

Ruolo della vaccinazione anti-HPV nei carcinomi HPV-correlati genitale ed extragenitale : possibili modificazioni epidemiologiche

Melchiorre Fidelbo, Anna Caruso, Carmelo Ettore Viscosi, Salvatore Sciacca, Salvatore Sciacchitano

Registro Tumori Integrato di CT-ME-SR-EN, Dip. G.F. Ingrassia, Università di Catania.

Comunicazione al XXI Congresso annuale AIRTUM. Catanzaro, 5-7 Aprile 2017.

- Introduzione

In questi ultimi decenni l'HPV, in particolare i tipi ad alto rischio responsabili complessivamente del 5% di tutti i tumori umani, hanno assunto un ruolo eziopatogenetico sempre più certo o probabile in alcune patologie oncologiche, anche extragenitali.

L' HPV è virus a DNA adattatosi alla specie umana da milioni di anni; ha un forte tropismo per i tessuti epiteliali squamosi polistratificati di cute e monostratificati delle mucose. Tale virus non causa viremia sistemica, non distrugge le cellule che colonizza, né sembra attivare il sistema immunitario endocellulare, rendendo poco competente il sistema immunitario. Inoltre non è rivestito da envelope lipoproteico, quindi sembra essere estremamente resistente alle alte temperature, alla essiccazione ed ai detergenti. Si trasmette in maniera diretta, per contatto cutaneo-mucoso, ed indiretta tramite superfici contaminati e biancheria intima. Questo potrebbe spiegare come la malattia benigna da tale virus (condilomi floridi) sia descritta dai tempi di Socrate, e come alcune ricerche sostengano un ruolo nei tumori delle mucose orali (malattia di Heck), naso-sinusali, congiuntivali, Ca squamocellulari bronco-polmonari, nel melanoma (Iftner A), nei Ca squamocellulari cutanei (anale, Da Costa MM), cheratoacantomi, epidermodisplasia verruciforme, Malattia di Bowen (Derancourt C), Condiloma gigante o tumore di Buschke-Löwenstein e altri ca verrucosi (Pfister H., Strickler HD, *).

I Papillomavirus non causano viremia sistemica, né distruggono le cellule epiteliali. Queste caratteristiche, così come la mancata attivazione di cellule presentanti l'antigene, sembrano essere strumenti importanti di "evasione immune" e di mancanza di un'efficace risposta immunitaria al virus. L'infezione, anche dei 13 tipi di HPV oncogeni, è spesso asintomatica e regredisce nella maggior parte dei casi spontaneamente, a seguito dell'intervento del sistema immunitario dell'ospite; in pochi casi l'evoluzione può essere verso la precancerosi od il cancro. La prevalenza dell'infezione varia in modo sostanziale da una popolazione all'altra e si aggira da 2% a 50% in donne di età fra 15 e 64 anni, secondo curve età-specifiche della prevalenza dell'infezione da HPV.

Il ruolo certo è quello esercitato per trasmissione sessuale sulle patologie neoplastiche genitali: Ca HPV correlati certi sono tumori dove è stata riscontrata, con sufficiente evidenza, l'eziologia HPV, come nei tumori della cervice, vagina, vulva, pene , ano-rettali ed orofaringei. Essi sono causati prevalentemente dai tipi 6-11-16-18-31-33-45-52-56-58, distribuiti geograficamente in maniera varia nelle popolazioni. L'infezione dei due tipi HPV16 e HPV18 da soli sono responsabile di oltre il 70% dei casi di cancro invasivo della cervice. Attualmente l'incidenza di tumori sessualmente correlati HPV è in aumento.

Recentemente Morbidity and Mortality Weekly Report (***) ha pubblicato un documento del Center for Disease Control (CDC) sulla valutazione di incidenza negli USA

dei tumori HPV-associati. Il CDC ha analizzato i dati disponibili del registro messo a disposizione dal National Cancer Institute e riferibili al periodo 2008-2012, da cui si evince che, nel periodo indicato, sono stati diagnosticati ogni anno in media 38.793 tumori associati ad HPV, tra cui 23.000 (59%) nelle donne e 15.793 (41%) nei maschi.

Secondo i dati riportati da una review sistematica su 39 studi, presentata ad Eurogin (Lisbona 2011), l'infezione da Hpv, anche considerando il solo ceppo Hpv16 (ad alto rischio) incrementa il rischio relativo di carcinoma cellulare squamoso orale e di patologie orali potenzialmente maligne di circa quattro volte (or : 3,98 e 3.87, rispettivamente). I dati epidemiologici registrano che l'infezione orale da Hpv è presente circa nel 5% dei soggetti sani, e nel 25% si tratta del ceppo 16, compare in età più avanzata rispetto alle infezioni anogenitali e fumo, alcol e comportamenti sessuali, incluse le pratiche di sesso orale, sono fattori di rischio importanti.

