

## Human papillomavirus and non-muscle invasive urothelial bladder cancer: Potential relationship from a pilot study

TOMMASO CAI<sup>1</sup>, SANDRA MAZZOLI<sup>2</sup>, FRANCESCA MEACCI<sup>2</sup>, GABRIELLA NESI<sup>3</sup>,  
PIERANGELO GEPPETTI<sup>4</sup>, GIANNI MALOSSINI<sup>1</sup> and RICCARDO BARTOLETTI<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Urology, Santa Chiara Hospital, Trento; <sup>2</sup>STD Centre, Santa Maria Annunziata Hospital;  
Departments of <sup>3</sup>Pathology and Human Oncology, <sup>4</sup>Preclinical and Clinical Pharmacology  
and <sup>5</sup>Urology, University of Florence, Florence, Italy

Received April 20, 2010; Accepted July 19, 2010

Table I. Summary of clinical and pathological patient and control data.

| Patient and control characteristics |              | p-value |
|-------------------------------------|--------------|---------|
| No. of patients                     | 78           |         |
| No. of controls                     | 59           |         |
| Median patients age (range)         | 73.9 (52-81) | 0.49    |
| Median controls age (range)         | 70.2 (58-76) |         |
| Smokers (patients)                  | -            | 1       |
| Smokers (controls)                  | -            |         |
| Gender (patients)                   |              |         |
| Male                                | 74 (94.8)    | 0.53    |
| Female                              | 4 (5.2)      |         |
| Gender (controls)                   |              |         |
| Male                                | 59 (100.0)   |         |

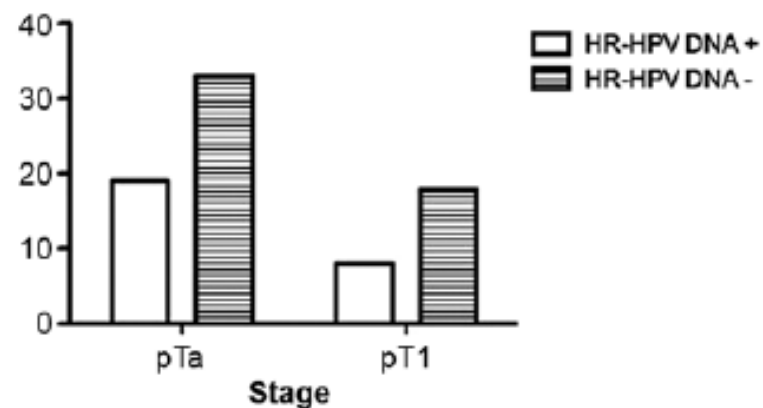
### Patient characteristics, pathological and clinical data

|                                                                |           |
|----------------------------------------------------------------|-----------|
| No. of recurrence/year                                         |           |
| 1                                                              | 27 (34.6) |
| 2                                                              | 33 (42.4) |
| ≥3                                                             | 18 (23.0) |
| No. of lesions                                                 |           |
| 1                                                              | 35 (44.8) |
| 2                                                              | 21 (27.0) |
| ≥3                                                             | 22 (28.2) |
| Diameter of lesion (if multiple, diameter of the largest) (cm) |           |
| <3                                                             | 62 (79.5) |
| ≥3                                                             | 16 (20.5) |
| Stage                                                          |           |
| pTa                                                            | 52 (66.6) |
| pT1                                                            | 26 (33.4) |
| Grade                                                          |           |
| Low grade                                                      | 45 (57.6) |
| High grade                                                     | 33 (42.4) |
| Previous intravesical therapy                                  |           |
| Chemotherapy                                                   | 38 (48.7) |
| BCG <sup>a</sup>                                               | 15 (19.3) |
| No treatment                                                   | 25 (32.0) |
| Control clinical data                                          |           |
| Urological diseases                                            |           |
| TUR-P <sup>b</sup>                                             | 59 (100)  |

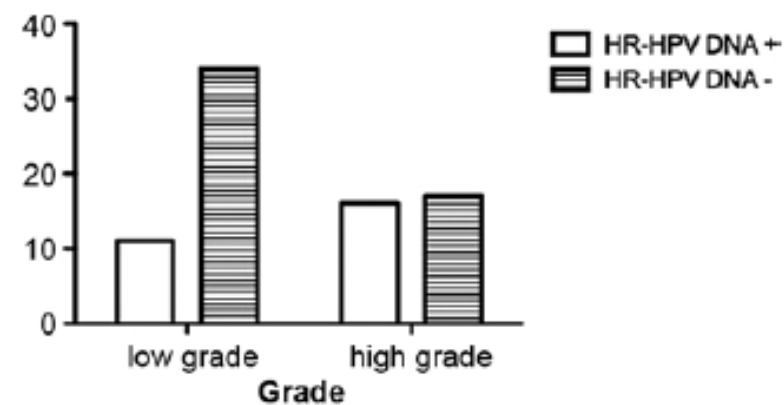
Table II. Distribution of HPV genotypes among patients and controls.

|           | Patients |        | Controls |        |
|-----------|----------|--------|----------|--------|
|           | Urine    | Tissue | Urine    | Tissue |
| HPV types |          |        |          |        |
| 6         | 4        | 5      | 4        | 3      |
| 11        | 4        | 3      | 2        | 1      |
| 16        | 6        | 4      | 2        | 1      |
| 18        | 8        | 6      |          | 1      |
| 26        |          |        | 1        |        |
| 31        | 4        | 3      |          |        |
| 33        | 4        | 2      | 2        | 2      |
| 35        |          |        |          |        |
| 39        | 2        |        |          |        |
| 40        |          | 1      | 1        |        |
| 43        |          | 1      |          |        |
| 44        |          |        | 1        |        |
| 45        | 5        | 5      |          |        |
| 51        | 2        | 2      | 1        |        |
| 52        |          |        |          |        |
| 53        |          |        |          |        |
| 54        | 2        |        |          |        |
| 56        |          |        |          |        |
| 58        | 4        | 3      |          |        |
| 59        |          |        | 3        | 2      |
| 66        | 3        | 4      | 4        | 6      |
| 68        |          |        |          |        |
| 69        |          |        |          |        |
| 70        |          |        |          |        |
| 71        |          |        |          |        |
| 73        | 3        | 2      |          |        |
| 74        |          |        |          |        |
| 82        |          |        |          |        |

A



B





ESISTE LA  
POSSIBILITA'  
DI UNA  
TRASMISSIONE  
VERTICALE DEL  
VIRUS?

# HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTIONS IN CHILDREN: THE POTENTIAL ROLE OF MATERNAL TRANSMISSION

Stina Syrjänen\*

Mirja Puranen

Department of Oral Pathology and Radiology, Institute of Dentistry, Lemminkäisenkatu 2, FIN-20520 Turku, Finland; and MediCity Research Laboratory, Faculty of Medicine, University of Turku, Finland; \*corresponding author, stina.syrjanen@utu.fi

11(2):259-274 (2000)

Crit Rev Oral Biol Med

## Modes of HPV Transmission in Children

### (1) Non-sexual Transmission

#### Directly

- from one person to another
- auto-inoculation

#### Indirectly

- via contaminated objects
- via contaminated surface

### (2) Maternal transmission

#### Directly

- during vaginal delivery from the mother
- at Caesarean section/early rupture of membranes
- from mother when taking care of the baby
- via saliva?
- via breast milk?

#### Indirectly

- during vaginal delivery via contaminated objects or surfaces
- when born by Caesarean section via contaminated objects or surfaces

#### Transmission, in utero

- through semen
- ascending infection from mother's genital tract
- transplacentally

### (3) Sexual abuse



Figure 4. A plantar wart of a six-year-old boy. The wart was HPV 1-DNA-positive, as detected by in situ hybridization.

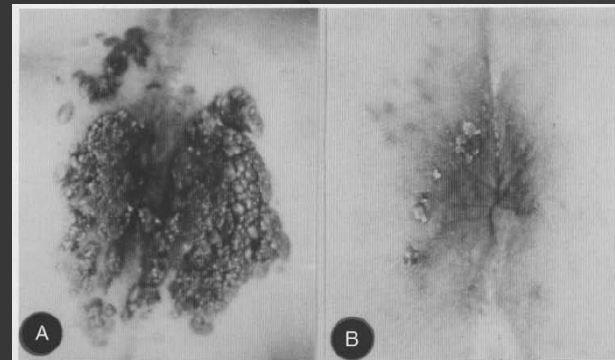


Figure 2. A peri-anal condyloma of a two-year-old child before (A) and after treatment (B) with local alpha-interferon compression (courtesy of Dr. Olli Ruuskanen).

## Reported Anogenital Warts in Children Aged Between Newborn and 12 Years

| Year        | References                      | Mode of Acquisition (N) |    |    |    |    |    |     |
|-------------|---------------------------------|-------------------------|----|----|----|----|----|-----|
|             |                                 | A                       | B  | C  | D  | E  | F  | G   |
| 1967-1989*  | Boyd, 1990                      | 5                       | 10 | 10 | 0  | 6  | 15 | 28  |
| 1968-1980*  | Neinstein <i>et al.</i> , 1984  | 0                       | 0  | 2  | 0  | 0  | 0  | 8   |
| 1986        | Shelton <i>et al.</i> , 1986    | 0                       | 0  | 8  | 0  | 0  | 1  | 21  |
| 1986        | Rock <i>et al.</i> , 1986       | 0                       | 2  | 0  | 0  | 1  | 0  | 2   |
| 1989        | Hanson <i>et al.</i> , 1989     | 0                       | 1  | 6  | 0  | 0  | 0  | 9   |
| 1989        | Weitzner <i>et al.</i> , 1989   | 0                       | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 1   |
| TOTAL (136) |                                 | 5                       | 13 | 26 | 0  | 7  | 16 | 69  |
| 1990        | Padel <i>et al.</i> , 1990      | 0                       | 4  | 1  | 2  | 4  | 1  | 5   |
| 1990        | Obalek <i>et al.</i> , 1990     | 0                       | 1  | 0  | 2  | 8  | 16 | 5   |
| 1990        | Cohen <i>et al.</i> , 1990      | 0                       | 1  | 6  | 0  | 0  | 0  | 66  |
| 1990        | Gibson <i>et al.</i> , 1990     | 0                       | 0  | 10 | 0  | 2  | 2  | 11  |
| 1990        | Kumar <i>et al.</i> , 1990      | 0                       | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 1   |
| 1991        | Sundararaj <i>et al.</i> , 1991 | 0                       | 0  | 0  | 0  | 1  | 0  | 0   |
| 1991        | Nuovo <i>et al.</i> , 1991      | 0                       | 4  | 0  | 0  | 0  | 0  | 5   |
| 1992        | Igawa and Nakano, 1992          | 0                       | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 10  |
| 1992        | Derksen, 1992                   | 0                       | 0  | 5  | 0  | 0  | 0  | 2   |
| 1992        | Matsumura <i>et al.</i> , 1992  | 0                       | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 1   |
| 1993        | Handley <i>et al.</i> , 1993b   | 1                       | 0  | 1  | 1  | 0  | 3  | 7   |
| 1993        | Yun and Joblin, 1993            | 0                       | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 4   |
| 1993        | Tamsen <i>et al.</i> , 1993     | 0                       | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 1   |
| 1993        | Handley <i>et al.</i> , 1993a   | 0                       | 0  | 2  | 3  | 0  | 12 | 25  |
| 1993        | Obalek <i>et al.</i> , 1993     | 0                       | 6  | 0  | 4  | 0  | 5  | 10  |
| 1994        | McLachlin <i>et al.</i> , 1994  | 0                       | 3  | 0  | 0  | 0  | 0  | 54  |
| 1994        | Gutman <i>et al.</i> , 1994     | 0                       | 2  | 7  | 0  | 0  | 0  | 9   |
| 1995        | de Villiers, 1995               | 0                       | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 12  |
| TOTAL (339) |                                 | 1                       | 21 | 32 | 12 | 14 | 41 | 218 |

A = Sexually active; B = Suspected sexual abuse; C = Proven sexual abuse; D = Auto-inoculation; E = Possible non-sexual transmission from other family members; F = Possible vertical transmission from the mother; G = Unknown source. Includes cases where no data from sources other than sexual abuse were recorded. \* = Review.

# Human papillomavirus in the oral cavity of children and mode of delivery: a retrospective study

I N Mammias MD PhD\*, G Sourvinos PhD\*, P Giamarelou MD†, C Michael MD†  
and D A Spandidos PhD FRCPath\*

\*Department of Clinical Virology, School of Medicine, University of Crete, Rethymnon, Crete; †Department of Pathology, 'Aglaia Kyriakou' Children's Hospital, Athens, Greece

Table 1 Demographic characteristics and detection of oral HPV infection in children delivered vaginally (n = 62) and by Caesarean section (n = 128)

| Children's group  | Children delivered vaginally | Children delivered by Caesarean section |
|-------------------|------------------------------|-----------------------------------------|
| Gender            | 62 (100%)                    | 128 (100%)                              |
| Boys              | 28 (45.2%)                   | 60 (46.9%)                              |
| Girls             | 34 (54.8%)                   | 68 (53.1%)                              |
| Age group (years) |                              |                                         |
| Less than five    | 40 (64.5%)                   | 77 (60.2%)                              |
| Five or older     | 22 (35.5%)                   | 51 (39.8%)                              |
| Ethnicity         |                              |                                         |
| Hellenic          | 34 (54.8%)                   | 89 (60.5%)                              |
| Albanian          | 28 (45.2%)                   | 39 (30.5%)                              |
| Residence         |                              |                                         |
| Urban             | 49 (79.0%)                   | 108 (84.4%)                             |
| Rural             | 13 (21.0%)                   | 20 (15.6%)                              |
| Age (years)       |                              |                                         |
| Mean age (SD)     | 6.8 (3.5)                    | 7.0 (4.1)                               |
| Age range         | 2–13                         | 2–14                                    |
| HPV               |                              |                                         |
| HPV-positive      | 6 (9.7%)                     | 10 (7.8%)                               |
| HPV-negative      | 56 (90.3%)                   | 118 (92.2%)                             |

