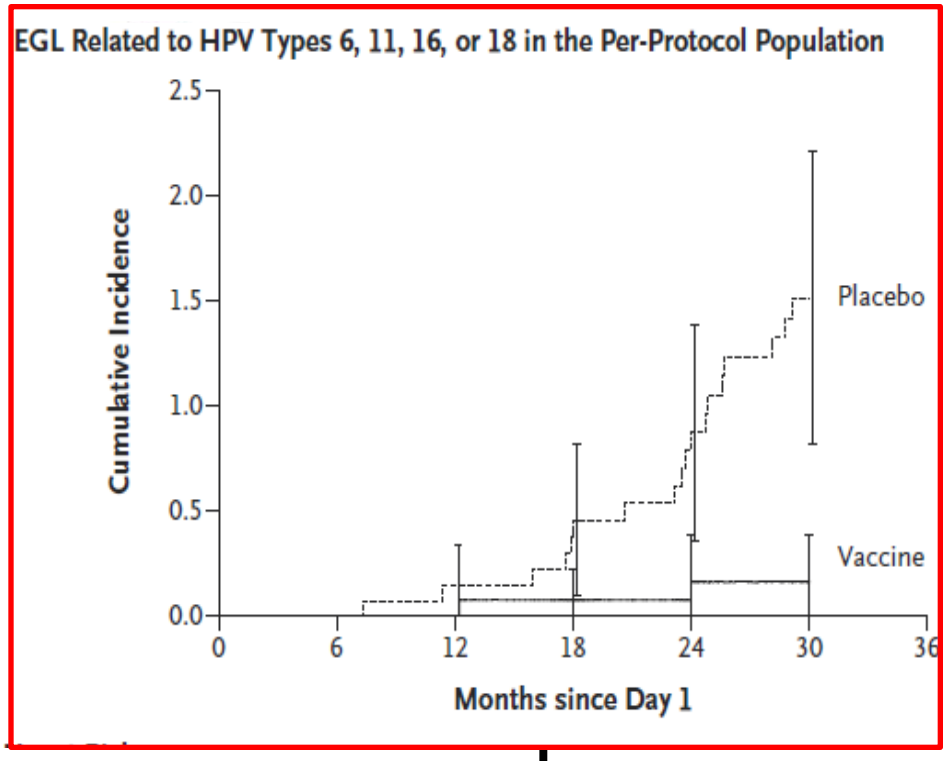
Il grande risultato atteso sarà nel
crollo dei tumori correlati
(tra il 2030 e il 2040)

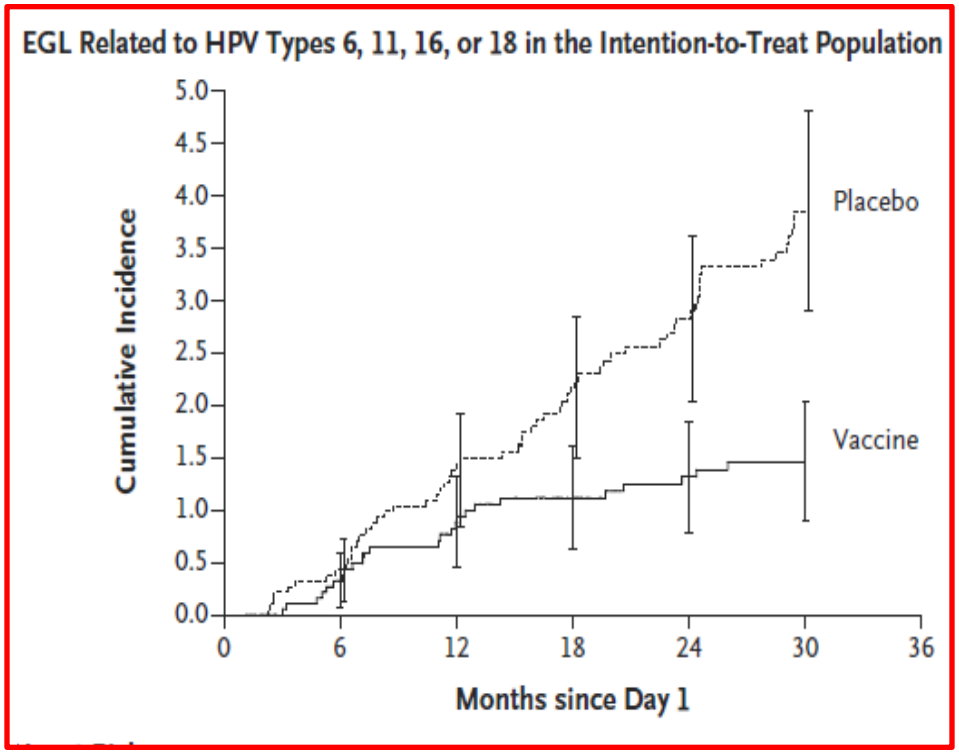
Hellner K et al., J Clin Oncol. 2011;29(13):1785-94

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
ESTABLISHED IN 1812 FEBRUARY 3, 2011 VOL. 364 NO. 5

Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males

Anna R. Giuliano, Ph.D., Joel M. Palefsky, M.D., Stephen Goldstone, M.D., Edson D. Moreira, Jr., M.D.,





CONCLUSIONS

Quadrivalent HPV vaccine prevents infection with HPV-6, 11, 16, and 18 and the development of related external genital lesions in males 16 to 26 years of age.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
ESTABLISHED IN 1812 FEBRUARY 3, 2011 VOL. 364 NO. 5

Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males

Anna R. Giuliano, Ph.D., Joel M. Palefsky, M.D., Stephen Goldstone, M.D., Edson D. Moreira, Jr., M.D.,

Vaccino quadrivalente →
efficacia clinica del 90.4 % sulle lesioni genitali esterne nei maschi 16-26 anni

Lesioni genitali esterne: condilomi genitali, lesioni neoplastiche peniene, perianali e perineali.

Efficacia contro cancro del pene 100% (non raggiunta significatività per rarità della malattia)

Condilomi genitali in giovani Australiani 5 anni dopo l'inizio del programma nazionale di vaccinazione anti HPV.
Ali et al. Aprile 2013

Aggiornamento/Follow-up dello studio osservazionale di Donovan B et al e Read et al. a 5 anni in Australia.

