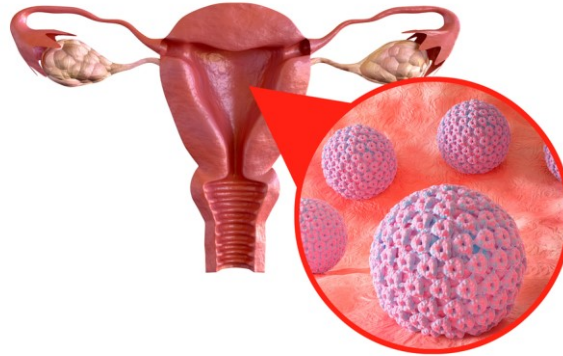


TUMORI FEMMINILI E L'HPV: E' CAMBIATO QUALCOSA NEL NUOVO MILLENNIO?

HUMAN PAPILLOMAVIRUS



# La vaccinazione contro l'HPV

caratteristiche, obiettivi, coperture ed efficacia

Dott.ssa Francesca Valent

Venerdì 20 settembre 2024

Udine, Sala Convegni Ordine dei Medici Via Diaz 30

# **Caratteristiche**

# I vaccini contro l'HPV

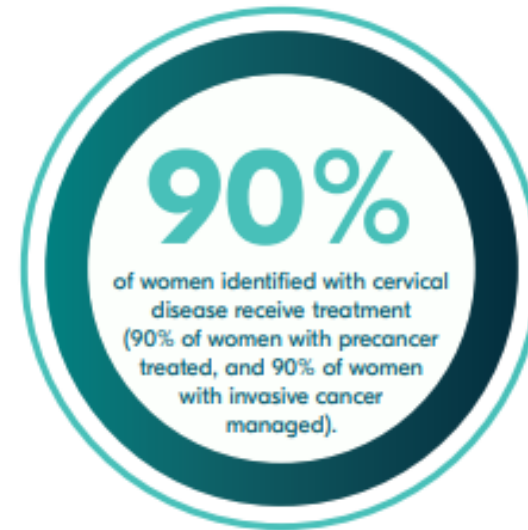
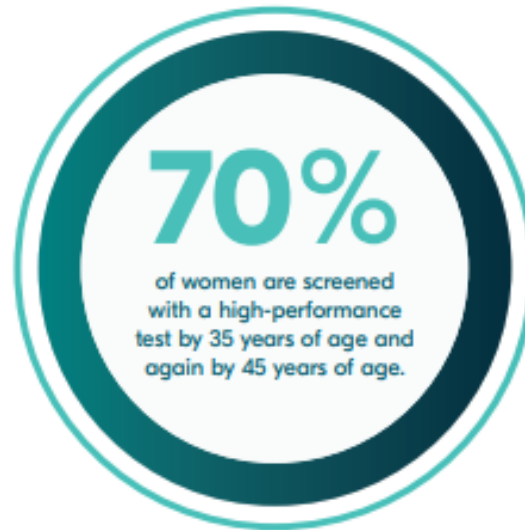
- Sono composti da **proteine purificate** da alcuni tipi di Hpv, che formano **particelle simil-virali** (Vlp, Virus-like Particles, che mimano il capsido virale) associate a sostanze **adiuvanti**
- Primi autorizzati in Europa:
  - vaccino *quadrivalente* dal 2006 (contro Hpv 16, Hpv 18, responsabili di circa il 70% dei tumori del collo dell'utero - alto rischio oncogeno, e Hpv 6 e Hpv 11, responsabili del 90% dei condilomi genitali - basso rischio oncogeno)
  - vaccino *bivalente* dal 2007 (contro Hpv 16 e Hpv 18, alto rischio oncogeno)
- Autorizzato nel 2015 vaccino *9-valente* contro Hpv 6, 11, 16 e 18 più altri 5 sierotipi oncogeni (1, 33, 45, 52 e 58)

# Obiettivi

# Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: World Health Organization; 2020

## This global strategy to eliminate cervical cancer proposes:

- a vision of a world where cervical cancer is eliminated as a public health problem;
- a threshold of 4 per 100 000 women-years for elimination as a public health problem;
- the following 90-70-90 targets that must be met by 2030 for countries to be on the path towards cervical cancer elimination:



Ma l'infezione da HPV non riguarda solo le femmine!