SD = standard deviation; HPV = human papillomavirus

Table 2 HPV detection and maternal history when samples were obtained (A) and five years after sample collection (B) of children delivered vaginally and by Caesarean section

|                                                                           | Oral HPV status       |             |             |             |             |                | n (%)    |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|----------------|----------|
|                                                                           | HPV-positive<br>n (%) | HPV typing  |             |             |             | Other<br>n (%) |          |
|                                                                           |                       | 16<br>n (%) | 18<br>n (%) | 11<br>n (%) | 33<br>n (%) |                |          |
|                                                                           |                       |             |             |             |             |                |          |
| (A) HPV detection and maternal history when samples were obtained         |                       |             |             |             |             |                |          |
| Positive maternal history                                                 | 0 (100%)              | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 0 (0%)         | 0 (0%)   |
| Negative maternal history                                                 | 175 (100%)            | 14 (8.0%)   | 11 (6.2%)   | 0 (0%)      | 1 (0.6%)    | 1 (0.6%)       | 1 (0.6%) |
| (B) HPV detection and maternal history five years after sample collection |                       |             |             |             |             |                |          |
| Positive maternal history                                                 | 2* (100%)             | 1 (50%)     | 1 (50%)     | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 0 (0%)         | 0 (0%)   |
| Negative maternal history                                                 | 173 (100%)            | 13 (7.5%)   | 10 (5.7%)   | 0 (0%)      | 1 (0.6%)    | 1 (0.6%)       | 1 (0.6%) |

HPV = human papillomavirus  
\*High-grade squamous intraepithelial lesion (SIL)

Conclusions: “we are enable to completely understand the natural history of HPV infection in childhood”

**Human Papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain**

Xavier Castellsagué<sup>\*1,8</sup>, Teresa Drudis<sup>2</sup>, Maria Paz Cañadas<sup>3</sup>, Anna Goncé<sup>4</sup>, Ramón Ros<sup>5</sup>, José M Pérez<sup>4</sup>, M Jesús Quintana<sup>6</sup>, Jesús Muñoz<sup>1</sup>, Ginesa Albero<sup>1,7,8</sup>, Silvia de Sanjosé<sup>1,8</sup> and F Xavier Bosch<sup>1</sup>

Address: <sup>1</sup>Unit of Infections and Cancer (UNIC), Cancer Epidemiology Research Program (CERP), IDIBELL – Institut Català d'Oncologia (ICO), Hospital de Llobregat, Barcelona, Spain, <sup>2</sup>Department of Pathology, European Institute of Oncology, Milan, Italy, <sup>3</sup>Molecular Biology, General Lab, Barcelona, Spain, <sup>4</sup>Institut Clínic de Ginecologia Obstetrícia i Neonatologia (ICGON), Casa Maternitat, Barcelona, Spain, <sup>5</sup>Servei de Ginecologia y Obstetrícia, Hospital de Sant Joan de Déu, Martorell, Spain, <sup>6</sup>Department of Epidemiology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain, <sup>7</sup>Program in Public Health and the Methodology of Biomedical Research, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Cerdanyola del Vallès, Barcelona, Spain and <sup>8</sup>CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, Spain

Email: Xavier Castellsagué\* - xcastellsague@iconcologia.net; Teresa Drudis - tdrudis@gmail.com; Maria Paz Cañadas - pazjordi@gmail.com; Anna Goncé - AGONCE@clinic.ub.es; Ramón Ros - rros@hmartorell.es; José M Pérez - jmperez@clinic.ub.es; M Jesús Quintana - MJQuintana@santpau.es; Jesús Muñoz - jesus@iconcologia.net; Ginesa Albero - g.albero@iconcologia.net; Silvia de Sanjosé - s.sanjose@iconcologia.net; F Xavier Bosch - x.bosch@iconcologia.net

\* Corresponding author

Published: 27 May 2009

Received: 1 September 2008

BMC Infectious Diseases 2009, 9:74

Accepted: 27 May 2009

doi:10.1186/1471-2334-9-74

Table 2: HPV results in mothers and infants included in the prospective cohort study.

|                                                                       |                               | Number<br>(n = 143) | %    | (95% CI)    |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------|------|-------------|
| Mothers' HPV-DNA status at pregnancy                                  |                               |                     |      |             |
| Positive/Tested                                                       |                               | 66/143              | 46.2 | (37.8–54.7) |
| Type distribution among HPV positive:                                 |                               |                     |      |             |
|                                                                       | HPV 6,11                      | 10                  | 15.2 |             |
|                                                                       | HPV 16                        | 17                  | 25.8 |             |
|                                                                       | HPV 18                        | 4                   | 6.1  |             |
|                                                                       | HPV 31                        | 1                   | 1.5  |             |
|                                                                       | HPV 33                        | 1                   | 1.5  |             |
|                                                                       | HPV 39                        | 1                   | 1.5  |             |
|                                                                       | HPV 16 + other types          | 7                   | 10.6 |             |
|                                                                       | HPV 31 + other types          | 5                   | 7.6  |             |
|                                                                       | HPV 33 + other types          | 1                   | 1.5  |             |
|                                                                       | HPV X                         | 19                  | 28.8 |             |
| Mothers' HPV-DNA prevalence at 6 weeks postpartum                     |                               |                     |      |             |
| Positive/Tested                                                       |                               | 25/118              | 21.2 | (14.2–29.7) |
| Type distribution among HPV positive:                                 |                               |                     |      |             |
|                                                                       | HPV 6,11                      | 4                   | 16.0 |             |
|                                                                       | HPV 16                        | 8                   | 32.0 |             |
|                                                                       | HPV 18                        | 2                   | 8.0  |             |
|                                                                       | HPV 16 + other types          | 2                   | 8.0  |             |
|                                                                       | HPV 18 + other types          | 1                   | 4.0  |             |
|                                                                       | HPV 31 + other types          | 2                   | 8.0  |             |
|                                                                       | HPV 39 + other types          | 1                   | 4.0  |             |
|                                                                       | HPV X                         | 5                   | 20.0 |             |
| Infants' HPV-DNA positivity (positive/tested)                         |                               |                     |      |             |
|                                                                       | Between 0 and 6 days          | 7/117               | 6.0  | (2.4–11.9)  |
|                                                                       | 6 weeks after birth           | 14/110              | 12.7 | (7.1–20.4)  |
|                                                                       | Between 3 and 24 months       | 8/88                | 9.1  | (4.0–17.1)  |
|                                                                       | At any point (0 to 24 months) | 26/143              | 18.2 | (12.2–25.5) |
| Type distribution among HPV positive (at any point during follow-up): |                               |                     |      |             |
|                                                                       | HPV X                         | 10                  | 38.5 |             |
|                                                                       | HPV 16                        | 8                   | 30.8 |             |
|                                                                       | HPV 6/11                      | 6                   | 23.1 |             |
|                                                                       | HPV 18                        | 1                   | 3.8  |             |
|                                                                       | HPV 31                        | 1                   | 3.8  |             |
| Infants' HPV positivity by mother's HPV-DNA status (positive/tested)  |                               |                     |      |             |
|                                                                       | Born to HPV negative mothers  | 13/77               | 16.9 | (9.3–27.1)  |
|                                                                       | Born to HPV positive mothers  | 13/66               | 19.7 | (10.9–31.3) |
| Origin of HPV positive samples in children                            |                               |                     |      |             |
|                                                                       | Oral                          | 16                  | 51.6 |             |
|                                                                       | Genital                       | 15                  | 48.4 |             |