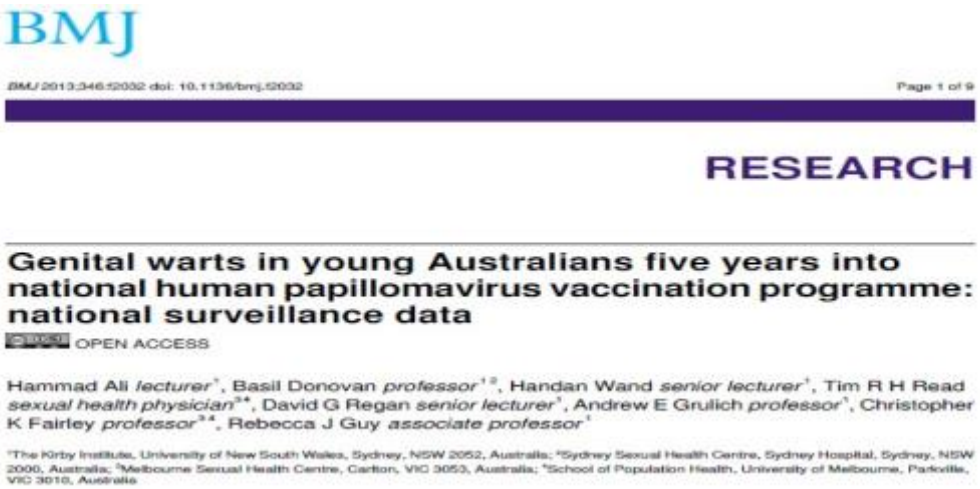
In donne < 21 anni di età:

•una riduzione di circa il 93% dei casi di condilomi indipendentemente dello stato vaccinale.

•Riduzione del 100% delle diagnosi in donne che dichiaravano di essere vaccinate – copertura 71%

In donne fra 21-30 anni:

•Riduzione del 71% delle diagnosi



BMJ

BMJ 2013;346:f2032 doi: 10.1136/bmj.f2032 Page 1 of 9

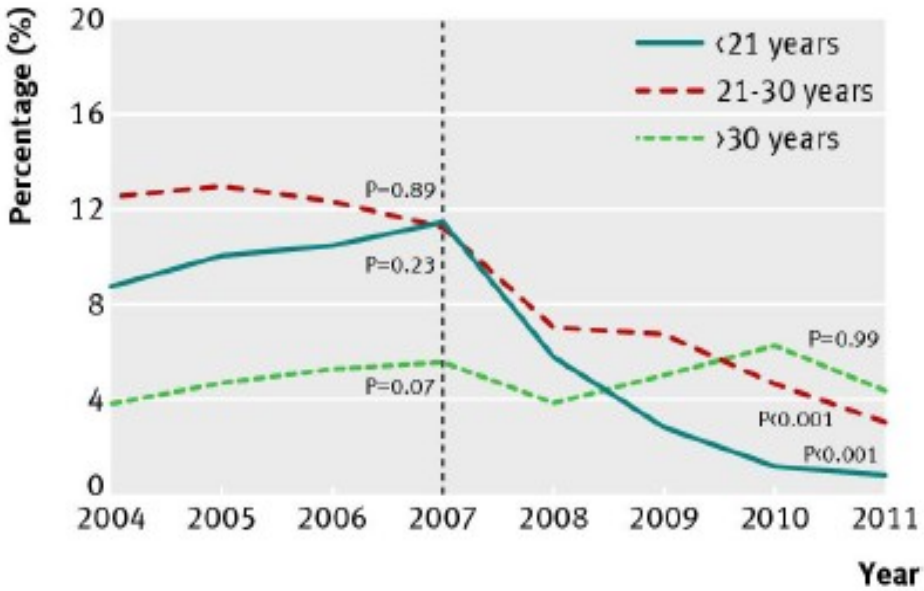
RESEARCH

Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data

OPEN ACCESS

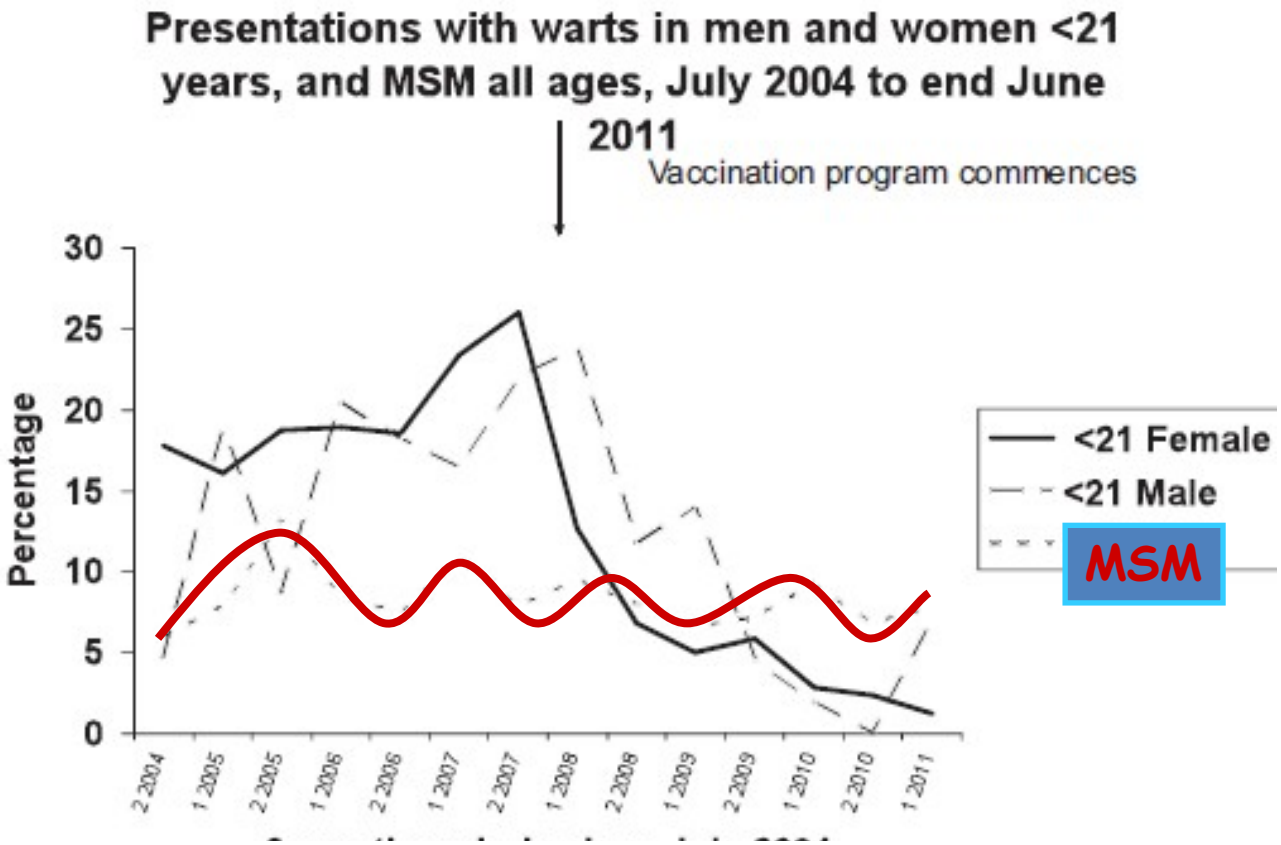
Hammad Ali *lecturer*[1], Basil Donovan *professor*[1 2], Handan Wand *senior lecturer*[1], Tim R H Read *sexual health physician*[3 4], David G Regan *senior lecturer*[1], Andrew E Grulich *professor*[1], Christopher K Fairley *professor*[3 4], Rebecca J Guy *associate professor*[1]

