

**VACCINAZIONE
HPV ADIUVANTE**
Update, indicazioni
e risultati
Alessandro Ghelardi

Vaccinazione HPV adiuvante - Update, indicazioni e risultati

Alessandro Ghelardi

I vaccini profilattici contro il papillomavirus umano (HPV) sono stati sviluppati per prevenire infezioni e malattie legate all'HPV stesso; prevalentemente diretti verso i tipi di HPV oncogeni [1,2]; sono rappresentati inizialmente dal vaccino bivalente (2vHPV; HPV16/18) e quadrivalente (4vHPV; HPV6/11/16/18). Nella loro efficacia clinica, i vaccini HPV proteggono da virus alto rischio, dove specificamente l'immunizzazione verso HPV 16 e 18 è in grado di prevenire circa il 70% dei tumori cervicali e una parte sostanziale di altri tumori correlati all'HPV [3,4]. Con l'introduzione del vaccino HPV 9-valente (9vHPV), oltre ai tipi già citati virotipi si aggiunge la protezione verso cinque ulteriori HPV ad alto rischio (31/33/45/52/58) arrivando ad una copertura che complessivamente rappresenta circa il 90% dei virus inducenti lesioni cervicali e altri tumori HPV correlati [3,4]. I vaccini 4vHPV e 9vHPV proteggono inoltre contro HPV6 e 11, causanti circa il 90% dei casi di verruche genitali (GW) [5].

Dopo aver stabilito l'efficacia, l'immunogenicità e la sicurezza in vari studi clinici, i vaccini HPV sono stati autorizzati per la prima volta nel 2006 (4vHPV), 2007 (2vHPV) e 2014 (9vHPV) [1,2].

La popolazione target principale per la vaccinazione contro l'HPV è costituita da giovani adolescenti, con l'obiettivo di vaccinare prima della potenziale esposizione all'HPV stesso attraverso l'attività sessuale [6,7]. Per aumentare l'adesione al programma vaccinale vari Stati hanno considerato anche la vaccinazione catch-up di adolescenti e adulti. Ad esempio, nell'Unione Europea la vaccinazione 9vHPV è indicata per persone di età ≥ 9 anni senza alcun limite massimo di età, contro le lesioni premaligne e tumori della cervice, della vulva, della vagina e dell'ano causati dai tipi di HPV del vaccino e da GW [8]; negli Stati Uniti (US) invece, il vaccino 9vHPV è approvato per l'uso nelle ragazze e nelle donne di età compresa tra 9 e 45 anni per la prevenzione delle lesioni pretumorali cervicali, vulvari, vaginali e anali, dell'orofaringe e tumori del distretto testa-collo, mentre nell'uomo ha indicazione in prevenzione dei tumori a testa- collo, GW, per la prevenzione del cancro anale, dell'orofaringe con range di età 9-45 anni [9]. Appare quindi evidente che sebbene i giovani adolescenti siano il target primario della vaccinazione, anche gli adulti possono beneficiare dai vaccini contro l'HPV. Il Comitato consultivo statunitense sulle pratiche di immunizzazione raccomanda la vaccinazione di catch-up fino a 26 anni di età e suggerisce una valutazione decisionale clinica per quanto riguarda la vaccinazione contro l'HPV negli adulti fino a 45 anni [7], indipendentemente dallo stato di infezione da HPV.

Un'anamnesi di infezione da HPV o di malattia correlata non rappresenta infatti una controindicazione alla vaccinazione [8,9]. I soggetti trattati per la malattia HPV correlata rimangono ad alto rischio di successive lesioni dovute allo stesso tipo o a nuove infezioni, anche dopo un trattamento chirurgico [10-15]. Pertanto, per questo motivo, c'è chi sta facendo spazio l'idea clinica di utilizzare vaccini profilattici contro l'HPV prima, durante o dopo un trattamento chirurgico ("vaccinazione peri-trattamento") nei soggetti con tumori e precancerosi associati all'HPV.

Attenzione, come discuteremo in dettaglio qui di seguito, la vaccinazione profilattica contro l'HPV non è in grado di eliminare l'infezione attiva e persistente da HPV o il tessuto displastico non resecato durante l'intervento chirurgico. Tuttavia, la vaccinazione può ragionevolmente prevenire nuove infezioni da HPV causate da diversi tipi di HPV, nonché la reinfezione con lo stesso tipo di HPV, sia per una nuova esposizione. La prevenzione del

vaccino si estende inoltre ad una nuova esposizione (cioè da un eventuale nuovo partner infetto), sia dall'autoinoculazione da un sito produttivo adiacente o distante sede di infezione attiva.