# Indicazioni e offerta gratuita in FVG

## **Indicazioni terapeutiche**

Immunizzazione attiva di individui a partire dai 9 anni di età contro le seguenti patologie da HPV:

- Lesioni precancerose e tumori che colpiscono il collo dell'utero, la vulva, la vagina e l'ano causati dai sottotipi di HPV contenuti nel vaccino
- Condilomi genitali (Condyloma acuminata) causati da tipi specifici di HPV

# Indicazioni e offerta gratuita in FVG

## **Offerta gratuita in FVG: la storia in brevissimo**

- Alle ragazze, a partire dal 2008 (coorte di nascita 1997, con recupero delle quindicenni, coorte 1993) con il vaccino bivalente, poi quadrivalente e poi 9-valente
- Ai ragazzi, dal 2015 (coorte di nascita 2004), prima della raccomandazione nazionale (2017)

# Indicazioni e offerta gratuita in FVG

## Offerta gratuita in FVG: attuale offerta adolescenti

- ***DGR n 1919 del 16 dicembre 2022 (Aggiornamento dell'offerta vaccinale per infanzia e adolescenza nella Regione Friuli Venezia Giulia)***

Adolescenti nel corso del **12° anno di vita** (2 dosi)

NB

La DGR n. 1919 del 2022 estendeva la gratuità fino al compimento dei 25 anni in persone mai vaccinate (24 anni e 364 giorni) – ciclo da 15 anni: 3 dosi.

La successiva DGR n. 1549 del 2023 (adulti) ha esteso il diritto alla gratuità della vaccinazione HPV, è esteso fino a 26 anni di età compresi (**26 anni e 364 giorni**) *se mai vaccinati*.

# Indicazioni e offerta gratuita in FVG

## **Offerta gratuita in FVG: attuale offerta adulti in categorie a rischio**

- ***DGR n 1549 del 6 ottobre 2023 (Aggiornamento dell'offerta vaccinale per adulti, anziani e soggetti a rischio nella Regione Friuli Venezia Giulia)***
  - soggetti HIV+
  - soggetti affetti da patologie per cui richiedono o sono candidati a terapie con immunomodulatori e immunosoppressori che possono aumentare il rischio di infezioni da HPV (es: malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), sclerosi multipla ecc.)
  - Uomini che fanno sesso con uomini (MSM)
  - *Donne precedentemente trattate per lesioni da CIN 2+*

**Coperture**

# Copertura del target primario (adolescenti)

Circa 4200 bambini all'anno

|  | coorte di nascita | dosi | totale | maschi | femmine |
|--|-------------------|------|--------|--------|---------|
|  | 2007              | 2    | 67,7%  | 65,5%  | 70,0%   |
|  | 2008              | 2    | 66,4%  | 63,3%  | 69,6%   |
| } covid                                    | 2009              | 2    | 63,7%  | 60,4%  | 67,1%   |
|  | 2010              | 2    | 65,0%  | 62,7%  | 67,5%   |
| } In chiamata per seconde dosi entro 31/12 | 2011              | 2    | 47,8%  | 45,7%  | 50,0%   |
|  | 2012              | 2    | 12,4%  | 12,2%  | 12,5%   |

| coorte di nascita | dosi | totale | maschi | femmine |
|-------------------|------|--------|--------|---------|
| 2007              | 2    | 67,7%  | 65,5%  | 70,0%   |
| 2008              | 2    | 66,4%  | 63,3%  | 69,6%   |
| 2009              | 2    | 63,7%  | 60,4%  | 67,1%   |
| 2010              | 2    | 65,0%  | 62,7%  | 67,5%   |
| 2011              | 1    | 70,8%  | 68,8%  | 72,8%   |
| 2012              | 1    | 67,3%  | 64,7%  | 70,0%   |

Ann Ist Super Sanità 2023 | Vol. 59, No. 3: 223-230  
DOI: 10.4415/ANN\_23\_03\_09

Vaccination against human papilloma virus in a Northeastern Italian area

Francesca Valent, Laura Deroma and Giulia Degani  
SOC Igiene e Sanità Pubblica, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine, Italy

# Copertura delle donne trattate per CIN2+

Circa 300 all'anno

Da 1/1/2024, la D1 viene proposta e, in caso di consenso, somministrata subito dopo l'intervento direttamente nella Struttura di Ginecologia e Ostetricia (sedi: Udine, Latisana, Palmanova, San Daniele, Tolmezzo) da parte di personale del reparto.

Per D2 e D3 le donne vengono prese in carico dal Servizio Vaccinazioni del Dipartimento di Prevenzione.