[1]The Kirby Institute, University of New South Wales, Sydney, NSW 2052, Australia; [2]Sydney Sexual Health Centre, Sydney Hospital, Sydney, NSW 2000, Australia; [3]Melbourne Sexual Health Centre, Carlton, VIC 3053, Australia; [4]School of Population Health, University of Melbourne, Parkville, VIC 3010, Australia



Scomparsa dei condilomi in donne <21 anni, 4 anni dopo l'inizio della campagna vaccinale anti – HPV

Tim R, Chen M, et al. Sex transm infect, Ottobre 2011



Riduzione del numero di diagnosi di condilomi genitali di circa il 99% dal inizio del programma vaccinale (donne <21 anni).

70% di copertura: buona immunità di gregge in maschi eterosex

L' incidenza nei maschi omosessuali è invariata

Efficacia contro i condilomi

- Riduzione dell'incidenza dei condilomi del 41% dal 2001 al 2011 nelle donne di 18-30 anni (una percentuale delle quali era stata vaccinata)
- Incremento del 64% dei casi negli stessi anni nelle donne di età compresa tra 31 e 39 anni (non incluse nei programmi di vaccinazione)

Liu B, Donovan B et al. Sex Transm Infect. 2014

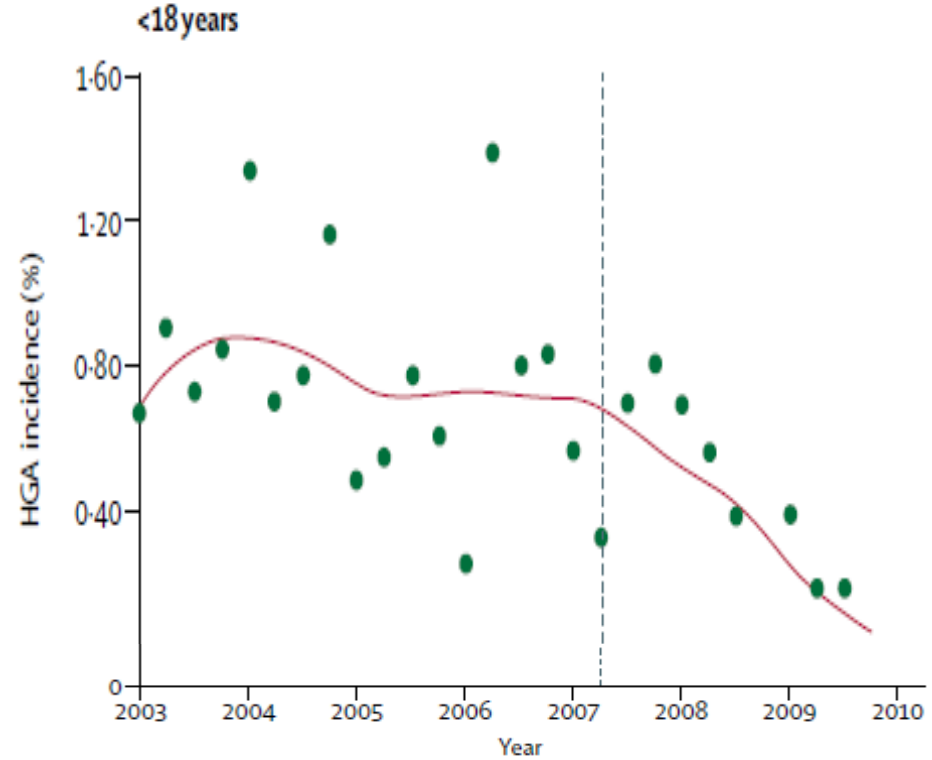
- Quasi scomparsa dell'incidenza nelle popolazioni più giovani (<21 anni di età) e riduzione del 100% nelle popolazioni che erano state vaccinate a 12 anni di età

Hariri S et al. J Adolesc Health 2013; 53: 679-682

Programma Australiano

-Ragazze 12-13 anni nelle scuole
-Programma di catch-up 13-17 anni nelle scuole
-Programma di catch-up 18-26 presso MMG

-Screening raccomandato dai 18 anni con cadenza biennale



Entro i primi 3 anni dalla partenza del programma vaccinale
→
riduzione del 50% delle lesioni precancerose CIN 2/3
nelle adolescenti vaccinate
Brotherton J et al., Lancet Giugno 2011

Cosa si fa nei diversi paesi del mondo?

Centers for Disease Control and Prevention
MMWR
Morbidity and Mortality Weekly Report
Weekly / Vol. 60 / No. 50
December 23, 2011

Recommendations on the Use of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Males — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011

On October 25, 2011, the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommended routine use of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine (HPV4; Gardasil, Merck & Co. Inc.) in males aged 11 or 12 years. ACIP also recommended vaccination with HPV4 for males aged 13 through 21 years who have not been vaccinated previously or who have not completed the 3-dose series; males aged 22 through 26 years may be vaccinated. These recommendations replace the October 2009 ACIP guidance that HPV4 may be given to males aged 9 through 26 years (*1*). For these recommendations,

- da Ottobre 2011 l'ACIP raccomanda l'uso del vaccino HPV quadrivalente nei maschi tra 11 e 12 anni.

- Raccomanda il recupero dei maschi 13-21 non vaccinati
- I maschi tra 22 e 26 possono essere vaccinati

RACCOMANDAZIONI INTERNAZIONALI: VACCINAZIONE DI ROUTINE NEL MASCHIO

USA Advisory Committee in Immunization Practices (ACIP) (MMWR_23/12/2011) Vaccinazione universale (m+f)	Australia Pharmaceuticals Benefits Advisory Committee (PBAC) (19/12/2011) Raccomandazione positiva	Canada National Advisory Committee on Immunization (NACI) (CCDR_Gennaio 2012) Raccomandazione Grado A
-Vaccinazione di routine per i bambini di 11 o 12 anni - + catch-up dai 13 ai 21 anni	-Vaccinazione nelle scuole per i ragazzi di 12-13 anni - + 2 anni di catch-up per i ragazzi di 14-15 anni	- Vaccinazione per i maschi dai 9 ai 26 anni (vaccinazione di routine tra i 9 e i 13 anni)

USA

Austria

Canada

Germania
(Sassonia)