In questa review, ci proponiamo di: (1) descrivere l'insieme delle prove relative all'uso della vaccinazione profilattica contro l'HPV in pazienti affetti da HPV malattia prima, durante o dopo il trattamento chirurgico; (2) discutere i potenziali meccanismi per spiegare i benefici osservati della vaccinazione profilattica contro l'HPV in pazienti con malattia HPV indotta, nel contesto della nostra visione contemporanea della storia naturale dell'HPV; (3) descrivere e tentare di correggere la confusione sulla terminologia che si è verificata nel valutare gli effetti clinici della vaccinazione contro l'HPV malattia recidiva in individui trattati chirurgicamente. Il termine "ricorrenza", ad esempio, è ambiguo e può essere fuorviante nel contesto della vaccinazione contro l'HPV, come spiegato nel presente documento. Seppur con potenziali sottigliezze su come la malattia recidiva possa essere prevenuta con la vaccinazione contro l'HPV, il meccanismo rimane lo stesso, vale a dire l'efficacia profilattica nel prevenire una nuova infezione HPV o re- infezione con lo stesso tipo a causa della scarsa risposta immunologica da infezione naturale [16].

Revisione della letteratura valutante la vaccinazione HPV peri-trattamento nelle persone con lesioni pretumorali e malattia correlata all'HPV

Le donne trattate per neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN) hanno un rischio considerevolmente più elevato di sviluppare una successiva malattia cervicale correlata all'HPV e malattia extra cervicale per almeno 20 anni dopo il trattamento [10-13]. Sono stati riportati alti tassi di CIN2 o maggiore (CIN2+) dopo procedura di escissione elettrochirurgica ad ansa (LEEP) e laser conizzazione (~4-8%) [14,15] e il rischio di successivo cancro cervicale è superiore di >3 volte rispetto alla popolazione generale [10].

Le donne con CIN2+ trattate sono anche a più alto rischio per altre patologie HPV correlate, rappresentate dalla neoplasia intraepiteliale anale di grado 3 (AIN3), neoplasia intraepiteliale vulvare di grado 3 (VIN3), neoplasia epiteliale vaginale neoplasia di grado 3 (VaIN3) e tumori orofaringei [10-12]. Di conseguenza, nel complesso, la mortalità associata all'HPV è aumentato di circa 5 volte in questa popolazione [10]. L'aumento del rischio di recidiva e di successiva malattia correlata all'HPV può essere spiegata da escissione incompleta della malattia, o da un'infezione persistente da HPV o diagnosi errata di neoplasia maligna invasiva valutata erroneamente come preinvasiva [10,14,15]. Tuttavia, anche se non è stato compreso in modo completo, una combinazione di stile di vita e fattori biologici (ad esempio, sensibilità intrinseca all'infezione da HPV e persistenza, persistenza di fattori di rischio comportamentali, polimorfismi genetici, variazioni immunitarie, microbioma) possono predisporre alcuni individui essere particolarmente sensibili all'infezione o alla reinfezione persistente da HPV, aumentando il rischio di neoplasie maligne [10].

Lo stesso individuo può contrarre più infezioni causate da diversi tipi di HPV contemporaneamente o in tempi diversi, date le variabili e la risposta immunitaria tipo-specifiche all'infezione naturale da HPV [17-19]. Inoltre, nuove infezioni possono essere contratte ripetutamente dallo stesso partner [18,20]. L'instaurazione di una lesione correlata all'HPV comporta l'infezione di cellule staminali epiteliali dello strato basale. Perfino le tecniche più attente di trattamento escissionale o ablativo lasciano residui cellule di riserva nel canale endocervicale che rimangono suscettibili infezione e trasformazione maligna [21-23].

Gli anticorpi naturali a seguito di un'infezione da HPV sono spesso non sufficiente a

proteggere da future infezioni in questa popolazione suscettibile [24] (Fig. 1A). Nelle infezioni naturali esiste una variabilità immunologica nelle risposte anticorpali dirette vs L1, che va da risposta assente/bassa in alcuni a modesto in altri individui. Le risposte immunitarie deboli sono correlate allo stretto controllo dell'espressione genica virale, con espressione genica tardiva (inclusa L1) e l'assemblaggio di particelle virali presenti soltanto nell'epitelio superiore dove godono di poche possibilità di riconoscimento immunitario [25,26]. Questo può portare a soggetti sieropositivi che rimangono suscettibili di reinfezione con il stesso tipo di HPV [27]. Per converso, solo livelli anticorpali molto elevati sono in grado di proteggere da future infezioni tipo-specifiche [28,29] visto che inoltre solo una parte di questi anticorpi risulta protettiva;

Nell'infezione naturale gli anticorpi neutralizzanti HPV-16/18 riducono significativamente il rischio dell'infezione successiva a 6 mesi dell'84 %, mentre le IgG circolanti rilevate, nel loro complesso sono state associate a una riduzione non significativa del rischio del solo 34 % [30]. Risposte anticorpali più basse all'infezione naturale da HPV sono state negli uomini rispetto alle donne e gli anticorpi prodotti nei maschi non sono sufficienti per essere protettivi da infezione o malattia successiva o infezione cronica [31-34].