**Conclusion:** This study confirms that the risk of vertical transmission of HPV genotypes is relatively low. HPV persistence in infants is a rare event. These data also indicate that vertical transmission may not be the sole source of HPV infections in infants and provides partial evidence for horizontal mother-to-child HPV transmission.

La vaccinazione maschile è in fase di studio ed ha lo scopo di ridurre la prevalenza del carcinoma cervicale

*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., Mary E. Penny, M.D., Carlos Aranda, M.D., Eftyhia Vardas, M.D., Harald Moi, M.D., Heiko Jessen, M.D., Richard Hillman, M.D., Yen-Hwa Chang, M.D., Daron Ferris, M.D., Danielle Rouleau, M.D., Janine Bryan, Ph.D., J. Brooke Marshall, Ph.D., Scott Vuocolo, Ph.D., Eliav Barr, M.D., David Radley, M.S., Richard M. Haupt, M.D., and Dalya Guris, M.D.

## Materiali e Metodi

- Studio randomizzato placebo controlled doppio cieco
- 4065 uomini 16-26 aa. (3463 eterosessuali 602 omosessuali)
- Obiettivo primario: riduzione lesioni peniene in soggetti vaccinati con vaccino quadrivalente

## Risultati

- 36 soggetti con lesioni nel gruppo vaccinale e 89 nel gruppo placebo
- Efficacia 65.5% (95%CI 45.8-78.6) per lesioni da HPV 6-11-16-18
- A.E.: dolore al sito di iniezione nel 57% del gruppo vaccino e nel 51% del gruppo placebo ( $p<0.001$ )

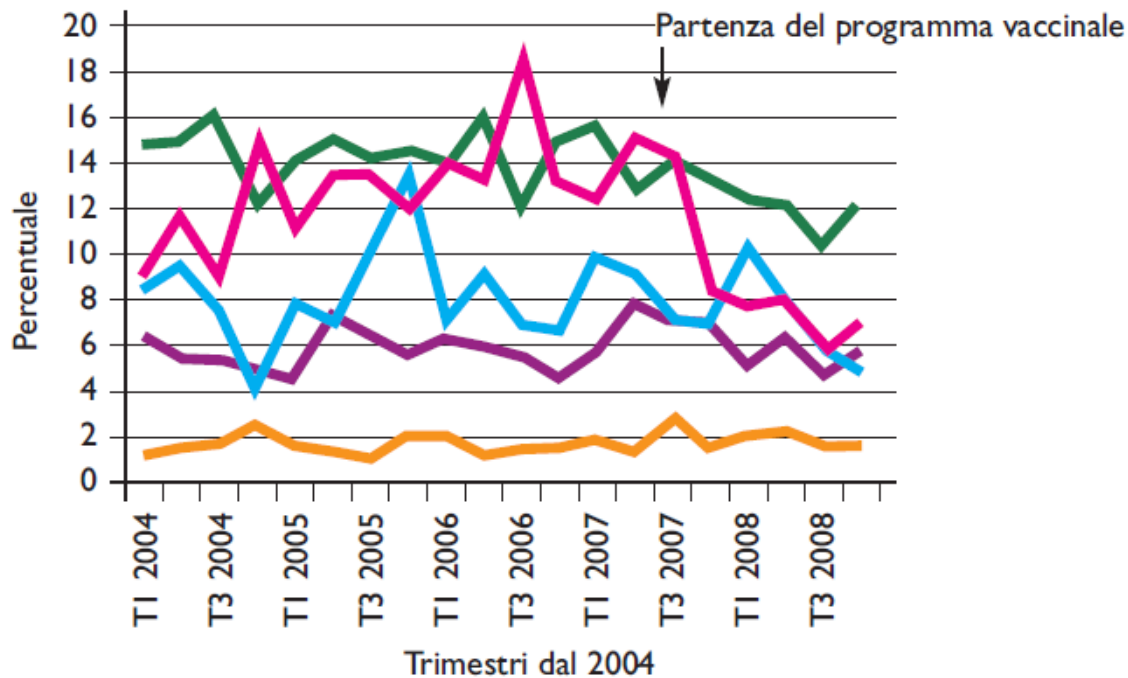
## Conclusioni

- Il vaccino quadrivalente previene le lesioni peniene da HPV 6-11-16-18



# Prevenzione primaria: effetti indiretti della vaccinazione maschile

Rilevamento successivo alla partenza del programma vaccinale gratuito australiano