Ad agosto 2024: adesione a D1 >70% (in precedenza adesione stimata circa 35%)

**Efficacia  
(e sicurezza)**

# Sicurezza

- Vaccino molto sicuro (oltre 270 milioni di dosi somministrate in 20 anni)
- I più comuni effetti avversi sono dolore, arrossamento e gonfiore nel sito di inoculo (muscolo deltoide), nausea, cefalea, vertigini, lipotimia, tutti di modesta entità e breve durata

# Efficacia: letteratura internazionale

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

## ORIGINAL ARTICLE

### HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer

Jiayao Lei, Ph.D., Alexander Ploner, Ph.D., K. Miriam Elfström, Ph.D.,  
Jiangrong Wang, Ph.D., Adam Roth, M.D., Ph.D., Fang Fang, M.D., Ph.D.,  
Karin Sundström, M.D., Ph.D., Joakim Dillner, M.D., Ph.D.,  
and Pär Sparén, Ph.D.

#### ABSTRACT

##### BACKGROUND

The efficacy and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in preventing high-grade cervical lesions have been shown. However, data to inform the relationship between quadrivalent HPV vaccination and the subsequent risk of invasive cervical cancer are lacking.

##### METHODS

We used nationwide Swedish demographic and health registers to follow an open population of 1,672,983 girls and women who were 10 to 30 years of age from 2006 through 2017. We assessed the association between HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer, controlling for age at follow-up, calendar year, county of residence, and parental characteristics, including education, household income, mother's country of birth, and maternal disease history.

##### RESULTS

During the study period, we evaluated girls and women for cervical cancer until their 31st birthday. Cervical cancer was diagnosed in 19 women who had received the quadrivalent HPV vaccine and in 538 women who had not received the vaccine. The cumulative incidence of cervical cancer was 47 cases per 100,000 persons among women who had been vaccinated and 94 cases per 100,000 persons among those who had not been vaccinated. After adjustment for age at follow-up, the incidence rate ratio for the comparison of the vaccinated population with the unvaccinated population was 0.51 (95% confidence interval [CI], 0.32 to 0.82). After additional adjustment for other covariates, the incidence rate ratio was 0.37 (95% CI, 0.21 to 0.57). After adjustment for all covariates, the incidence rate ratio was 0.12 (95% CI, 0.00 to 0.34) among women who had been vaccinated before the age of 17 years and 0.47 (95% CI, 0.27 to 0.75) among women who had been vaccinated at the age of 17 to 30 years.

##### CONCLUSIONS

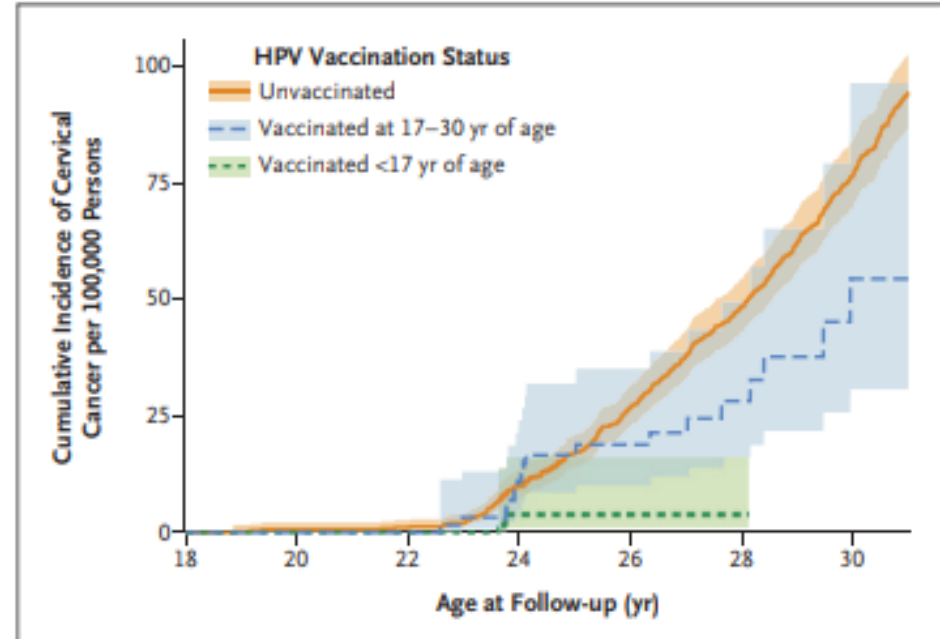
Among Swedish girls and women 10 to 30 years old, quadrivalent HPV vaccination was associated with a substantially reduced risk of invasive cervical cancer at the population level. (Funded by the Swedish Foundation for Strategic Research and others.)