Vaccinazione peri-chirurgica

L'utilità della vaccinazione peri-chirurgica nella prevenzione da malattia cervicale recidivante deriva da analisi di studi clinici post hoc [35-37], piccoli studi clinici randomizzati prospettici [38-40] e studi di coorte [13,41-46]; recentemente tale tema è stato oggetto di numerose review e meta-analisi [47-54]. La sovrapposizione di revisioni sistematiche e meta-analisi ha riportato che la vaccinazione peri-trattamento con vaccini 2vHPV o 4vHPV riduce il rischio di successivo CIN2+ di circa il 43-67% [47-53]. In accordo con i dati emergenti tra le diverse meta-analisi, circa 27-46 donne dovrebbero ricevere la vaccinazione peri-trattamento per prevenire un caso di successiva CIN2+ [48-51]. L'effetto protettivo risulta generalmente più pronunciato quando si analizzano le sole recidive correlate ai tipi HPV contenuti nel vaccino (HPV16/18) [47,49,50,53]. L'effetto protettivo della vaccinazione peri-trattamento è influenzato anche dalle diverse fasce d'età (≤ 25 vs. > 25 anni) e in coloro che hanno ricevuto il vaccino HPV in regime neoadiuvante vs adiuvante [48,49,53]. In un ampio studio pubblicato da Sand et al., le donne vaccinate 0-3 mesi prima della conizzazione avevano un rischio leggermente minore di sviluppare una recidiva CIN2+ (hazard ratio vs. non vaccinato donne: 0,77; intervallo di confidenza al 95 % [CI]: 0,45-1,32) rispetto a quelle vaccinate 0-12 mesi dopo la conizzazione (0,88; IC 95%: 0.67–1.14) [13]. Lo stesso dato è stato riscontrato in un recente studio condotto su donne con lesioni intraepiteliali squamose (HSIL), sottoposte a trattamento escissionale, le donne che hanno ricevuto il vaccino prima del trattamento hanno avuto un prevalenza di HSIL post-trattamento inferiore rispetto a coloro che hanno ricevuto il vaccino dopo il trattamento (0,9% [1/113] vs. 2,1% [4/193]) [55]; inoltre, tra le pazienti con infezione persistente da HPV dopo il trattamento, quelle che hanno ricevuto il vaccino ha avuto una minore prevalenza di HSIL post-trattamento rispetto alle non vaccinate (2,6 % [3/115] vs. 10,5 % [4/38]). In particolare, nelle analisi post-hoc di donne che hanno subito un intervento chirurgico cervicale con vaccinazione sia bivalente in studi randomizzati [35], sia vaccini 4vHPV [36] e 9vHPV [37], la vaccinazione precedente diminuiva il rischio di malattia successiva correlata ai tipi di HPV compresi nei vaccini stessi. Gli studi randomizzati di Pieralli et al. e Karimi-Zarchi et al. hanno riportato tassi significativamente più bassi di CIN successiva tra le donne che hanno ricevuto il vaccino 4vHPV dopo l'intervento chirurgico rispetto ai non vaccinati gruppi di controllo [38,39].

In letteratura le evidenze provenienti da studi randomizzati controllati prospettici, progettati

per valutare la vaccinazione peri-trattamento è limitata, confinata a studi con un numero relativamente esiguo di pazienti e/o dall'inclusione di sotto-popolazioni specifiche (donne affette da virus dell'immunodeficienza umana [HIV]) [38–40].

Si noti comunque che, per affrontare il fattore confondente dell'infezione residua/persistente, lo studio randomizzato di Pieralli et al. ha valutato l'efficacia del vaccino HPV post-trattamento solo nelle donne con citologia normale e test HPV negativo a 3 mesi dall'intervento chirurgico [39]. Tuttavia, mentre la genotipizzazione dell'HPV è stata eseguita sulle lesioni successive, i dati sul tipo di HPV nelle lesioni originarie non sono stati studiati nel suddetto lavoro, quindi non è possibile discernere se la malattia successiva sia stata causata da tipi di HPV prevalenti o insorti de novo.