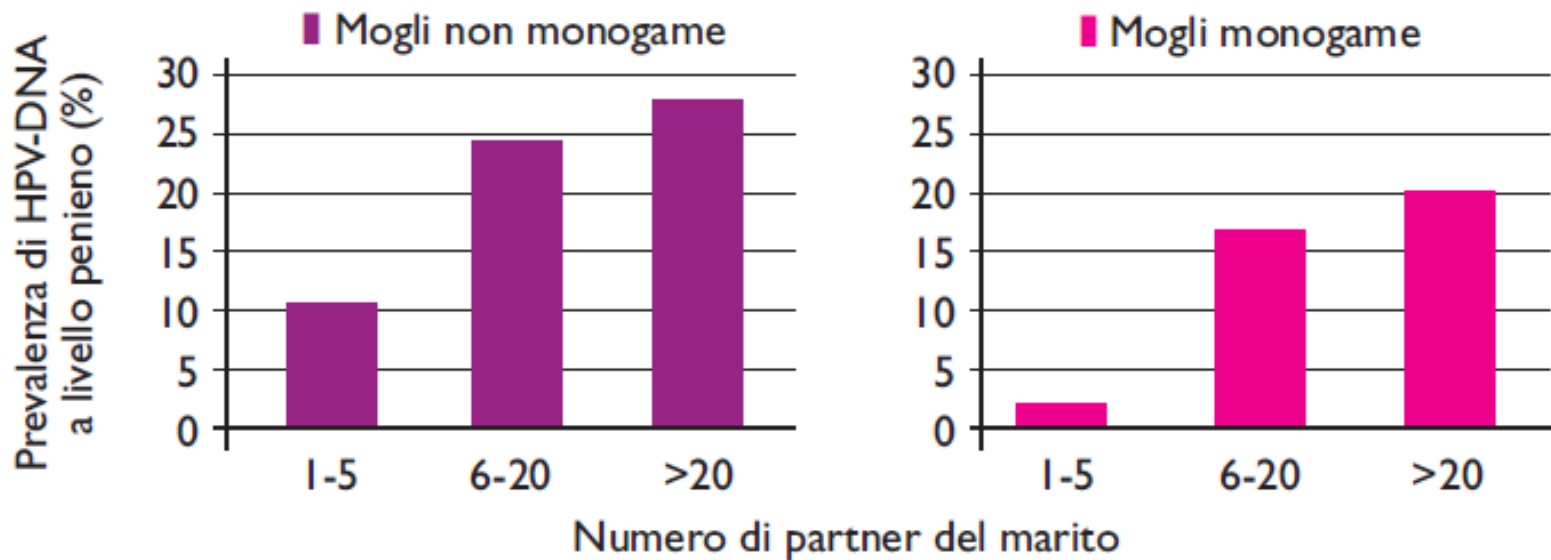
■ Donne <28 ■ Donne ≥28 ■ MSM (Men having Sex with Men), uomini che, nell'ultimo anno, hanno avuto rapporti sessuali con uomini e non con donne ■ MSW (Men having Sex with Women), uomini che, nell'ultimo anno, hanno avuto rapporti con donne e non con uomini ■ HSV (Herpes Simplex Virus) herpes genitale primario.

La freccia si riferisce alla partenza del programma di vaccinazione gratuita contro il *Papillomavirus* umano.

La vaccinazione non cura soggetti già infetti ma previene l'infezione da parte degli altri genotipi inclusi nel vaccino.

Il numero dei partners sessuali rimane un fattore di rischio determinante

# Prevenzione primaria: effetti indiretti della vaccinazione maschile



# VACCINAZIONE DI ROUTINE NEL MASCHIO

## Raccomandazioni Internazionali



US\_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)



**Nel mese di agosto 2011, l'European Medicines Agency (EMA)**  
**ha dato parere positivo all'estensione delle indicazioni del vaccino quadrivalente nei maschi**  
**fino a 26 anni**

DEBATE

Open Access

## Towards the eradication of HPV infection through universal specific vaccination

Piergiorgio Crosignani<sup>1</sup>, Antonella De Stefani<sup>2</sup>, Gaetano Maria Fara<sup>3</sup>, Andrea M Isidori<sup>4</sup>, Andrea Lenzi<sup>5</sup>, Carlo Antonio Liverani<sup>6</sup>, Alberto Lombardi<sup>7</sup>, Francesco Saverio Mennini<sup>8,9,10</sup>, Giorgio Palu<sup>11</sup>, Sergio Pecorelli<sup>12</sup>, Andrea P Peracino<sup>7,13\*</sup>, Carlo Signorelli<sup>14</sup> and Gian Vincenzo Zuccotti<sup>15</sup>

|                                | Giuliano                      | Palefsky                      | Goldstone                      |
|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Population                     | Per-protocol<br>(16-26 years) | Per-protocol<br>(16-26 years) | Per-protocol*<br>(16-26 years) |
| External genital lesions       | 90.4%<br>(95% CI: 69.2-98.1)  |                               |                                |
| Anal intraepithelial neoplasia |                               | 77.5%<br>(95% CI: 39.6-93.3)  | 91.7%<br>(95% CI: 44.6-99.8)   |
| Condylomata acuminata          | 89.4%<br>(95% CI: 65.5-97.9)  |                               |                                |

\* Post-hoc analysis.

# Altre nazioni che raccomandano la vaccinazione universale

- **In Sassonia (Germania)** il SIKO ha raccomandato l' estensione dell' offerta vaccinale anti-HPV anche ai maschi tra i 13 e i 18 anni di età.
- **In Austria** la raccomandazione della vaccinazione anti-HPV è stata estesa ai maschi di 12 anni di età.

## PERCHE' LA VACCINAZIONE UNIVERSALE ?

- ✓ Contrariamente al cancro del collo dell' utero, non esistono programmi di screening organizzato finalizzati alla prevenzione ed alla diagnosi precoce delle altre neoplasie HPV indotte
- ✓• Questi tumori sono spesso diagnosticati in una fase avanzata e associata ad un' alta morbilità e mortalità
- ✓• L' HPV si trasmette tra maschi e femmine . Entrambi i sessi possono essere affetti da malattie HPV ed hanno lo stesso diritto di usufruire direttamente dei benefici della vaccinazione anti-HPV. Secondo le normative Europee, è un diritto di ogni individuo poter accedere ai programmi di prevenzione delle malattie, laddove esista un mezzo efficace di prevenzione come per il vaccino anti-HPV.
- ✓• Un programma universale di vaccinazione anti-HPV riduce i pregiudizi creati intorno a una vaccinazione del solo genere femminile, aiutando a ridurre le barriere socio-culturali e quindi aumentando l' accettabilità e le coperture vaccinali

# La strategia più efficace per prevenire le malattie HPV correlate necessita di una copertura universale (ECDC Guidance 2012, page 14)<sup>10</sup>

- La vaccinazione è la strategia di prevenzione più efficiente<sup>11</sup> ed efficace per la protezione contro l'HPV laddove non vi sono screening ufficiali <sup>5-8</sup>
- Una politica di vaccinazione universale renderebbe più accettabile la vaccinazione ai singoli individui <sup>9,12</sup>
- Alti tassi di copertura sono necessari per controllare la malattia <sup>4</sup>
- I programmi di immunizzazione di routine sono l'unica arma per il controllo delle infezioni (es Rosolia, Epatite B) <sup>1,2,3,12</sup>
- La vaccinazione universale garantisce una maggiore equità nella prevenzione delle malattie HPV correlate <sup>9</sup>

1. Giuliano AR and Salmon D. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008;17:805–808. 2. Robertson SE et al. Bulletin of the World Health Organization. 1997;75:69–80. 3. Kane 2012; 4. Burchell AN et al. Vaccine. 2006;24S3:S3/52–S3/61.

5. Markowitz LE et al. MMWR Recomm Rep. 2007;56(RR-2):1–24. 6. Screening for Penile Cancer. Cancer Research UK website. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/penile-cancer/about/screening-for-penile-cancer>. Accessed December 5, 2012.

7. Screening for Vulvar Cancer. Cancer Research UK website. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/vulval-cancer/about/screening-for-vulval-cancer>. Accessed December 5, 2012.

8. Screening for Vaginal Cancer. Cancer Research UK website. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/vaginal-cancer/about/screening-for-vaginal-cancer>. Accessed December 5, 2012.