From the Departments of Medical Epidemiology and Biostatistics (J.L., A.P., P.S.) and Laboratory Medicine (K.M.E., J.W., K.S., J.D.) and the Institute of Environmental Medicine (F.F.), Karolinska Institutet, the Regional Cancer Center Stockholm Gotland (K.M.E.), and the Karolinska University Laboratory, Karolinska University Hospital (J.D.), Stockholm, the Department of Communicable Disease Control and Health Protection, Public Health Agency of Sweden, Solna (A.R.), and the Department of Translational Medicine, Lund University, Lund (A.R.) — all in Sweden. Address reprint requests to Dr. Lei at Nobels väg 12A, 171 65 Solna, Sweden, or at jiayao.lei@ki.se.

N Engl J Med 2020;383:1340-8.

DOI: 10.1056/NEJMoa1917338

Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society.



**Figure 2. Cumulative Incidence of Invasive Cervical Cancer According to HPV Vaccination Status.**

Age at follow-up is truncated in the graph because no cases of cervical cancer were observed in girls younger than 18 years of age.

# Efficacia: dati locali



AIMS Medical Science, 11(3): 220–231.  
DOI: 10.3934/medsci.2024017  
Received: 05 March 2024  
Revised: 15 May 2024  
Accepted: 25 June 2024  
Published: 03 July 2024

<http://www.aimspress.com/journal/medicalScience>

## Research article

### A case-control study on cervical cancer screening outcome and HPV vaccination among young women in the Italian area of Udine

Francesca Valent\* and Valentina Moretti

SOC Igiene e Sanità Pubblica, Dipartimento di Prevenzione, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, 33100 Udine, Italy

\* **Correspondence:** Email: francesca.valent@asufc.sanita.fvg.it; Tel: +390432553210.

**Abstract:** The age for starting cervical cancer screening for women who were fully vaccinated against human papilloma virus (HPV) in adolescence could be increased from 25 to 30 years. In Italy, some regional governments have revised their screening programs accordingly, though others haven't. Local data on the effectiveness of the HPV vaccine may be helpful in encouraging updates in the screening protocols. We conducted a case-control study based on routine-collected anonymized administrative health data to evaluate the outcomes of first round cervical screening in women living in the Udine area of Italy, according to their vaccinal status. In the study, we included women born between 1993 and 1997, those that were living in the Udine area from 2008 to 2022, and those that participated in the regional cervical cancer screening program for at least one round from 2018 to 2022 (n = 2191). Of these women, 850 had been fully vaccinated before 15 years of age, 887 were vaccinated at age 15 or later, 39 were incompletely vaccinated, and 415 had never been vaccinated. 2140 women had a negative pap-test result and 51 had some type of non-normal result. The odds ratio for having a non-negative result was 0.23 for vaccinated vs non-vaccinated women (95% confidence interval 0.13–0.40). Only 0.2% of vaccinated women had CIN2+ lesions compared to 1.0% of CIN2 and 2.6% of CIN3 of non-vaccinated women (odds ratio of CIN2+ was 0.10, 95% confidence interval 0.04–0.26). The first invitation to the regional cervical cancer screening could be delayed in women who were vaccinated against HPV.

**Keywords:** human papilloma virus; cervical cancer; screening; vaccination; case-control study

**Table 2.** Cervical cancer screening outcome in women living in the ASUFC area (Udine, Italy), born from 1993 to 1997 and participating in the regional cervical cancer screening program from 2018 to 2022, by HPV vaccination status.

| HPV vaccination          | Cervical cancer screening outcome |                   |                   |                   |
|--------------------------|-----------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                          | Negative<br>N (row %)             | CIN1<br>N (row %) | CIN2<br>N (row %) | CIN3<br>N (row %) |
| Not vaccinated           | 390 (94.0%)                       | 10 (2.4%)         | 4 (1.0%)          | 11 (2.6%)         |
| Vaccinated $\geq 1$ dose | 1759 (98.5%)                      | 19 (1.1%)         | 4 (0.2%)          | 3 (0.2%)          |

\*Note: crude Odds Ratio of CIN2+ vs negative or CIN1 in vaccinated  $\geq 1$  dose vs not vaccinated: 0.10, 95% Confidence Interval: 0.04–0.26.

## La vaccinazione contro l'HPV

Il vaccino è sicuro. Non contiene virus vivi e quindi non può provocare l'infezione, ma è in grado di indurre una risposta immunitaria contro il virus.