In uno studio di Firnhaber et al. in donne affette da HIV, che sono ad altissimo rischio di recidiva di malattia, la somministrazione del vaccino 4vHPV prima, durante e dopo l'intervento chirurgico è non stata associata a una significativa riduzione del rischio rispetto alla sola chirurgia senza vaccinazione [40]. Tuttavia, in questo studio, il 73 % delle donne con HSIL su LEEP ha avuto margini positivi in sede chirurgica, e la successiva recidiva era significativamente correlata al rilevamento di HSIL sui margini istologici della LEEP [40].

Studi clinici randomizzati progettati in modo prospettico per valutare il peritratamento Alcuni studi disegnati ad hoc per la valutazione della vaccinazione contro l'HPV perichirurgica con il vaccino 9vHPV sono stati avviati (Dutch trial register: NL7938; ClinicalTrials.gov: NCT03848039; NCT03979014) [56-58]. Sono inoltre presenti studi prospettici di coorte non randomizzati e dati retrospettivi provenienti dalle aree in cui sono disponibili vaccini contro l'HPV in sede perichirurgica (Danimarca, Italia, Corea e Spagna) i quali hanno rilevato tassi di successiva CIN2+ ridotti nelle popolazioni vaccinate [13,41–46]. I tassi di successiva malattia HPV correlata risultano diminuiti tra le donne vaccinate, le quali presentano in sede di follow-up post chirurgico più frequentemente esami clinici negativi (cioè citologia normale; test HPV negativo, suggerendo che la vaccinazione probabilmente impedisca l'acquisizione di nuove infezioni e conseguente malattia dopo il trattamento [41,43]. La maggior parte delle donne vaccinate in questi studi ha ricevuto vaccini 2vHPV e 4vHPV, dato che questi vaccini sono disponibili da più tempo del Vaccino 9vHPV. Attualmente solo gli studi di del Pino et al. e Henere et al. hanno incluso donne che hanno ricevuto il vaccino 9vHPV [41].

Vaccinazione peri-chirurgica di patologie HPV indotte non cervicali

Esiste un esiguo numero di studi che hanno valutato la vaccinazione peri-trattamento nel contesto di stati precancerosi vaginali, vulvari e anali correlati all'HPV [36,53,59-61].

Una recente meta-analisi ha concluso che le prove a favore della vaccinazione per malattie non cervicali, tra cui VaIN, VIN e AIN, risultano insufficienti [53]. In un'analisi post hoc degli studi registrativi sul vaccino 4vHPV, la vaccinazione contro il 4vHPV ha ridotto il rischio di qualsiasi malattia successiva (CIN1+, GW, VIN1+, VaIN1+) correlata ai tipi di HPV del vaccino del 64 % nel sottogruppo di 704 giovani donne a cui è stata diagnosticata una malattia vulvare correlata all'HPV o malattie vaginali, tra cui GW, VIN o VaIN [36]. Tuttavia, la maggior parte (93 %) delle donne incluse in questa analisi di sottogruppo era stata diagnosticata con malattia di basso grado (GW, VIN1 o VaIN1), limitando le conclusioni per quanto riguarda la vaccinazione peri-trattamento delle donne con VIN2+ o VaIN2+. In uno studio prospettico caso-controllo su 149 donne sottoposte a intervento chirurgico per VIN di alto grado, la vaccinazione con 4vHPV subito dopo l'intervento chirurgico è stata associata con tassi numericamente più bassi di successivo VIN rispetto alla sola chirurgia (19 % vs. 32 %,

rispettivamente $P = 0,19$) e una riduzione del 78,5 % della successiva infezione persistente con lo stesso virotipo HPV [59]. Le conclusioni sono limitate dalle piccole dimensioni del campione. In uno studio di coorte su 202 uomini sieronegativi che hanno rapporti sessuali con uomini (MSM) con anamnesi di AIN2+ precedentemente trattata, ricezione del 4vHPV vaccino è stato associato a un tasso significativamente ridotto di AIN2+ rispetto agli MSM non vaccinati [60]. Poiché la resezione completa sovente non può essere ottenuta in questo tipo di precancerosi (ad es. nella malattia anale), la vaccinazione contro l'HPV immunologicamente non svolgerebbe la sua funzione adiuvante in caso di HPV persistente o malattia residua. Tali risultati negativi e tale ipotesi vengono confermati di uno studio su MSM sieropositivi con un'elevata prevalenza di malattia residua e persistenza di HPV post trattamento [61].