Australia

Hanno iniziato programmi di vaccinazione di massa o di rimborso assicurativo

20 Maggio 2014

La regione PUGLIA vara il prossimo calendario vaccinale,

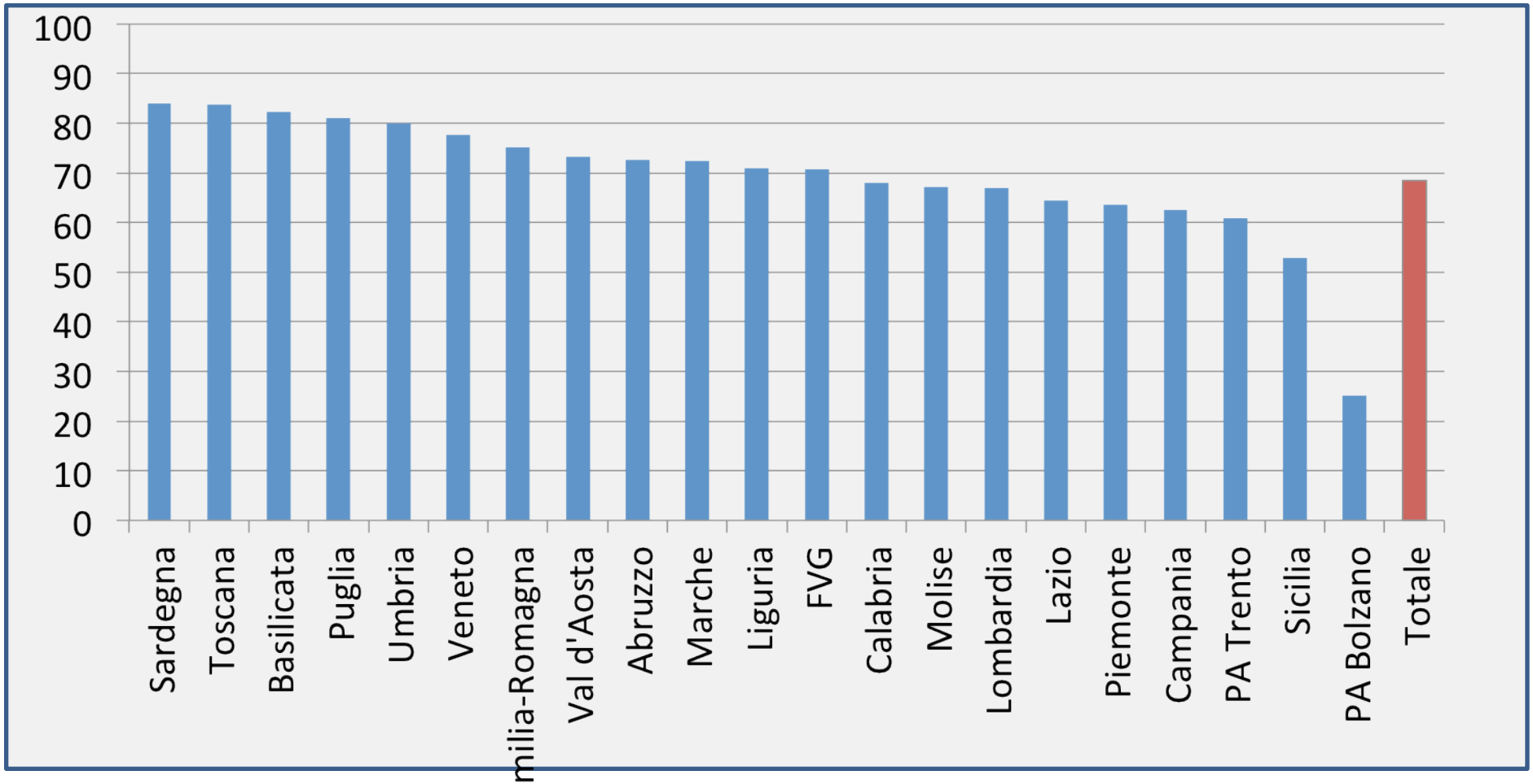
ed è la prima regione d'Italia ad offrire

la vaccinazione anti HPV in modo universale (maschi e femmine) al dodicesimo anno di vita.

Qual è la situazione in Italia?

1. Le coperture

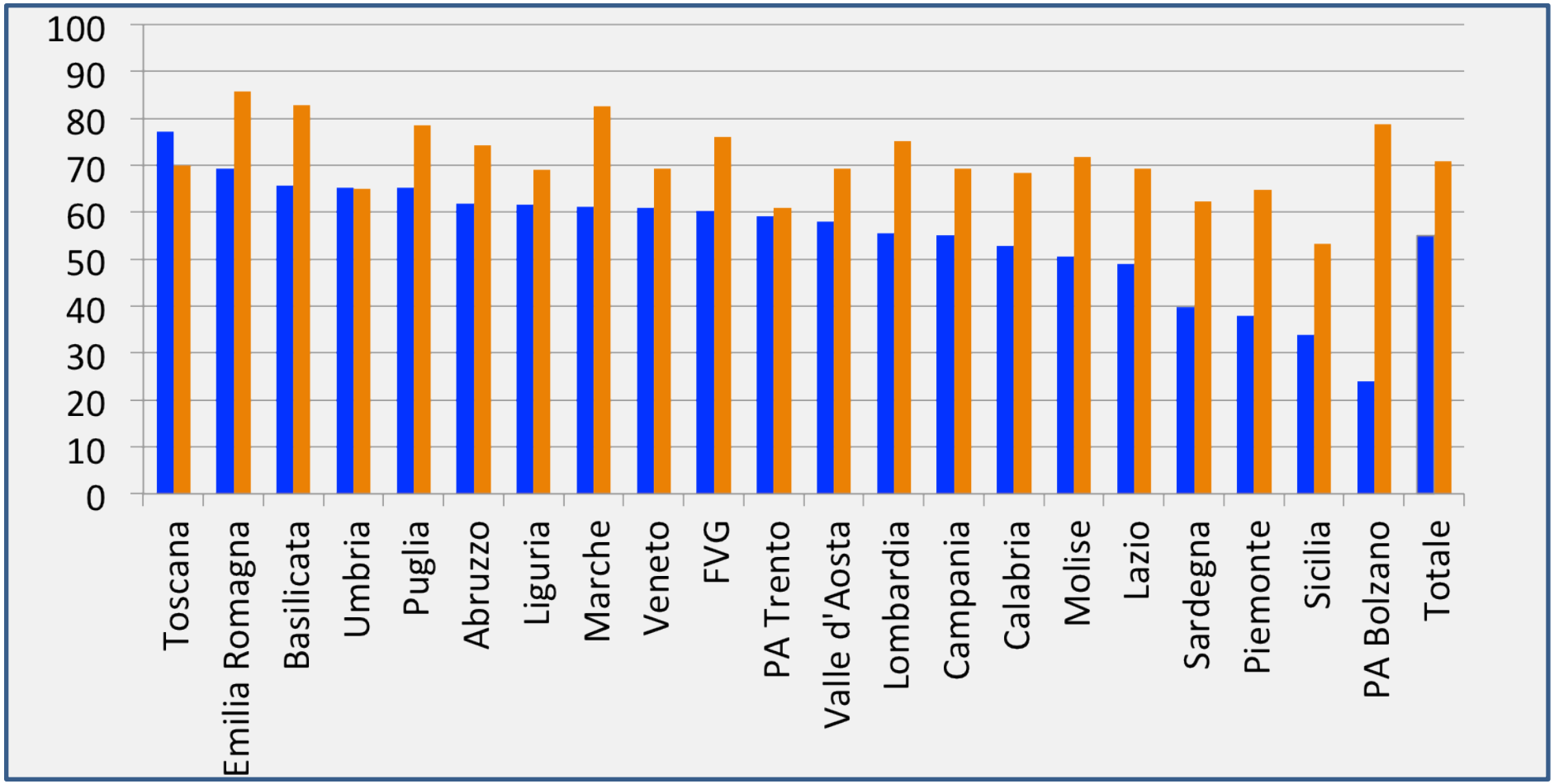
Copertura con 3 dosi per la vaccinazione anti-HPV in Italia
31/12/2012; coorte di nascita 1997