Dalla letteratura i cancri cosiddetti **testa-collo** sono associati ad infezioni da HPV in una percentuale molto varia di casi (*Chung CH, Ringstrom E, Gillison ML, Lassen*). Nel 30% dei carcinomi testa-collo, specie nel caso dei carcinomi a cellule squamose, è stata dimostrata la presenza di HPV16. In una metanalisi, il genoma HPV-DNA era stato riscontrato, tramite PCR, approssimativamente nel 26% di tutti i tumori HNSCC; ma i dati erano più consistenti per la presenza di HPV nei tumori orofaringei: nella maggior parte degli studi il 50% o più di tali tumori contenevano genoma HPV . In uno studio monografico condotto dalla IARC , invece, solo il 18% dei tumori orofaringei erano HPV positivi, ciò indicherebbe che la proporzione verosimilmente varia in base alla popolazione geografica.

Questi tumori hanno sede principalmente nell'orofaringe (*Ritchie JM*), nelle tonsille, alla base della lingua e sul palato molle. Mentre la Papillomatosi respiratoria ricorrente (*Recurrent Respiratory Papillomatosis, RRP*) è causata da HPV 6 ed 11, ceppi comunemente considerati benigni, ma contrariamente alla localizzazione genitale, causano displasia e carcinomi delle cavità naso-sinusali e della laringe. Una forma particolare è il carcinoma verrucoso orale (tumore di Ackerman), simile al condiloma gigante di Buschke-Löwenstein, dei quali sono responsabili genotipi HPV a basso rischio, HPV 6,11. Uno studio (*El Mofty 2005*) ha riscontrato, tramite metodica PCR , prevalentemente su tumori testa-collo cheratinizzanti, la presenza di HPV 16. *Kim et al.*(2007) su 57 biopsie sparaffinate hanno riscontrato nel 12.3% HPV-DNA. *Alos et al.*, (2009) riportano una prevalenza su 60 tumori sinusali del 20% di HPV-DNA, di cui HPV16 su 11/ 12 cancri. *K. Kian Ang* ha riscontrato il 63.8% di tumori positivi ad HPV in pazienti (206 of 323) con cancro orofaringeo. Anche il carcinoma squamoso della **trachea, bronchi e polmoni**, riconosce oltre al fumo una possibile concausa nel HPV (*Cheng YW, Kaya H*,).

Cancro anorettale. I papillomavirus umani (HPV) sono associati allo sviluppo di verruche genitali (condiloma acuminato), lesione che può aumentare il rischio di tumore squamocellulare, dopo un periodo di latenza di oltre 40 anni (*zur Hausen 1977*). Il tumore a cellule squamose, ma non quello a cellule transizionali, è fortemente associato ad una anamnesi remota di verruche genitali (rischio relativo del 26.9 negli uomini e 32.5 nelle donne) (*Daling 1987*). Con l'utilizzo della tecnica PCR, l'HPV-DNA (in particolare HPV 16) è riscontrato in più dell' 80% dei carcinomi squamocellulari del canale anale (*Frisch 1997*) e nelle neoplasie intraepiteliali ad alto grado (*Palefsky 1991*) in particolar modo negli omosessuali (*Scholefield 1989*). I tumori nelle donne e negli omosessuali più frequentemente positivi per i papilloma virus ad alto rischio (hrHPV, in particolare HPV

13 e 16) insorgono nel canale anale, mentre i tumori epidermici perianali sono meno frequentemente positivi per hrHPV.

Cancro del pene. 31 studi su complessivi 1466 cancri del pene hanno riscontrato una presenza di HPV del **47%** , prevalentemente HPV 16 (60%) e 18 (13.35%) (*Miralles-Guri*)

Poco ancora si sa invece con certezza sul ruolo che l'HPV, a basso ed alto rischio, svolge su altri tipi di **tumori extragenitali** delle mucose e della cute; per altri tipi di tumore il ruolo dell'HPV è ancora tutto da confermare, nonostante svariati studi siano presenti in letteratura; per essi quindi, non c'è sufficiente evidenza scientifica, i risultati sono discordanti, anche in base alla popolazione studiata, e necessitano di ulteriori conferme. Questi tumori abbiamo voluto definirli come **Ca HPV correlati probabili**. Tra questi ricordiamo principalmente il carcinoma dell' **esofago**, del **colon retto**, della **vescica**, della **prostata**, ed i tumori della cute, compreso il melanoma .