Vaccinazione HPV nei soggetti con pregresse lesioni pretumorali

Poiché meccanismi molto diversi possono portare a una successiva malattia post-trattamento, è importante capire come si formino tali lesioni, sia inizialmente che dopo trattamento.

Ciò aiuterà a capire come i vaccini profilattici possano prevenire la successiva malattia correlata all'HPV se somministrata prima, durante o dopo il trattamento standard. Esiste attualmente, come spesso accade in letteratura, una certa difficoltà terminologica, per descrivere l'uso e gli effetti dei vaccini profilattici contro l'HPV.

La maggior parte degli autori riporta gli effetti della vaccinazione peri-trattamento usano il termine "ricorrenza - recurrence". "Ricorrenza" è un termine generico, aspecifico, che si riferisce a qualsiasi patologia successiva al trattamento, includente anche le lesioni che possono essere causate dallo stesso tipo di HPV piuttosto che da un virotipo diverso. Tuttavia, questo termine non spiega come o perché la malattia sia ricomparsa.

Di fatto manca una definizione universale coerente tra gli studi sulla malattia correlata all'HPV.

La malattia recidiva infatti può derivare da diversi processi, tra cui una reinfezione o una nuova infezione (ad esempio dello stesso tipo di HPV o di un tipo diverso) da fonti endogene o esogene o essere dovuto alla presenza di tessuto patologico residuo o infezione attiva persistente. Come indicato in alcuni studi, i residui cellulari delle linee di riserva (rimaste dopo chirurgia nel canale endocervicale) restano suscettibili all'infezione e alla trasformazione maligna [21–23].

Un'altra ipotesi vede lo sviluppo di una lesione successiva alla perdita del controllo immunitario (derivante dalla riattivazione virale); in questo caso i risultati della ricerca in PCR possono essere positivi senza che vi sia una vera infezione, con un quadro clinico di semplice latenza.

Il dato crudo del rilevamento del DNA dell'HPV è una misura di "infezione" molto grossolana è questo dato viene spesso trascurato nelle interpretazioni delle ipotesi immunologiche.

Le interpretazioni di alcuni studi dovrebbero essere considerate con cautela soprattutto quando sia stato utilizzato solo il test del DNA dell'HPV o ancora quando il test del DNA sia stato eseguito non in istologia.

Altra terminologia di uso comune (ad esempio "vaccinazione adiuvante" o "uso terapeutico") può essere male interpretata ed erroneamente implicare l'uso o gli effetti di una indicazione off-label. Secondo lo stato attuale delle conoscenze, i vaccini HPV hanno un "mero" effetto profilattico, non hanno quindi effetti terapeutici diretti su malattia o infezione [79]; attenzione pertanto alla terminologia che potrebbe risultare poco chiara o addirittura problematica

capace di suggerire erroneamente che la vaccinazione contro l'HPV abbia tali capacità terapeutiche.

Si sottolinea come questo linguaggio confondente possa complicare la pratica clinica e le procedure di rimborso in determinate aree geografiche in quanto i vaccini potrebbero erroneamente considerarsi un'opzione terapeutica off-label.

Ciclo replicativo virale e storia naturale dell'HPV

Per stabilire una lesione di alto grado ed eventualmente contribuire ad una lesione invasiva, l'HPV deve prima stabilire un'infezione persistente, seguita da una serie di cambiamenti dell'espressione genica con conseguente attivazione delle oncoproteine virali E6 ed E7 [17,80,81]. Il ciclo di vita naturale dell'HPV vede, dopo l'esposizione iniziale e l'infezione, nella maggior parte dei pazienti una sua "eliminazione" dal sistema immunitario (a seguito di un processo immunologico riguardante un periodo di mesi o anni). In soggetti. Dove la risposta immunitaria non è ottimale l'infezione può restare attiva, anche con livelli subclinici con test di ricerca del DNA virale non rilevabili [17,80,82].

Sebbene la distinzione tra la clearance completa ed il controllo immunitario rappresenti una differenza critica in termini di conseguenze cliniche (dove le infezioni sotto controllo immunitario possono essere soggette a "riattivazione"), da un punto di vista pratico è difficile distinguere tra questi distinti scenari utilizzando i metodi di laboratorio attualmente disponibili.

È noto che le infezioni stabilite da beta e gamma HPV sulla superficie delle cellule epiteliali, sono regolarmente di carattere produttivo cronico, subclinico ed è possibile ipotizzare che un simile meccanismo sia attuato, quando di fronte ad una infezione alfa HPV produttiva, vi sia una risoluzione attraverso il controllo immunitario cellulo-mediato [82-83].