9. Hull SC et al. Public Health Genomics. 2009;12:362–367.

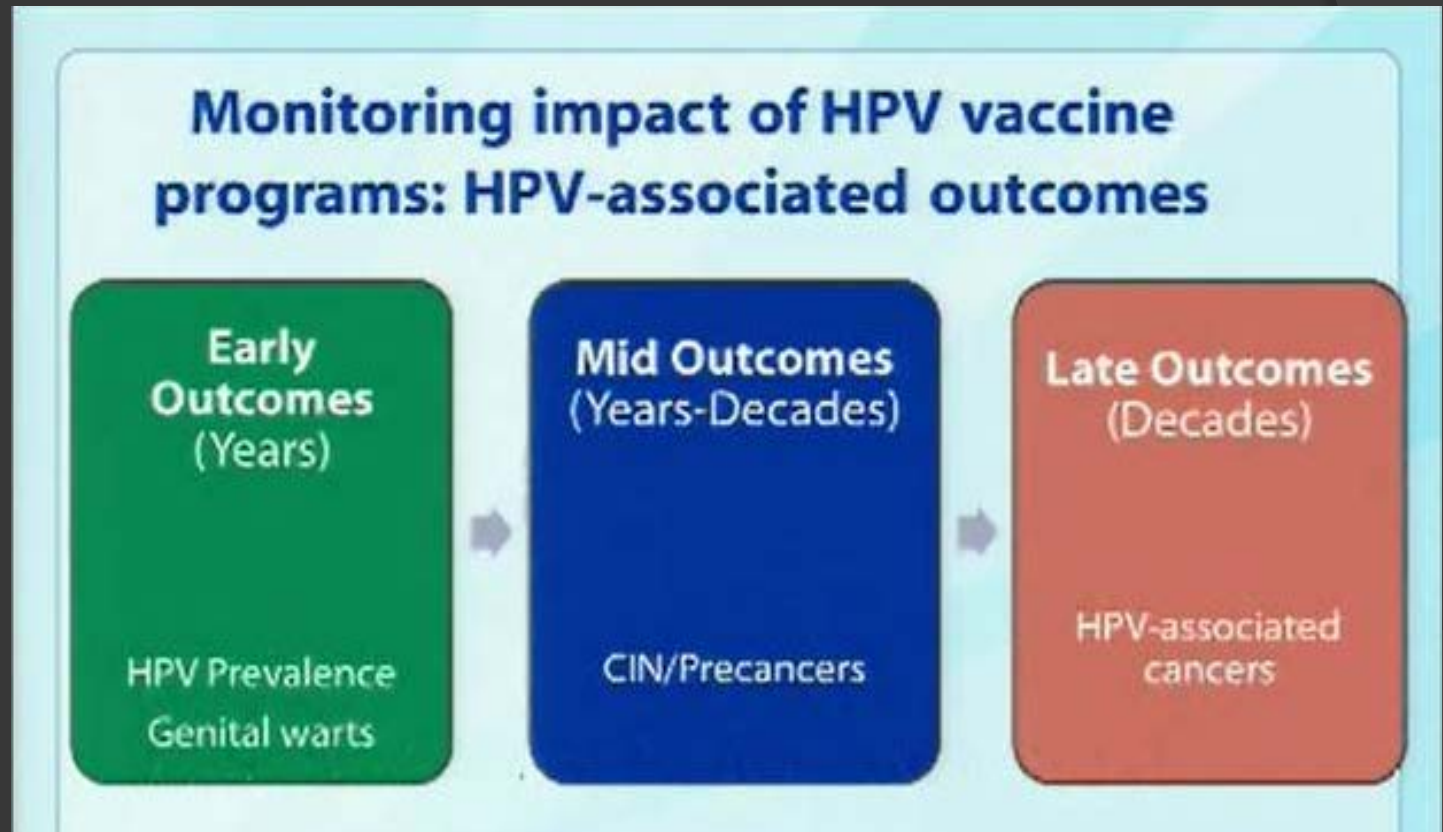
10. ECDC Guidance 2012 p 14; 11. Plotkin SL and Plotkin SA. Chapter one: A short history of vaccination. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA eds. Vaccines. 5th Ed. Philadelphia: Saunders; 2008 p1-16; 12. X Bosch. Vaccine 2012



# IMPATTO DELLA VACCINAZIONE HPV NEL TEMPO

Monitoraggio degli outcomes a due livelli:

- Impatto
- Sicurezza



# Indicatore precoce della vaccinazione

## Condilomi Genitali

- ◉ I condilomi genitali (GW) si sviluppano in maniera precoce dopo l'infezione con HPV<sup>1,2</sup>
  - ~ 90% dei condilomi causati da HPV 6 e 11
  - La lesione condilomatosa si sviluppa di solito dopo 4-12 mesi dall' infezione
- ◉ Il vaccino quadrivalente ha dimostrato un' altissima efficacia verso i condilomi genitali<sup>4</sup>
  - Protezione verso i tipi HPV 6 e 11
- ◉ Circa il 60% dell' incidenza di nuovi casi accade nella popolazione intorno a 20-30 anni di età
- ◉ Entrambi sessi vengono affetti da questa patologia in uguali proporzioni
- ◉ Studi dimostrano un aumentato rischio di sviluppare lesioni tumorali da HPV nei pazienti con storia pregressa di condilomi genitali