Da anni il nostro Registro Tumori Integrato CT-ME-SR-EN (RTI), nel rispetto dei propri compiti istituzionali, basandosi sulla considerazione che il virus ha una alta capacità di modificarsi e di adattarsi ad altri epiteli contigui mucosi e cutanei, ha intrapreso ricerche biomolecolari per la individuazione in PCR di tale ruolo nel cancro della vescica, della prostata e del retto colon, confermando alcuni dati della letteratura (*Fidelbo M. et al.*).

Ca esofago. Da 176 carcinomi esofagei sono stati riscontrati HPV 16 e 18 nel 43.2% delle cellule cancerose; la percentuale di infezione con HPV 16 e 18 ad alto rischio era più alta nel tessuto carcinomatoso (54.5%) seguita dal tessuto paracarcinomatoso (19.5%) e più bassa nella mucosa normale circostante (11.7%) (*Shen ZY, Guangdong, Southern China, 2002*). *Syrjanen KJ* studiando 1485 carcinomi esofagei a cellule squamose, analizzati tramite ibridizzazione in situ, ha trovato che il **22.9%** era positivo per HPV-DNA.

Carcinoma colon-rettale. *S.Bodaghi et al.* hanno trovato positivo ad HPV il tessuto in 28 (**51%**) di 55 pazienti con carcinoma colon-rettale; mentre 10 casi controlli di tessuto normale erano negativi per HPV-DNA ($P=0.0034$). A seguito di tipizzazione di 107 tessuti colonrettali (tumorale e tessuto adiacente al tumore) dei pazienti, era presente prevalentemente HPV16 (n=31), HPV18 (n=5), o HPV45 (n=2). Altri autori confermano il ruolo etiopatogenetico dell'HPV nel ca colon-rettale. *Kirgan D* trovò che l'HPV era presente nel 23% di campioni normali di colon, nel 60% di tumori benigni, e 97% di carcinoma. Il genoma HPV era stato dimostrato nel **27%** di tumori benigni e nel 43% di tessuti vicini ai carcinomi esaminati. *McGregor B* esaminò 38 carcinomi, 21 adenomi e 24 campioni di mucosa normale: la regione L1 del genoma HPV è stata identificata in 13 dei 38 carcinomi (**32%**) , in 8 dei 21 adenomi (38%) , ed in 2 dei 24 campioni di mucosa normale (8%). *Cheng JY* studiò 70 carcinomi e 37 adenomi: HPV era presente in 11 dei 37 (29.7%) adenomas ed in 37 of 70 carcinomas (**52.9%**). La presenza of HPV DNA negli adenomi (4 of 11) e carcinomi, specialmente del HPV 16 nei casi HPV positive (26 of 37), was significantly different ($p < 0.05$). Non c'era correlazione, però, fra tipo di HPV e la localizzazione, la differenziazione, stadio e sopravvivenza. *Lee YM* trovò **HPV-18** DNA in 53% (10/19) di mucose normali e nel **84%** (16/19) del tessuto di cancro colonrettale ; la correlazione fra tipi di cancro e percentuale di positività alla PCR-HPV era statisticamente significativa tramite chi-square test ($p < 0.01$). Questi dati indicano che HPV 18 poteva

infettare la mucosa normale del colon e che l'infezione poteva essere un fattore di rischio per lo sviluppo del cancro colon rettale. Yu HG ha esaminato 32 casi di coloretal adenocarcinoma: usando la PCR, l'HPV-DNA16 era stato riscontrato nel 21.9% di adenocarcinomi coloretali e 3.1% dei tessuti normali vicini. Solo 2 casi contenevano sia transcriptasi aberrante FHIT che infezione HPV, indicante che essi sono importanti eventi associati con adenocarcinoma colon rettale.

Ca ovarico. Atalay et al (2007, Turchia) ha osservato HPV nel 8.5% di 94 pazienti con Ca ovarico, e tutte presentavano un tumore sieroso-papillifero e stadio avanzato. Giordano et al. (2008, Italia) riscontrò HPV-DNA in 3 casi su 71 Ca ovarici (4.2%), di cui 21 borderline e 50 maligni.

Ca prostata. Leiros et al, (2005, Argentina) (**) riporta la presenza di HPV nel 41.5% di carcinoma della prostata, prevalentemente HPV 16, mentre tutte le iperplasie erano negative. Bali set al 2007, Grecia (**) ha riscontrato invece HPV-DNA solo in 2/42 carcinomi prostatici (4.8%). Noi (Fidelbo et al) nel 2012 su 50 carcinomi prostatici con Gleason sia superiore che inferiore a 7, ed anche nelle flogosi croniche, abbiamo riscontrato una media del 46% di positivi ad HPV, prevalentemente HPV 16 e 18.