Il rilevamento di infezioni subcliniche da HPV (infezioni "latenti" [84] comprendenti le infezioni sotto il controllo dell'immuno sorveglianza) è tecnicamente complesso da dimostrare e soggetto a difficili interpretazioni, nonostante un certo numero di studi abbia tentato di colmare questa lacuna immunologica; un recente studio di mappatura cervicale condotta su prelievo istologico ha dimostrato la presenza segni indicativi di infezioni subcliniche focali (cioè rilevamenti focali di HPV senza segni istologici di trasformazione o infezione produttiva) [85]. Un ulteriore studio sulle giovani coppie ha stimato che il 43 % (38-48 %) di tutte le infezioni HPV rilevate non erano attribuibili a trasmissioni sessuali recenti e potrebbero quindi potenzialmente essere ipotizzabili come riattivazione di infezioni pregresse [86]. Dati emergenti da uno studio su donne di età compresa tra ≥ 50 anni con anamnesi di citologia cervicale o istologia anomala ha rilevato all'esame istologico definitivo dell'isterectomia: in 19 nessuna evidenza di infezione attiva, 11 (58%) segni indicativi di infezione subclinica [87]. È importante sottolineare che, in una minoranza di casi, le infezioni attive da HPV persistono a livelli rilevabili, il che aumenta il rischio di progressione e cancro invasivo [17,80]. Secondo il pensiero corrente, l'istituzione di una lesione comporta l'infezione di cellule staminali epiteliali a lunga sopravvivenza o cellule basali, dove tali linee cellulari costituiscono un reservoir virale [17,81,82].

In un'infezione produttiva (cioè con produzione attiva di virioni), il virus sintetizza precocemente proteine che regolano il ciclo replicativo (E6 ed E7), espresse in livelli sufficienti a guidare l'ingresso nel ciclo cellulare per consentire l'amplificazione del genoma virale stesso negli strati epiteliali medi, ma non ancora una proliferazione cellulare anomala degli strati basali e parabasali [81]. Le proteine tardive invece (L1 e L2) codificanti componenti del capsido virale (coinvolti nell'assemblaggio virale e lisi cellulare) sono

espressi a livelli relativamente elevati negli strati epiteliali medi durante l'infezione produttiva [17]. Sebbene tali lesioni siano rilevabili clinicamente (come [L]-SIL o CIN1 di basso grado), sono in genere risolti naturalmente entro 1-2 anni [80,81]. I tipi di HPV ad alto rischio guidano in modo efficiente proliferazione cellulare a livello delle cellule basali e parabasali [17]. Le lesioni di alto grado (CIN3) sono invece caratterizzate da una mancanza di produzione HPV attiva (cioè infezione non produttiva o abortiva) [17,81]; La proliferazione virale è probabilmente guidata da aree adiacenti di CIN1 [88]. Nelle lesioni di alto grado l'espressione di E6 ed E7 è aumentata, guidando la proliferazione cellulare anormale nella parte inferiore e media degli strati epiteliali, mentre l'espressione di L1 e L2 è terminata, quindi non si verifica un ulteriore assemblaggio e packaging virale [17,81]. Le l'espressione deregolata di E6 ed E7 contribuisce ai cambiamenti cellulari associati alla patogenesi del cancro, compreso l'aumento della divisione cellulare e inibizione della differenziazione [17,89].

Meccanismo d'azione dei vaccini profilattici contro l'HPV

Tutti i vaccini profilattici HPV attualmente disponibili sono a base di particelle (VLP) simil virali sulla base della regione codificante L1, il principale antigene HPV del capsido [17,81,90,91]. I vaccini stimolano la produzione di anticorpi che si legano a L1 sulla superficie delle particelle virali, ostacolandone la capacità di infettare le cellule ospiti [17,91]. Così, a differenza di quanto accade nell' infezione naturale, le risposte immunitarie vaccinali dirette vs L1 sono indotte dal contatto con le VLP producenti anticorpi neutralizzanti le particelle virali per prevenire l'infezione. È probabile che i vaccini profilattici contro l'HPV agiscano attraverso un meccanismo che impedisca la oltre alla via profilattica delle nuove infezioni, anche con meccanismi implicati nelle riattivazioni virali. I vaccini profilattici contro l'HPV agiscono neutralizzando i virioni prevenendo di fatto l'infezione (prevenzione primaria) e ci si può aspettare che la vaccinazione peri-trattamento possa prevenire la successiva malattia con gli stessi meccanismi: prevenzione primaria da un nuovo tipo di HPV o reinfezione con lo stesso tipo virale, in individui che sono stati precedentemente infettati ma non hanno sviluppato un'immunità protettiva attraverso l'infezione naturale.