1. Winer RL et al. J Infect Dis 2005

2. Arima Y et al. J Infect Dis 2010

3. Greer CE et al. J Clin Microbiol 1995

4. The FUTURE I/II Study Group. Br Med J 2010

# Condilomi genitali in giovani Australiani 5 anni dopo l'inizio del programma nazionale di vaccinazione anti HPV.



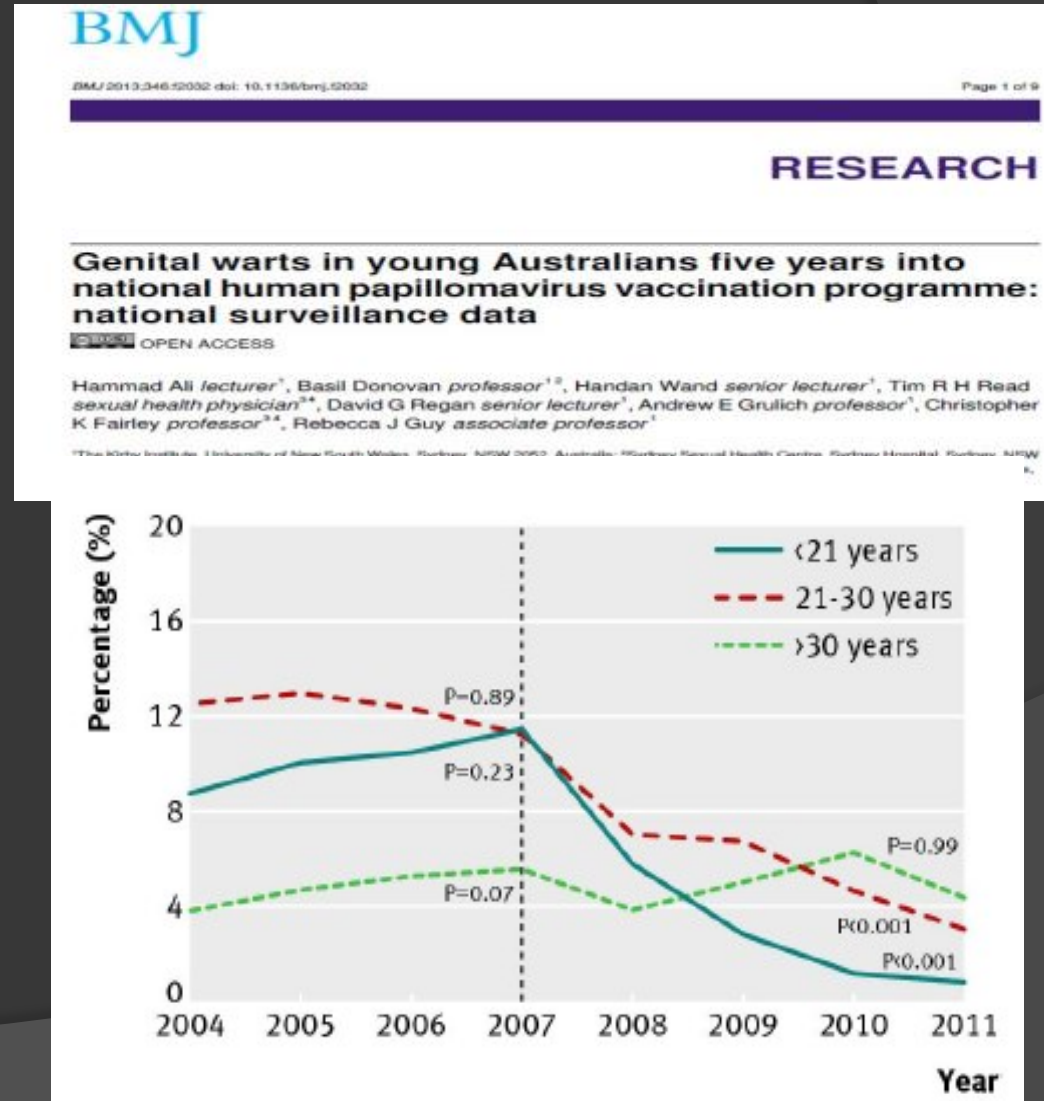
Ali et al. Aprile 2013

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



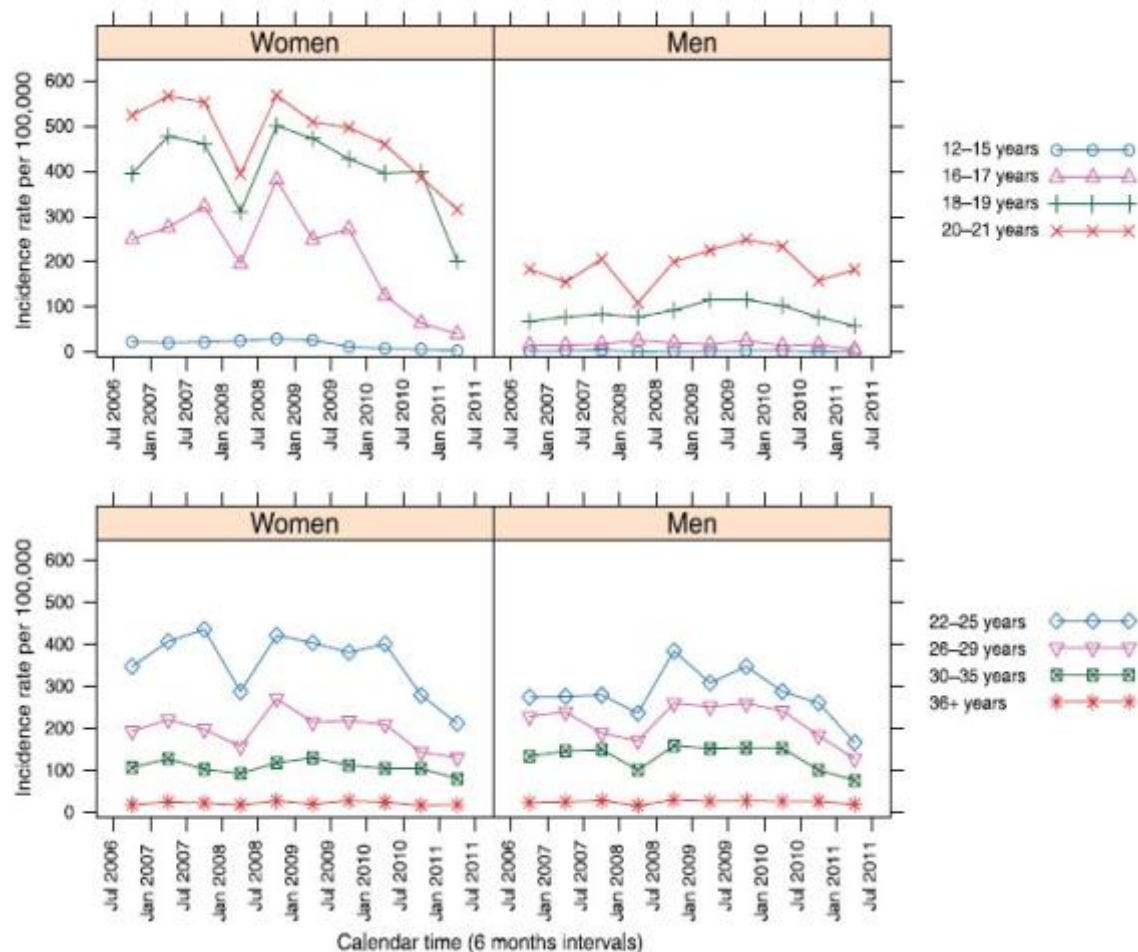
# RIDUZIONE DELL' INCIDENZA DI GW NELLA POPOLAZIONE DI GIOVANI DONNE IN DANIMARCA

Dati ottenuti dal registro nazionale di pazienti in Danimarca

- Prima dell' inizio della vaccinazione:  
incremento del 2% dei casi di condilomi annuo

## Risultati:

- Lo studio dimostra che nella popolazione di donne con età tra 16-17 anni, i casi di condilomi son quasi scomparsi dopo l' inizio del programma vaccinale nel 2009 con una **copertura del 85%**,
- Nei maschi non si rileva nessuna riduzione**



# IMPATTO DELLA VACCINAZIONE HPV NEGLI USA

“Anogenital wart prevalence per 1000 person-years, private insurance enrollees, by age, 2003-2010 “ - *Flagg et al.*

*AJPH 2013*

- ◉ Obiettivo

**Dimostrare la riduzione di diagnosi di condilomi nei soggetti vaccinati contro HPV** (periodo 2003-2010) negli Stati Uniti, tramite (database iscritti ad assicurazioni sanitarie private)

- ◉ Metodi

Popolazione : Soggetti da 10 a 39 anni con accesso ad assistenza sanitaria. Diagnosi di condiloma acuminato, neoplasie anogenitali o asportazione di lesioni anogenitali.