Carcinoma vescicale. Barghi et al, 2005, Iran, (**) ha riscontrato nel 35.6% di 59 biopsie paraffinate di carcinoma vescicale a cellule di transizione HPV-DNA prevalentemente 16 e 18. Moonen et al 2007, Olanda, (**) su 107 casi ha trovato una prevalenza del 13.7%, prevalentemente HPV 18, seguito dal 16. De Gaetani su 101 cancri della vescica ha riscontrato HPV-DNA nel 39.5%, e la positività era più alta quando si esaminavano più sezioni del tessuto: tale variabilità dei risultati suggerisce che il virus non infetta uniformemente tutta la neoplasia. Noi (Fidelbo et al) nel 2010 su 85 ca uroteliali abbiamo riscontrato il 61.75% di positività ad HPV nei 3 stadi G1-2-3, prevalentemente HPV16.

Tumori cutanei. Melanoma. Su 12 pazienti con stadio III e IV di melanoma (AJCC), 7 (58%) erano positivi ad HPV con tecnica istochimica, ed avevano ricorrenza di recidiva e morivano di progressione del tumore, a differenza dei 5 casi HPV-negativi che invece non avevano ricorrenza ed erano sopravvissuti: l'HPV può quindi rappresentare un cofattore nello sviluppo del melanoma e può modulare una maggiore aggressività fenotipica. I tipi di HPV coinvolti nello sviluppo del melanoma possono risentire della immunità crociata espressa dai vaccini. Zakrezewska ha preso in considerazione il ruolo dell'HPV in 118 tumori di origine epiteliale Non Melanoma Skin Cancer (NMSC: carcinomi a cellule basali BCC o carcinomi a cellule squamose SCC); beta-HPV è risultato positivo nel 58% dei pazienti con NMSC e nel 78% con SCC. In essi è stata riscontrata la presenza di tipi HPV (5, 8, 24, 93), non prevenibili direttamente con il vaccino, se non eventualmente con reazioni crociate .

Da oltre un decennio è stata introdotta la **vaccinazione spontanea gratuita anti HPV** nelle adolescenti, soprattutto per combattere nelle donne il Ca della cervice, vagina e vulva; solo successivamente alcune regioni, ed ora tutto il SSN, ha esteso e suggerito la vaccinazione anche ai ragazzi. Inizialmente si è usato il vaccino quadrivalente che agiva contro i ceppi 6-11-16-18, successivamente è stato introdotto un bivalente verso 16-18 con una carica immunogenica maggiore, più durevole e crociata verso altri ceppi ("cross-protezione"); l'efficacia del vaccino *bivalente* però è maggiore: 92% e 100% per lesioni CIN

2 da HPV 31 e 45; 66% per lesioni da HPV 31, 33, 35, 52, 58. Recentemente è stato immesso in commercio un vaccino 9-valente che, oltre ai ceppi precedenti è attivo anche contro altri 5 HPV oncogeni (1, 33, 45, 52 e 58).

- Obiettivi

Ci siamo chiesti: **Qual'è il ruolo dell'HPV nelle patologie infettive e neoplastiche extragenitali?**
Quali risvolti epidemiologici e preventivi può comportare l'HPV ?
Quale ricaduta può avere la vaccinazione sulla epidemiologia oncologica ?

ASP Prov CT - % COPERTURE Vaccinazione HPV al 31.12.2016

COORTI FEMMINILI	COORTI MASCHILI
HPV Coorte 1996: 68,21	
HPV Coorte 1997: 65,71	
HPV Coorte 1998: 58,85	
HPV Coorte 1999: 62,73	
HPV Coorte 2000: 58,90	
HPV Coorte 2001: 56,44	
HPV Coorte 2002: 50,06	HPV Coorte 2002: 3,43
HPV Coorte 2003: 46,64	HPV Coorte 2003: 11,59
	HPV Coorte 2004: 12,44

09/04/17

Prof M. Fidelbo - RTI CT-ME-SR-
 EN- Università di Catania

Quindi obiettivo del nostro studio è stato **ipotizzare** come potrebbe cambiare negli anni, a decorrere dal 2060, distanza media di sviluppo di 40 anni in rapporto al tipo di tumore, l'epidemiologia oncologica a seguito dell'introduzione della vaccinazione anti HPV 9-valente, con la quale ipotizziamo il *best case*, ovvero il 97% di prevenzione dei tumori HPV-correlati.