Entrando nel dettaglio immunologico possiamo quindi ipotizzare un pathway, in cui dopo la riattivazione virale a causa della perdita del controllo immunitario, si prevenga l'autoinoculazione. Evidenze dai programmi di sperimentazione clinica dei vaccini 4vHPV e 9vHPV indicano che la vaccinazione è efficace nel prevenire sia l'infezione da un nuovo virotipo sia le infezioni derivanti dagli stessi tipi di HPV in individui con pregressi contatti [35,36,92,93]. Nelle femmine sessualmente attive partecipanti allo studio clinico FUTURE III [93], le donne con infezioni da HPV non rilevabili al basale (sieropositive e polimerasi [PCR]-positiva), vaccinate contro il 4vHPV (di età compresa tra 24 e 45 anni; n = 1.019) quindi pazienti precedentemente infettate da un determinato tipo di HPV (cioè sieropositivi al basale), ma con infezione eliminata (cioè PCR negativa per il DNA dell'HPV al basale), la vaccinazione è stata associata a un riduzione significativa delle successive infezioni e malattie persistenti (CIN o GW) relativi ai tipi di HPV vaccinali del vaccino rispetto al placebo. Questi dati supportano il modello immunologico del meccanismo d'azione dei vaccini HPV per ridurre rischio di malattia nelle donne che sono già state infettate. Per meglio capire come i vaccini HPV proteggono da malattia recidiva, sarebbe importante conoscere il tipo di HPV responsabile della lesione primitiva e confrontarlo con il/i virotipi successivi. Tuttavia, gli studi sulla vaccinazione peri-trattamento raramente hanno segnalato una tipizzazione HPV delle lesioni originali, ed i pochi che lo hanno fatto, vedono casistiche con dati disponibili limitati [41,44,45]. Perfino quando siano disponibili dati sul tipo di HPV, l'interpretazione risulta confusa su come l'individuazione di un tipo di HPV (utilizzando approcci di tipizzazione del DNA dell'HPV) siano indicativi del fatto che questi sia il tipo di causale, in particolare se

sono individuati più tipi in lo stesso paziente. Anche l'interpretazione è complessa perché una persona può diventare positiva alla PCR attraverso diversi meccanismi, ed è impossibile con le conoscenze attuali distinguere tra la riesposizione allo stesso HPV dall'autoinoculazione dovuta a meccanismi di fuga virale dal controllo immunitario dell'ospite [80,94].

È probabile che la vaccinazione peri-trattamento possa prevenire la recidiva di malattia correlata all'HPV derivante dall'esposizione esogena a un nuovo o allo stesso tipo di HPV (reinfezione) attraverso l'attività sessuale con un partner. È possibile, ma meno chiaramente stabilito, che in peri-trattamento la vaccinazione possa anche prevenire l'autoinoculazione dell'HPV causata da virioni all'interno del singolo episodio infettivo verso nuovi siti con la creazione di nuove infezioni “secondarie” trasformanti e conseguente malattia ricorrente.

L'autoinoculazione ha un possibile ruolo in molteplici malattie correlate all'HPV; ad esempio nei pazienti con papillomatosi laringea ricorrente (RRP), vaccinazione contro l'HPV riduce il numero delle nuove lesioni che richiedono un trattamento chirurgico [78]. Altre fonti di virioni HPV per l'autoinoculazione includono infezioni (ad es. CIN1) che permangono dopo il trattamento chirurgico, infezioni produttive ad altri siti anatomici e riattivazione dei serbatoi virali precedentemente tenuti sotto controllo immunitario [19,80,95]. A differenza di molti altri tipi di cancro, è ben noto che il cancro cervicale è causato da un agente infettivo. Se l'agente infettivo è ancora in fase produttiva in prossimità della cervice, il rischio di reinfezione e di successiva malattia resta elevato nel tempo [19]. In caso di lesioni cervicali, esiste una ben documentata eterogeneità in campioni tissutali dove sono presenti aree ad elevata carica virale coesistenti con aree di infezione produttiva quindi commistione di aree HPV/CIN1 insieme a CIN2/3 [96]. Per quanto ne sappiamo, non ci sono studi su larga scala disponibili per verificare l'ipotesi che lo shedding virale proveniente da aree di infezione produttiva possa provocare nuove lesioni; Tuttavia, le osservazioni cliniche provenienti da campioni istologici sono coerenti sia con la storia naturale dell'infezione da HPV che la presenza di infezioni residue produttive dopo rimozione chirurgica di lesioni di alto grado [19,80,97]. Studi di storia naturale hanno inoltre dimostrato la comparsa di infezioni da HPV rilevabili in donne in assenza di rapporti sessuali recenti suggerendo che le infezioni subcliniche da HPV possano essere sottoposte a "riattivazione" con formazione di nuove infezioni produttive [18,80]. Come noto da molti anni, il controllo immunitario dell'infezione da papillomavirus a livelli subclinici non è “non comune” [17,80-83]. Nei soggetti con infezioni residue con controllo immunitario sub ottimale, le particelle virali si diffondono attraverso l'autoinoculazione e stabiliscono nuove lesioni produttive [18,80–82]. Dall'unione di questi dati risulta pertanto come cambiamenti nell'immunosorveglianza dell'ospite (ad es. l'invecchiamento, la gravidanza o l'immunosoppressione) possano consentire un aumento di espressione genica e sviluppo di nuove lesioni anche in individui senza evidenza di infezione persistente residua o malattia post-trattamento [82]. In soggetti con infezione non evidente il rischio di perdita di controllo immunitario e ripresa di malattia rimane oggi sconosciuto e soprattutto non distinguibile da soggetti PCR negativi ad infezione latente [85]. Indipendentemente dalla fonte dei virioni dell'HPV (cioè proveniente da un residuo endogeno, serbatoio dell'infezione o dell'esposizione esogena attraverso un partner infetto), queste vie per la successiva malattia recidiva richiedono una produzione virale attiva e nuova infezione di tessuto dell'ospite. In quanto tale, il vaccino HPV profilattico basa probabilmente la sua efficacia nel prevenire tali casi di malattia nel contesto dell'escissione completa della lesione.