I numerosi studi fatti finora e i sistemi di sorveglianza post marketing di tutti i Paesi europei ed extraeuropei hanno dimostrato che il vaccino è ben tollerato.

Le più comuni reazioni avverse sono in genere di lieve entità e breve durata: si possono osservare dolore e rossore nella zona dell'iniezione, febbre, nausea, vertigini, mal di testa e dolori articolari.



Il vaccino non cura l'infezione ma è efficace nel prevenirla.

Funziona nei confronti dei tipi di HPV che più spesso causano lesioni e tumore e mostra la sua massima efficacia prima del possibile contatto con il virus, cioè prima dell'inizio dei rapporti sessuali. Tuttavia, anche per le persone adulte è stato dimostrato che il vaccino mantiene una buona efficacia, anche se questa diminuisce con l'età per l'alta probabilità di aver già avuto contatti con i virus HPV in relazione all'attività sessuale.

Recenti studi dimostrano che il vaccino può prevenire le recidive nelle donne che hanno già incontrato il virus e sviluppato lesioni precancerose o cancerose se viene somministrato entro i 12 mesi dal trattamento.

## Dipartimento di Prevenzione

SOC Igiene e Sanità Pubblica

Servizio Vaccinazioni

Per informazioni e prenotazioni,  
rivolgeti alla sede vaccinale più vicina  
del Dipartimento di Prevenzione



**ASU FC**  
Azienda sanitaria  
universitaria  
Friuli Centrale



REGIONE AUTONOMA  
FRIULI VENEZIA GIULIA

## L'infezione da Papilloma Virus Umano (HPV)

Quella degli HPV+ una famiglia di virus molto diffusi, costituita da oltre 100 sierotipi, molti dei quali possono infettare l'apparato genitale sia femminile che maschile.

L'infezione si trasmette per contatto tra persone, principalmente attraverso i rapporti sessuali, anche non completi.

L'uso del preservativo riduce, ma non impedisce, la trasmissione del virus in quanto questo può essere presente anche in parti di pelle non protette dal preservativo.



Generalmente le infezioni da HPV sono transitorie, asintomatiche e nella maggior parte dei casi guariscono spontaneamente.

Determinati tipi di HPV, però, possono provocare i condilomi (escrescenze a livello delle mucose genitali o orali) e in alcuni casi possono verificarsi alterazioni cellulari delle mucose del collo dell'utero, della vulva, della vagina, dell'ano, del pene e dell'orofaringe che, se persistenti e non curate, possono evolvere in tumore.

Dall'infezione allo sviluppo del tumore possono passare molti anni.

Il carcinoma della cervice uterina è stato il primo cancro a essere riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come totalmente causato da un'infezione virale.

Per l'infezione da HPV non esiste una cura specifica.



Per prevenire o diagnosticare e trattare tempestivamente le alterazioni delle cellule del collo dell'utero provocate dal virus HPV, occorre eseguire regolarmente lo screening tramite HPV test o PAP test (il test raccomandato è diverso a seconda dell'età della donna).

Per le altre sedi del corpo, però, non esistono screening.

Esiste tuttavia un vaccino.



Il vaccino attualmente utilizzato è efficace nei confronti di 9 tipi di HPV (i sierotipi 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) e protegge da quasi il 90% dei tumori del collo dell'utero, intorno all'80% degli altri tipi di tumori HPV correlati e da quasi il 100% dei condilomi.

Il ciclo vaccinale prevede 2 dosi se effettuato entro i 15 anni di età; dopo il ciclo prevede 3 dosi. Si tratta di iniezioni intramuscolari da effettuare nel deltoide (muscolo del braccio).

In ASUFC, la vaccinazione è eseguita dagli operatori sanitari degli ambulatori vaccinali o in ambulatori ginecologici per le donne trattate per lesioni cervicali di grado elevato (CIN 2+).

In Friuli Venezia Giulia la vaccinazione viene offerta gratuitamente a diverse categorie di persone, tra cui:

- ✓ i giovani (femmine e maschi) fino ai 26 anni compresi se non ancora vaccinati per HPV
- ✓ le donne con storia documentata di trattamento per lesioni cervicali di grado elevato (CIN2+)

Per tutte le persone adulte, anche al di fuori dell'offerta gratuita, è comunque possibile effettuare la vaccinazione presso gli ambulatori vaccinali dell'ASUFC in regime di co-pagamento.