- Materiali e metodi

Abbiamo considerato, ai fini dello studio, i dati ITACAN delle tre province del RTI (CT-ME-SR) monitorate a partire dal 2003 al 2008, confrontata con i dati nazionali; abbiamo analizzato la media annuale dei tumori in cui l'HPV gioca un ruolo certo o probabile nell'insorgenza della patologia .

Organo (CT-ME-SR)	Maschi	Femmine	Totali
cervice	0	79	79
vulva e vagina	0	39	39
pene	18	0	18
ano-rettali	255	183	438
orofaringe/testa collo	258	72	330
prostata	853	0	853
vescica	713	138	851
esofago	25	10	35
colonretto	445	405	850
ovaio	0	157	157
cute e melanoma	78	75	153
totale	2645	1158	3803

Tab. 1a: RTI incidenza 2003-2008 tumori HPV-correlati. (ITACAN)

Organo (CT-ME-SR)	Maschi	Femmine	Totali
cervice	0	11	11
vulva e vagina	0	0	0
pene	0	0	0
ano-rettali	75	55	130
orofaringe/testa collo	106	28	134
prostata	145	0	145
vescica	178	35	213
esofago	24	10	34
colonretto	253	223	476
ovaio	0	91	91
cute e melanoma	21	17	38
totale	802	470	1272

Tab. 1b: RTI mortalità 2003-2008 tumori HPV-correlati. (ITACAN)

Organo (ITALIA)	Maschi	Femmine	Totali
cervice	0	2000	2000
vulva e vagina	0	300	300
pene	500	0	500
ano-rettali	9500	6200	15700
orofaringe/testa collo	7200	2300	9500
prostata	35800	0	35800
vescica	22100	5100	27200
esofago	1400	600	2000
colonretto	21900	17000	38900
ovaio	0	4800	4800
melanoma	5300	5100	10400
totale	103700	43400	147100

Tab. 1c: ITALIA incidenza 2003-2008 tumori HPV-correlati. (ITACAN)

Organo (ITALIA)	Maschi	Femmine	Totali
cervice	0	370	370
vulva e vagina	0	0	0
pene	0	0	0
ano-rettali	2500	2000	4500
orofaringe/testa collo	4000	1100	5100
prostata	7700	0	7700
vescica	5000	1400	6400
esofago	1500	500	2000
colonretto	8500	7000	15500
ovaio	0	3500	3500
melanoma	1200	800	2000
totale	30400	16670	47070

Tab. 1d: ITALIA mortalità 2003-2008 per tumori HPV-correlati. (ITACAN)

Abbiamo calcolato dalla bibliografia la **percentuale media**, arrotondata all'unità, di cancri correlati all'HPV alto rischio (prevalentemente 16 e 18) distinguendoli in **Ca HPV-correlati certi** (cervice, vulva e vagina 91%, ano-rettali 80%, orofaringe/testa-collo 31%, pene 47 %), e **Ca HPV-correlati probabili** (esofago 33%, colonretto 45%, prostata 31%, vescica 38 % , Ca ovarico 6%, melanoma 58% , NMSC 58%) . Abbiamo sviluppato, in base a questa ipotesi, per le province di CT-ME-SR e per tutta la popolazione italiana, la riduzione di incidenza e mortalità sia per patologie oncologiche *HPV-correlate certe*, che *HPV-correlate probabili* per ogni singola patologia.

% HPV in Ca HPV-correlati "certi"

- cervice, vulva e vagina 91 %
- ano-rettali 80 %
- orofaringe/testa-collo 31 %
- pene 47 %

% HPV in Ca HPV-correlati "probabili"

- esofago 33 %
- colonretto 45 %
- prostata 31 %
- vescica 38 %
- Ca ovarico 6 %
- melanoma 58 %
- NMSC 58 %

Abbiamo stimato ottimisticamente una copertura vaccinale dal 50% al 90% degli adolescenti maschi e femmine dal 2020; abbiamo poi valutato l'ipotetica riduzione di nuovi casi e di morti per anno , per le patologie considerate sia *Ca HPV-correlati certi* che *probabili*, sia nel territorio delle tre province (CT-ME-SR) che a livello nazionale, a circa 30-40 anni di distanza dalla vaccinazione (epoca media di insorgenza del tumore per le sedi considerate).

Risultati

Con le stime ipotetiche sudescritte la vaccinazione comporterebbe in totale, per le **province di RTI CT-ME-SR**, a decorrere circa dal 2050-2060, con una copertura vaccinale del 50%, una probabile riduzione di 851 nuovi casi/anno, e di 276 morti/anno; mentre con copertura vaccinale al 90% avremo una probabile riduzione di 1529 casi/anno, e di 499 morti/anno.