Stato di avanzamento della campagna vaccinale per l'HPV: dati di copertura vaccinale al 31/12/2012 – Rapporto Semestrale

Copertura con 1 (arancio) o 3 (blu) dosi per la vaccinazione anti-HPV in Italia

31/12/2012; coorte di nascita 2000



Stato di avanzamento della campagna vaccinale per l'HPV: dati di copertura vaccinale al 31/12/2012 – Rapporto Semestrale

Qual è la situazione in Italia?

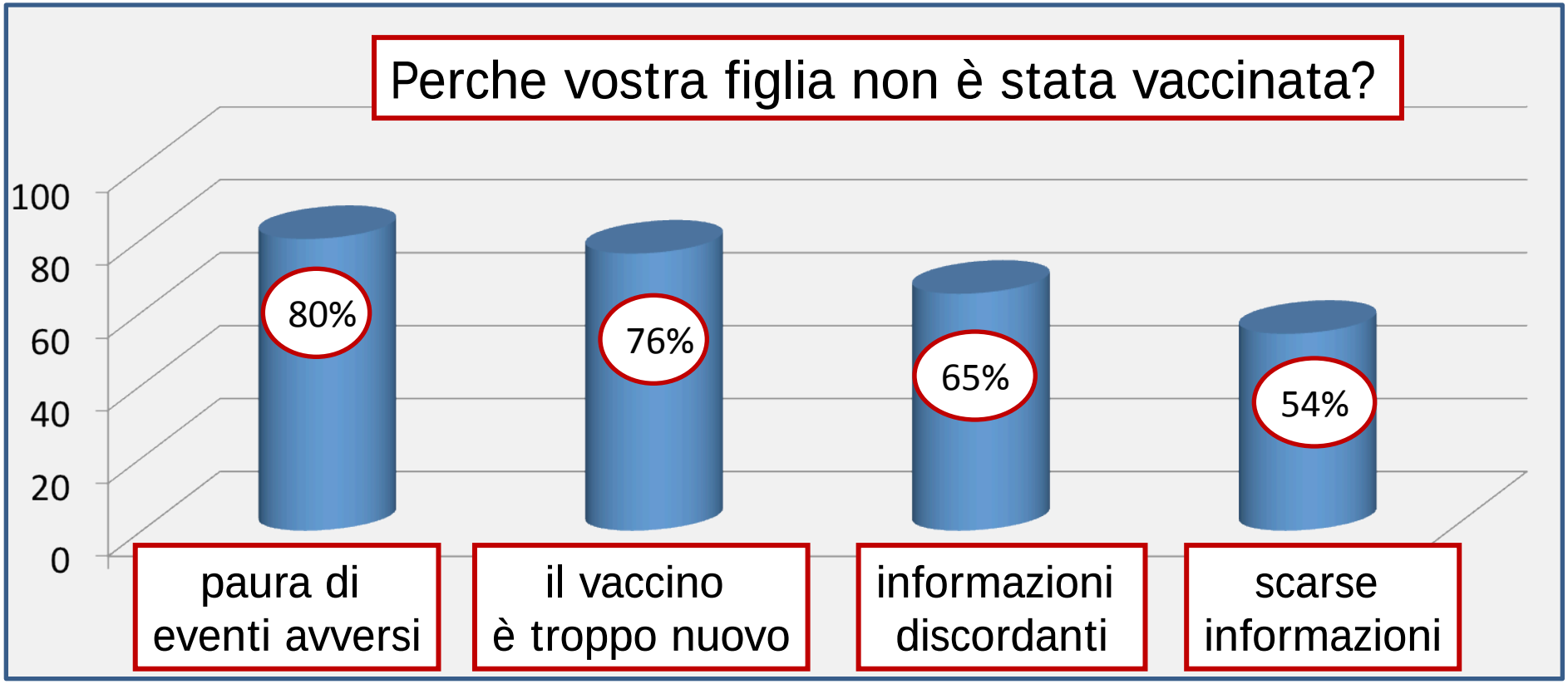
2. L'informazione

Cosa pensano le famiglie della vaccinazione HPV? Come migliorare l'adesione alla vaccinazione?