- ◉ Risultati

- > diminuzione significativa tra 2007-2009 nelle ragazze da 15 a 19 anni
- > lieve riduzione in donne da 20 a 24 anni solo nel 2010
- > nessun cambiamento di prevalenza nelle donne di età 25-39
- > nei maschi da 15 a 39 anni, prevalenza in crescita ogni 5 anni fino al 2009. Dal 2010 nessuno aumento osservato

- ◉ Conclusioni

**Questi dati supportano il fatto che nella popolazione più giovane di età da 15 a 24 anni si ha l'effetto positivo di riduzione dei condilomi genitali dovuto al programma di vaccinazione contro l'HPV**

CORRESPONDENCE

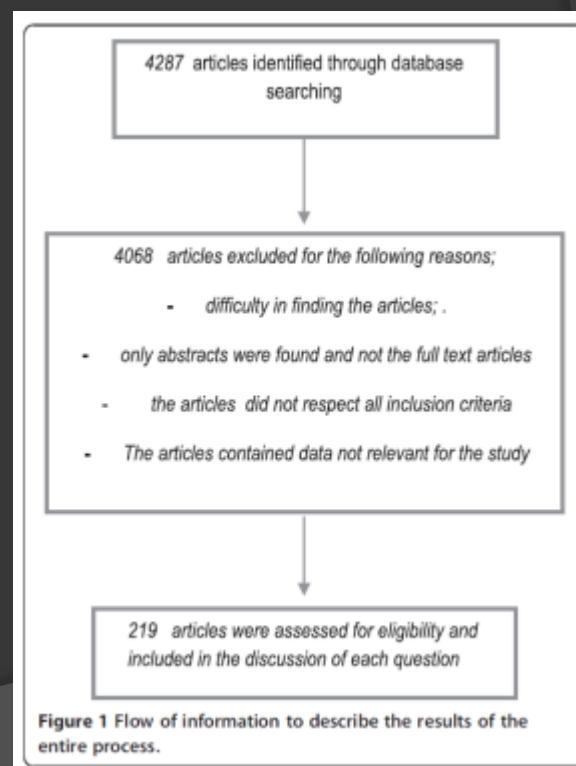
Open Access

# Rome consensus conference - statement; human papilloma virus diseases in males

Andrea Lenzi<sup>1\*</sup>, Vincenzo Mirone<sup>2</sup>, Vincenzo Gentile<sup>3</sup>, Riccardo Bartoletti<sup>4</sup>, Vincenzo Ficarra<sup>5</sup>, Carlo Foresta<sup>6</sup>, Luciano Mariani<sup>7</sup>, Sandra Mazzoli<sup>8</sup>, Saverio G Parisi<sup>9</sup>, Antonio Perino<sup>10</sup>, Mauro Picardo<sup>11</sup> and Carla Maria Zotti<sup>12</sup>

## CLASSIFICATION OF THE FOLLOWING AREAS:

- HPV epidemiology
- Natural history of HPV infection
- HPV burden of disease
- HPV prevention strategies
- HPV vaccines
- Social impact of HPV diseases





# Conclusioni I

- La prevalenza dell' infezione nel maschio è variabile (7-45%) con maggior frequenza nei partner di donne infette
- Le nuove infezioni sono stimate a 30/1000 mesi/persona con una clearance di 12 mesi nel 75% dei casi
- Sono patologie che possono indurre infezione persistente ed a lungo termine neoplasie
- Non esiste alcun test di screening validato nel maschio ma deve essere dedicata maggiore attenzione ai soggetti partner di donne infetti o a quelli con malattie sessualmente trasmesse

# Conclusioni II

- ⦿ **Lesioni benigne:** da controllare clinicamente ogni 4 mesi con genitoscopia e anoscopia + ricerca molecolare HPV
- ⦿ **Soggetti a rischio** (con lesioni neoplastiche e con precedenti neoplasie HPV associate): test HPV ogni 4-6 mesi
- ⦿ **Soggetti a rischio** (immunodepressi, HIV positivi, omosessuali): test ogni 8-12 mesi
- ⦿ **Soggetti asintomatici HPV positivi:** controllo a 8-12 mesi per valutare la clearance dell' infezione e/o l' eventuale comparsa/ricomparsa di lesioni



# Conclusioni III

- HPV è un virus ubiquitario ed altamente contagioso che necessita di un ospite per vivere
- La trasmissibilità è legata al contatto sessuale nonostante esistano anche altre modalità (contatto cute-cute, etero inoculo anche mediante le mani, biancheria intima o oggetti inanimati)
- Un gran numero di maschi sono “portatori sani” e fungono da serbatoio asintomatico
- Sono fattori di rischio il numero di partner sessuali e la immunodepressione

# Conclusioni IV

- L'uso del profilattico riduce significativamente il rischio di infezione (almeno del 50%) e migliora il tempo di clearance
- Sono considerati fattori di rischio aggiuntivi il fumo di sigaretta ed un elevato numero di partner
- La circoncisione si è dimostrata protettiva in quanto previene l'accumulo di secrezioni vaginali o semplicemente riduce l'estensione della superficie mucosa disponibile all'infezione

# Conclusioni V

- La vaccinazione femminile ha indotto una protezione indotta nell' uomo con riduzione sostanziale degli eventi infettivi
- Non avendo ancora la misura di ciò che HPV può determinare nell' uomo, è impossibile stabilire il possibile effetto di una prevenzione primaria
- Trattandosi di una MST la vaccinazione di coppia avrà effetti comunque positivi nella riduzione della patologia
- Modelli matematici indicano che un favorevole rapporto costo-beneficio per la vaccinazione maschile si ha solo in presenza di bassa compliance della vaccinazione femminile

# Di che cosa c'è bisogno

- ⦿ Individuare nuove metodiche diagnostiche, almeno per i soggetti “ a rischio” (inclusi i partners di donne infette)
- ⦿ Tali metodiche devono prescindere dalla necessità dell’ ”evidenza” di malattia (condiloma)
- ⦿ Pianificazione di studi diagnostici cross-sectional da estendere anche all’età pediatrica
- ⦿ Maggiore collaborazione interdisciplinare fra urologi, pediatri, ginecologi, infettivologi, epidemiologi)
- ⦿ Programmi vaccinali di massa nel maschio da sviluppare solo **in futuro ?... Anche se prevenire è meglio che curare!**

CON MENO  
REPRESSIONE E  
PIU' PREVENZIONE  
MAGARI NON SAREI  
QUI PER CONSEGNARTI  
QUESTE RAGAZZO!!