Sede	Media casi 2003-2008	% HPV Correlati	Riduzione casi dal 2060
cervice	79	91%	37
vulva e vagina	39	91%	19
pene	18	47%	4
ano-rettali	438	80%	181
orofaringe/testa collo	330	31%	53
prostata	853	31%	136
vescica	851	38%	167
esofago	35	33%	6
colonretto	850	45%	197
ovaio	157	6%	5
melanoma	153	58%	46
totale	3803		851

Tab. 2a: RTI probabile riduzione nuovi casi/anno con copertura vaccinazione al 50%.

Sede	Media morti 2003-2008	% HPV Correlati	Riduzione morti dal 2060
cervice	11	91%	5
vulva e vagina	0	91%	0
pene	0	47%	0
ano-rettali	130	80%	54
orofaringe/testa collo	134	31%	21
prostata	145	31%	23
vescica	213	38%	42
esofago	34	33%	6
colonretto	476	45%	110
ovaio	91	6%	3
melanoma	38	58%	12
totale	1272		276

Tab. 2b: RTI probabile riduzione morti /anno con copertura vaccinazione al 50%.

Sede	Media casi 2003-2008	% HPV Correlati	Riduzione casi dal 2060
cervice	79	91%	66
vulva e vagina	39	91%	33
pene	18	47%	8
ano-rettali	438	80%	325
orofaringe/testa collo	330	31%	95
prostata	853	31%	245
vescica	851	38%	300
esofago	35	33%	11
colonretto	850	45%	355
ovaio	157	6%	9
melanoma	153	58%	82
totale	3803		1529

Tab. 3a: RTI probabile riduzione nuovi casi/anno con copertura vaccinale al 90%.

Sede	Media morti 2003-2008	% HPV Correlati	Riduzione morti dal 2060
cervice	11	91%	9
vulva e vagina	0	91%	0
pene	0	47%	0
ano-rettali	130	80%	97
orofaringe/testa collo	134	31%	39
prostata	145	31%	42
vescica	213	38%	75
esofago	34	33%	11
colonretto	476	45%	198
ovaio	91	6%	5
melanoma	38	58%	20
totale	1272		496

Tab. 3b: RTI probabile riduzione morti casi/anno con copertura vaccinale al 90%.

Abbiamo stimato a **livello nazionale** una copertura vaccinale ottimisticamente del 50%, e quindi calcolato una riduzione di **32.832** nuovi casi/anno e di **9.960** morti/anno.

Sede	Media casi 2003-2008	% HPV Correlati	Riduzione casi dal 2060
cervice	2000	91%	937
vulva e vagina	300	91%	141
pene	500	47%	121
ano-rettali	15700	80%	6469
orofaringe/testa collo	9500	31%	1517
prostata	35800	31%	5715
vescica	27200	38%	5323
esofago	2000	33%	340
colonretto	38900	45%	9015
ovaio	4800	6%	148
melanoma	10400	58%	3106
totale	147100		32832

Tab. 4a: ITALIA probabile riduzione nuovi casi/anno con copertura vaccinale al 50%.

Sede	Media morti 2003-2008	% HPV Correlati	Riduzione morti dal 2060
cervice	370	91%	174
vulva e vagina	0	91%	0
pene	0	47%	0
ano-rettali	4500	80%	1854
orofaringe/testa collo	5100	31%	814
prostata	7700	31%	1229
vescica	6400	38%	1252
esofago	2000	33%	340
colonretto	15500	45%	3592
ovaio	3500	6%	108
melanoma	2000	58%	597
totale	47070		9960

Tab. 4b: ITALIA probabile riduzione morti casi/anno con copertura vaccinazione al 50%.

Sede	Media casi 2003-2008	% HPV Correlati	Riduzione casi dal 2060
cervice	2000	91%	1687
vulva e vagina	300	91%	253
pene	500	47%	218
ano-rettali	15700	80%	11643
orofaringe/testa collo	9500	31%	2730
prostata	35800	31%	10288
vescica	27200	38%	9581
esofago	2000	33%	612
colonretto	38900	45%	16227
ovaio	4800	6%	267
melanoma	10400	58%	5592
totale	147100		59098

Tab 4c : ITALIA - probabile riduzione nuovi casi / anno con copertura vaccinale al 90% (Fonte ITACAN)

Sede	Media morti 2003-2008	% HPV Correlati	Riduzione morti dal 2060
cervice	370	91%	312
vulva e vagina	0	91%	0
pene	0	47%	0
ano-rettali	4500	80%	3338
orofaringe/testa collo	5100	31%	1466
prostata	7700	31%	2213
vescica	6400	38%	2255
esofago	2000	33%	612
colonretto	15500	45%	6466
ovaio	3500	6%	195
melanoma	2000	58%	1075
totale	47070		17932