VALORE

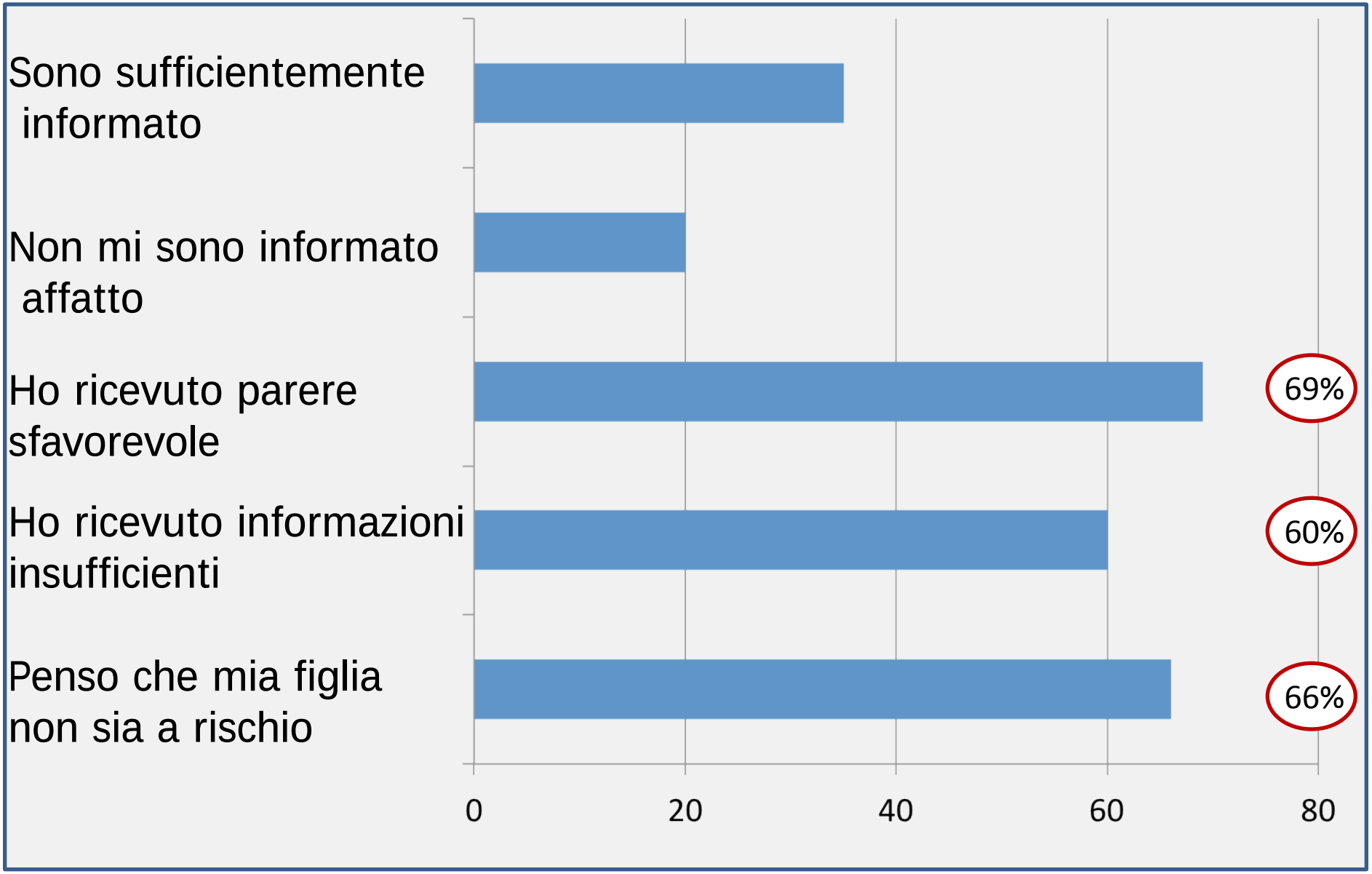
VAlutazione LOcale e REgionale
delle campagne vaccinali contro HPV

Famiglie
Operatori sanitari
ISS
Finanziato CCM
Concluso maggio 2013



Cosa pensano le famiglie dell'informazione sul vaccino HPV?

VAlutazione LOcale e REgionale
delle campagne vaccinali contro HPV



Quali sono le motivazioni che hanno portato alla scelta della vaccinazione universale?

1.La necessità di proteggere di più le donne tramite la protezione del maschio

2.L’equità sociale del trattamento (diritto del maschio ad essere protetto)

3.Valutazioni economiche (le patologie da HPV nel maschio hanno un peso economco elevato)

NATURE | VOL 488 | 30 AUGUST 2012

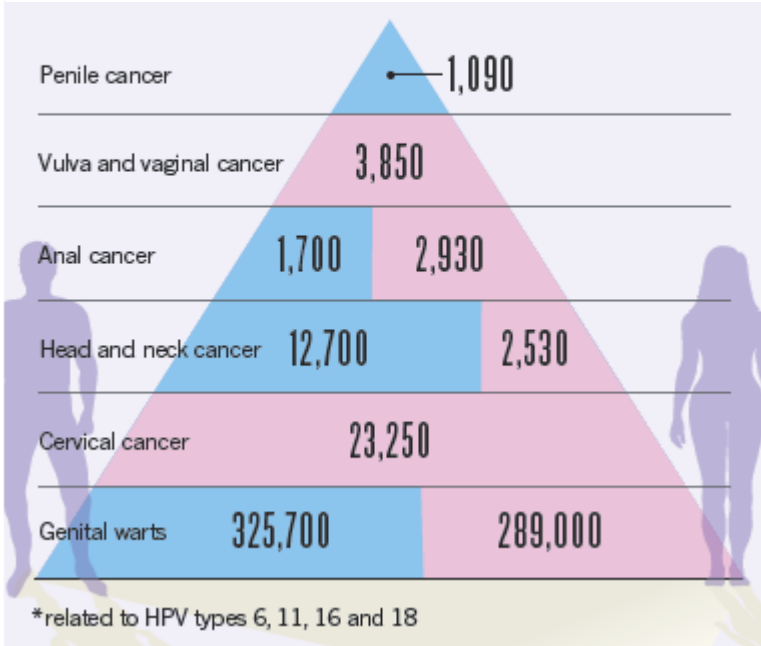
PERSPECTIVE

Vaccinate boys too

HPV-associated cancers in men are on the rise. By not vaccinating boys we are failing to gain maximum health benefit, argues **Margaret Stanley**.

Se l'unico obiettivo che ci poniamo è il cancro della cervice, allora la vaccinazione dei maschi offre solo un piccolo guadagno ulteriore

Ma in questo modo non proteggeremo i maschi dal cancro dell'ano, del pene, della cavità orale né dai condilomi (che sono tanti quanti nelle femmine)



- Il rapporto costo-efficacia dell'inserimento dei maschi dipende dalla copertura vaccinale nelle femmine e dal costo del vaccino

- Se la copertura nelle donne aumenta, l'entità dell'infezione si riduce sia nei maschi che nelle femmine, riducendo i potenziali benefici dela vaccinazione dei maschi

Centers for Disease Control and prevention

Morbidity and Mortality Weekly Report
Recommendations and Reports / Vol. 63 / No. 5

August 29, 2014

√ Lo scenario è più favorevole se la copertura nelle femmine è bassa (20%)

√ Lo scenario è meno favorevole se:

- la copertura nelle femmine è alta (75%)
- si considera come obiettivo solo la protezione dal cancro cervicale
- se i maschi vaccinati hanno partners vaccinate
- Se la vaccinazione dei maschi è paragonata con strategie alternative per aumentare la copertura delle femmine

Centers for Disease Control and prevention

Morbidity and Mortality Weekly Report
Recommendations and Reports / Vol. 63 / No. 5

August 29, 2014

Le novità dell’ultimo anno

Un protocollo a due dosi

Human Vaccines 7:12, 1374-1386; December 2011; © 2011 Landes Bioscience

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

Barbara Romanowski,[1,*] Tino F. Schwarz,[2] Linda M. Ferguson,[3] Klaus Peters,[4] Marc Dionne,[5] Karin Schulze,[6] Brian Ramjattan,[7] Peter Hillemanns,[8] Grégory Catteau,[9] Kurt Dobbelaere,[9] Anne Schuind[10] and Dominique Descamps[9]

At Month 24, non-inferiority was maintained for the 2D M0,6 schedules in girls 9–14 y vs. the 3D schedule in women 15–25 y. All formulations had acceptable reactogenicity and safety profiles. These results indicate that the HPV-16/18 vaccine on a 2D M0,6 schedule is immunogenic and generally well tolerated in girls 9–14 y and that the 2D schedule is likely adequate for younger females.