Tab 4d : ITALIA – probabile **riduzione morti / anno** con copertura vaccinale al 90% (Fonte ITACAN)

- Conclusioni

L'80% dei tumori *HPV-correlati certi* sono riconducibili ai sottotipi 16 e 18. Questi possono essere prevenuti con vaccini anti-Hpv bivalenti, quadrivalenti ed enavalenti. Un ulteriore 12% dei tumori è attribuibile ai 5 sottotipi supplementari del virus (31, 33, 45, 52, 58) che possono essere prevenuti con il vaccino enavalente. I condilomi ano genitali sono causati dai sottotipi Hpv 6 e 11 entrambi bersaglio dei vaccini anti-Hpv quadrivalenti ed enavalenti.

Il modello ipotetico da noi elaborato con questa formula mostra, anche considerando solo le patologie oncologiche *HPV-correlate certe* per le province di CT-ME-SR, l'importanza di promuovere una politica vaccinale anti-HPV sempre più allargata, e conferma come ciò possa comportare una notevole risparmio in termini di incidenza, mortalità e risorse umane ed economiche in termini di interventi diagnostico-terapeutici. A tutto ciò v'è aggiunto il vantaggio che la vaccinazione potrebbe avere anche sulle patologie oncologiche *HPV-correlate probabili e benigne*.

Considerato che i genotipi mirati dal vaccino quadrivalente si sono ridotti notevolmente, nelle aree geografiche sottoposte a vaccinazione, anche tra gli uomini non vaccinati, tale fenomeno suggerisce l'acquisizione di una "immunità di gregge".

Da queste considerazioni viene da concludere che una attenta politica vaccinale dovrebbe comportare il massimo impegno dei medici a migliorare l'aderenza della popolazione adolescenziale, se non addirittura ipotizzare una *vaccinazione obbligatoria anti-HPV*, qualora venisse confermata dalla letteratura il ruolo etiopatogenetico dell'HPV nelle patologie oncologiche *HPV-correlate certe e probabili*.

BIBLIOGRAFIA

- * Monografia (*) Infezione da HPV: dalla diagnosi precoce alla prevenzione primaria. *Rapporto ISTISAN 10/48. Atti convegno ISS. 8-9 febbraio 2010.*
- ** Monografia (**) Human Papillomavirus, *Monografia IARC working Group, 2005- 2007.*
- ** Monografia (***) Morbidity and Mortality Weekly Report, 2016;65(26):661-6.
- Ang K. Kian, M.D. et al, Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. (10.1056/NEJMoa0912217) published on June 7, 2010, at NEJM.org.
 - Bodaghi S. et al. Colorectal papillomavirus infection in colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2005 April 15; 11(8): 2862–2867.
 - Cheng JY, Sheu LF, Meng CL, Lee WH, Lin JC. Detection of human papillomavirus DNA in colorectal carcinomas by polymerase chain reaction. *Gut.* 1995;37:87–90. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)].
 - Cheng YW, Chiou HL, Sheu GT, et al. The association of human papillomavirus 16/18 infection with lung cancer among nonsmoking Taiwanese women. *Cancer Res.* 2001;61:2799–803.[[PubMed](#)].
 - Chow E. et al. *Hpv: l'immunizzazione femminile riduce il rischio di cancro anche negli uomini.* Alfred Health and Monash University in Melbourne, Australia. *Lancet Infect Dis.* 2016. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30116-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27282422>
 - Chung CH, Gillison ML. Human papillomavirus in head and neck cancer: its role in pathogenesis and clinical implications. *Clin Cancer Res* 2009;15(22):6758-62.
 - Da Costa MM, Hogeboom CJ, Holly EA, Palefsky JM. Increased risk of high-grade anal neoplasia associated with a human papillomavirus type 16 E6 sequence variant. *J Infect Dis.* 2002;185:1229–37.[[PubMed](#)]
 - De Gaetani C. et al, Detection of human papillomavirus DNA in urinary bladder carcinoma by in situ hybridisation. *J Clin Pathol v.52(2); 1999 Feb*
 - Derancourt C, Mougin C, Chopard Lallier M, Coumes-Marquet S, Drobacheff C, Laurent R. Oncogenic HPV in extragenital Bowen revealed by in situ hybridization. *Ann Dermatol Venereol* 2001;28(6-7):715-8.
 - Didier Dréau PhD, Cathy Culberson MS, Sharon Wyatt BS, Walter D. Holder, Jr., MD. Human Papilloma Virus in Melanoma Biopsy Specimens and Its Relation to Melanoma Progression. *Ann Surg.* 2000 May; 231(5): 664–671.
 - Fidelbo M. et al. Ruolo del Papilloma Virus Umano (HPV) nei carcinomi extragenitali. Registro Tumori Integrato CT-ME-SR-EN, Dip. GF Ingrassia. www.registri-tumori.it/cms/it/node/2586. 25 gen 2013.
 - Fidelbo M. et al. Ruolo del Papilloma Virus Umano (HPV) nei carcinomi urinari e colon-rettali . Registro Tumori Integrato CT-ME-SR-EN, Dip. GF Ingrassia. www.registro-tumori-integrato.it/.../ruolo-del-papilloma-virus-umano-hpv-nei-carcin. 13 apr 2015
 - Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:709–20.[[PubMed](#)]
 - Iftner A, Klug SJ, Garbe C, et al. The prevalence of human papillomavirus genotypes in nonmelanoma skin cancers of nonimmunosuppressed individuals identifies high-risk genital types as possible risk factors. *Cancer Res.* 2003;63:7515–9.[[PubMed](#)]

- *Kaya H, Kotiloglu E, Inanli S, et al.* Prevalence of human papillomavirus (HPV) DNA in larynx and lung carcinomas. *Pathologica*. 2001;93:531-4. [[PubMed](#)]
- *Kirgan D, Manalo P, Hall M, McGregor B.* Association of human papillomavirus and colon neoplasms. *Arch Surg*. 1990;125:862-5. [[PubMed](#)].
- *Yu HG, Shun LB, Luo HS, et al.* Deletion of the FHIT gene in human colorectal cancer is independent of high-risk HPV infection. *Int J Colorectal Dis*. 2002;17:396-401. [[PubMed](#)]
- *Larkin M .* HPV: le verruche anogenitali possono indurre displasia o carcinoma.- *Jama Dermatology* . 5 agosto 2016
- *Lee YM, Leu SY, Chiang H, Fung CP, Liu WT.* Human papillomavirus type 18 in colorectal cancer. *J Microbiol Immunol Infect*. 2001;34:87-91. [[PubMed](#)]
- *McGregor B, Byrne P, Kirgan D, Albright J, Manalo P, Hall M.* Confirmation of the association of human papillomavirus with human colon cancer. *Am J Surg*. 1993;166:738-40. [[PubMed](#)]
- *Miralles-Guri et al.* HPV prevalence and type distribution in penile carcinoma. *J Clin Pathol* 2009; 62:870-878. doi:10.1136/jcp.2008.063149.
- *Pfister H. Chapter :* Human papillomavirus and skin cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003:52-6. [[PubMed](#)]
- *Ringstrom E, Peters E, Hasegawa M, Posner M, Liu M, Kelsey KT.* Human papillomavirus type 16 and squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res*. 2002;8:3187-92. [[PubMed](#)]
- *Ritchie JM, Smith EM, Summersgill KF, et al.* Human papillomavirus infection as a prognostic factor in carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Int J Cancer*. 2003;104:336-44. [[PubMed](#)]
- *Shah KV, Daniel RW, Simons JW, Vogelstein B.* Investigation of colon cancers for human papillomavirus genomic sequences by polymerase chain reaction. *J Surg Oncol*. 1992;51:5-7. [[PubMed](#)]
- *Shen ZY, Hu SP, Lu LC, et al.* Detection of human papillomavirus in esophageal carcinoma. *J Med Virol*. 2002;68:412-6. [[PubMed](#)]
- *Syrjanen KJ.* HPV infections and oesophageal cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55:721-8. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
- *Sotlar K, Koveker G, Aepinus C, Selinka HC, Kandolf R, Bultmann B.* Human papillomavirus type 16-associated primary squamous cell carcinoma of the rectum. *Gastroenterology*. 2001;120:988-94. [[PubMed](#)]
- *Strickler HD, Schiffman MH, Shah KV, et al.* A survey of human papillomavirus 16 antibodies in patients with epithelial cancers. *Eur J Cancer Prev*. 1998;7:305-13. [[PubMed](#)]
- *Zakrzewska K* Studio dell'associazione tra papilloma virus umani (HPV) e tumori cutanei epiteliali (non-melanoma skin cancer, NMSC)
- *Zakrzewska K; Elisa Regalbuto; Federica Pierucci; Rosaria Arvia; Sandra Mazzoli; Alessia Gori; Vincenzo de Giorgi* (2012). Pattern of HPV infection in basal cell carcinoma and in perilesional skin biopsies from immunocompetent patients. *VIROLOGY JOURNAL*, vol. 9, pp. 1-8, ISSN:1743-422X