La non inferiorità del protocollo 2 dosi (0-6 mesi) vs 3 dosi è mantenuta a 24 mesi.
Il protocollo sperimentato in ragazze 9-14 anni è adeguato.

ORIGINAL CONTRIBUTION

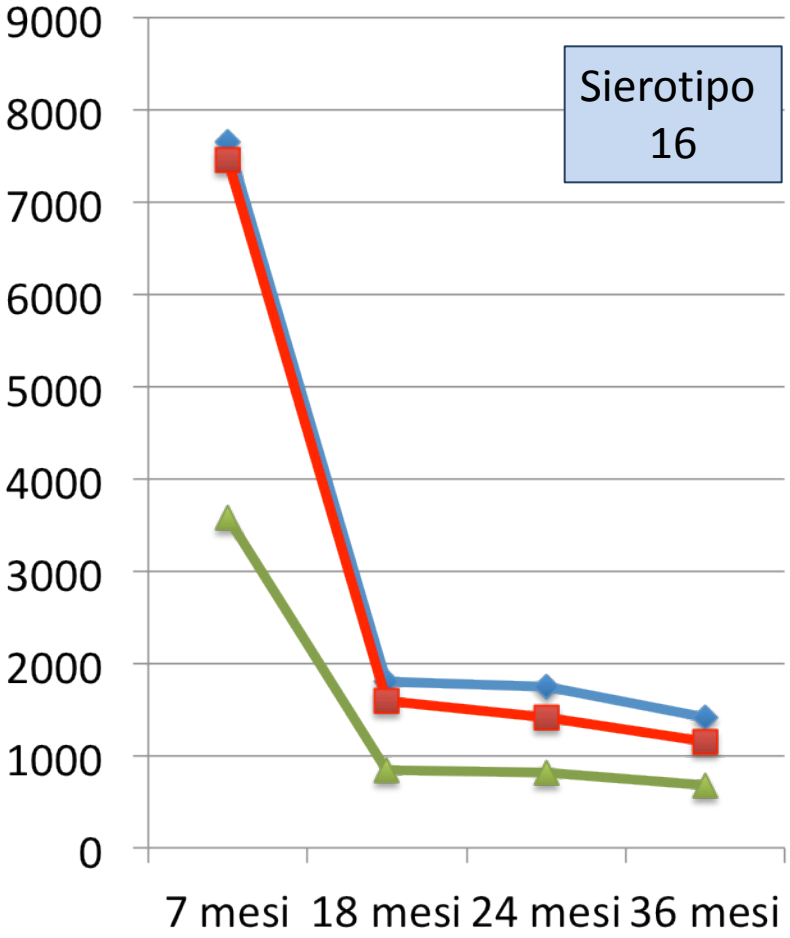
Immunogenicity of 2 Doses of HPV Vaccine in Younger Adolescents vs 3 Doses in Young Women

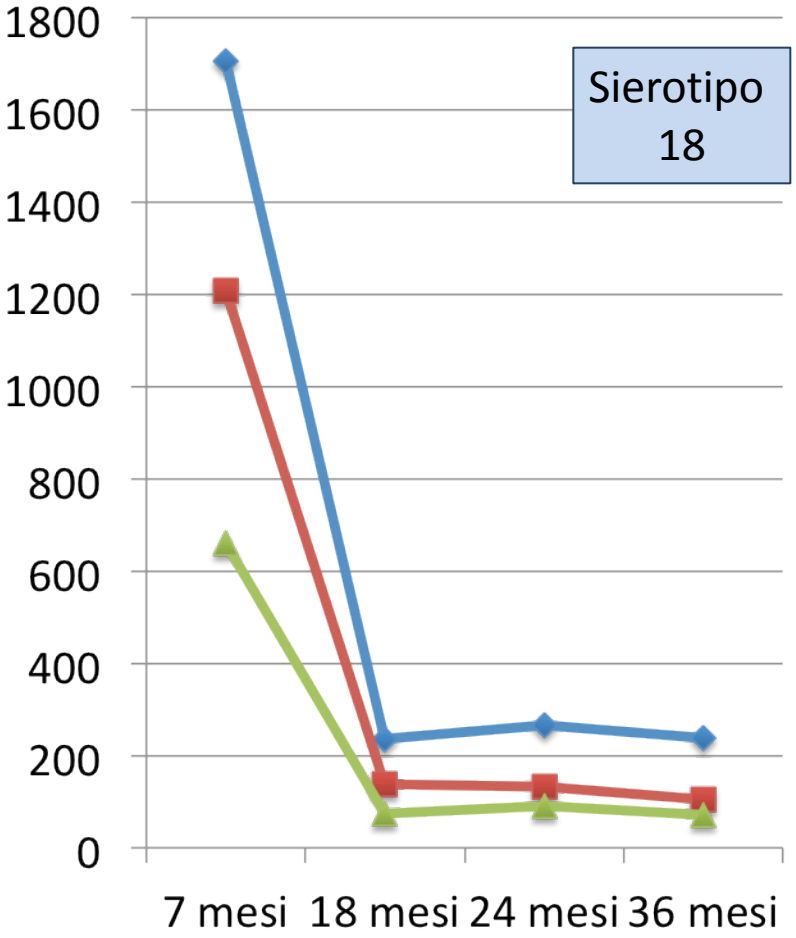
A Randomized Clinical Trial

Conclusions and Relevance Among girls who received 2 doses of HPV vaccine 6 months apart, responses to HPV-16 and HPV-18 one month after the last dose were noninferior to those among young women who received 3 doses of the vaccine within 6 months. Because of the loss of noninferiority to some genotypes at 24 to 36 months in girls given 2 doses vs 3 doses, more data on the duration of protection are needed before reduced-dose schedules can be recommended.

- ✓ **Nessuna differenza nei titoli anticorpali tra protocollo 0-6 e protocollo 0-2-6 a un mese dalla vaccinazione**
- ✓ **I titoli sono più bassi per il protocollo 0-6 a distanza di 24 e 36 mesi ma paragonabili con i titoli ottenibili delle donne adulte (protette)**

A





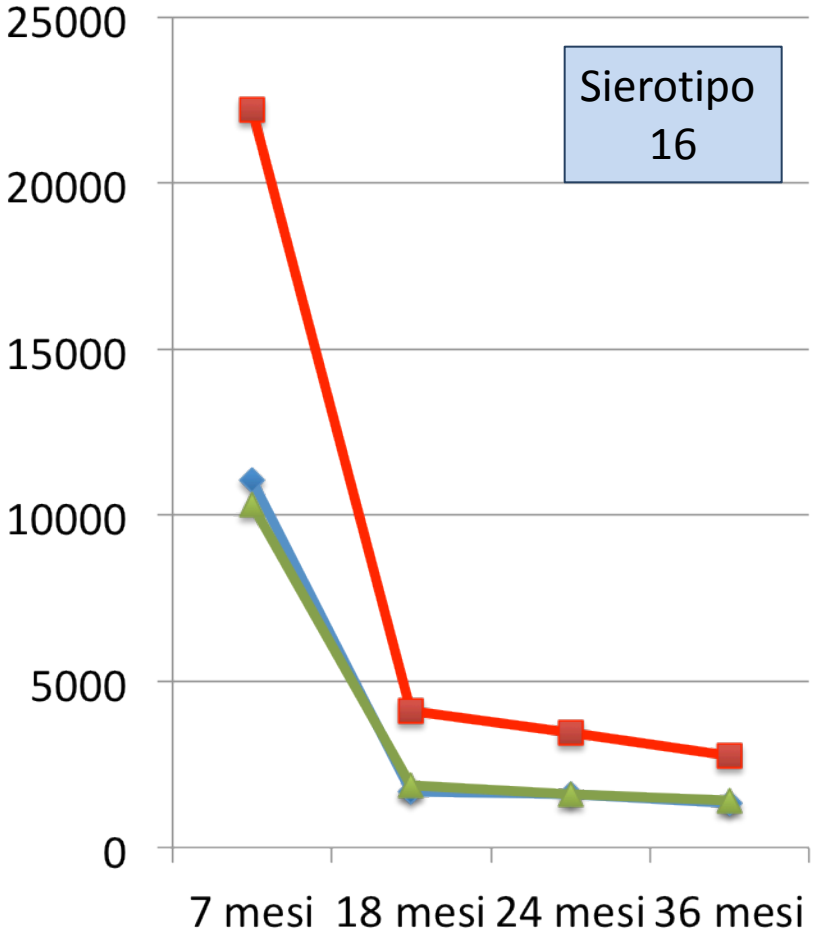
Vaccino quadrivalente - Distanza di tempo dalla vaccinazione anti-HPV

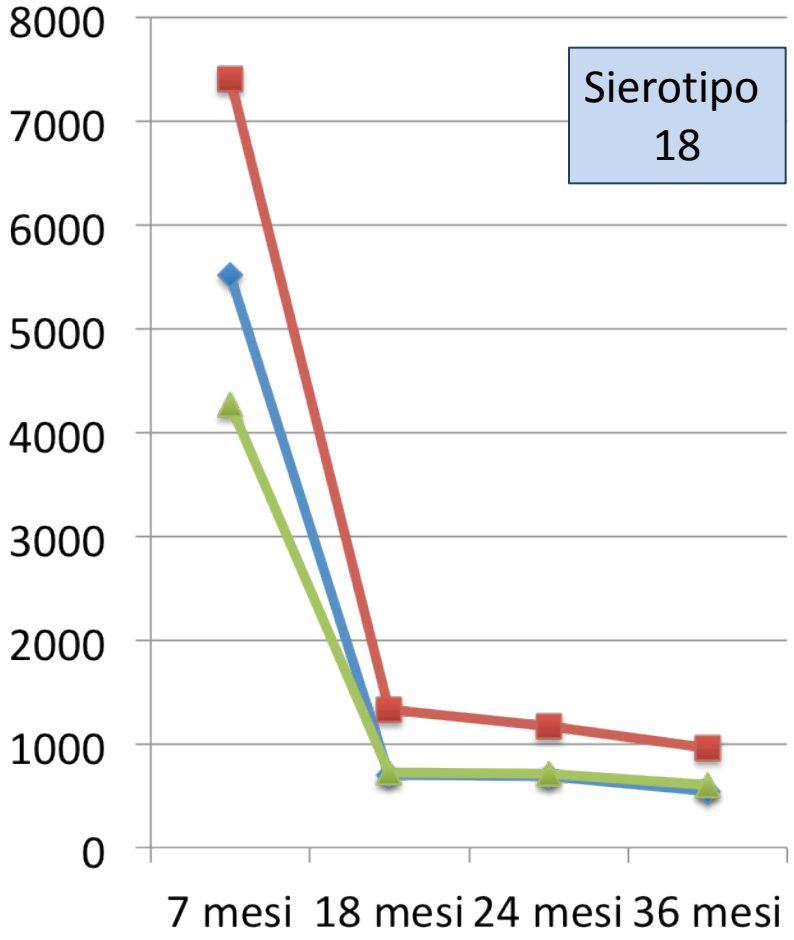
Adolescenti 9-14 anni – 3 dosi

Adolescenti 9-14 anni – 2 dosi

Donne 15-26 anni – 3 dosi

B





Vaccino bivalente - Distanza di tempo dalla vaccinazione anti-HPV

Adolescenti 9-14 anni – 3 dosi

Adolescenti 9-14 anni – 2 dosi

Donne 15-26 anni – 3 dosi

Precedenti schemi a due dose o schedule alternative nel mondo (vaccino quadrivalente)

	Canada (Québec e BC)	Svizzera	Brasile	Colombia
Schedula	Quebec 0,6 mesi BC 0, 6, 60 mesi	0, 4 o 0, 6 mesi	0, 6, 60 mesi	0, 6 mesi
Età vaccinale	Quebec 9-10 anni BC 11-12 anni	11-14 anni	11-13 anni nel 2014 9-11 anni nel 2015	9-18 anni
3ª dose	Quebec – Nessuna BC – 15 anni	Solo se richiesta	Valutata dopo 60 mesi la possibilità di toglierla	Non prevista
Tipo di vaccino ed inizio schedula alternativa	Quadrivalente dal 2008 e 2010	Quadrivalente dal 2012	Quadrivalente dal 2013	Quadrivalente dal 2012

Come comportarci con le ragazze che hanno avuto 2 dosi con distanza inferiore a 6 mesi?

La terza dose di vaccino deve comunque essere fatta

GRAZIE PER L'ATTENZIONE