Come riassunto in precedenza, gli individui con precedente lesione HPV correlata sono una popolazione altamente suscettibile, che rimane a rischio per infezioni da HPV per tutta la

vita. La vaccinazione elicitava un risultato immunologico di gran lunga superiore rispetto alla risposta dell'infezione naturale, sia in termini anticorpali di affidabilità, durata, alta affinità, che ipermutazione somatica (cioè in modo che più antigeni siano riconosciuti sulla VLP dell'HPV), assicurando inoltre plasmacellule a lunga vita a termine della schedula vaccinale [89,98]. In questo modo la vaccinazione sfrutta una vulnerabilità della replicazione naturale del ciclo virale dell'HPV poiché il virus non è naturalmente controllato dalla risposta delle cellule B.

La vaccinazione HPV profilattica non riduce le recidive di malattia in caso di resezione incompleta

La malattia successiva al trattamento può anche essere il risultato della persistenza della lesione dovuta ad una resezione incompleta, con conseguente presenza di tessuto neoplastico residuo di alto grado. In tal caso, la successiva malattia "recidiva" è causata da cellule già trasformate e non richiede un'infezione virale produttiva.

La malattia recidiva derivante dal tessuto residuo dipende dal "vantaggio" che le cellule infettate e trasformate hanno nei confronti delle loro aree limitrofe – questo è parallelamente a quanto avviene negli stadi in cui le lesioni si sviluppano inizialmente dopo l'infezione [22,99,100]. In questi casi, la vaccinazione peri-trattamento non risulterà essere efficace, supponendo che il meccanismo primario di (MOA) dei vaccini HPV è la neutralizzazione delle particelle virali meramente extracellulari [101]. I dati della letteratura hanno generalmente mostrato un minore rischio di malattia recidiva nei soli pazienti senza evidenza di malattia residua o infezione persistente dopo il trattamento [41,43,59].

Per capire perché la vaccinazione HPV non riduca il rischio di recidiva in caso di resezione incompleta, si deve considerare il pattern di espressione degli antigeni dell'HPV nelle diverse fasi dell'infezione e della malattia (cioè quando è espresso L1 e quando questi possa essere sfruttato dal meccanismo d'azione del vaccino). Come descritto in precedenza, quando le lesioni diventano precancerose e tumori si verifica un importante cambiamento nell'espressione genica virale [17,81,101,102]. La trasformazione maligna indotta dall'HPV è caratterizzata dalla sovraespressione costitutiva degli oncogeni E6 ed E7, e diminuzione dell'insorgenza dell'assemblaggio e del packaging del capsido virale [17,81,89,102]. La proteina L1 infatti non è generalmente espressa durante la fase di precancerosi di alto grado e nei tumori associati all'HPV [17,81,101]. Pertanto, la risposta immunitaria diretta verso le particelle simil virali L1 indotta dai vaccini profilattici è improbabile che elimini cellule preneoplastiche della malattia residua [89,101,102]. Parimenti la vaccinazione non influirà sugli esiti clinici o di laboratorio in pazienti cancro cervicale, né la vaccinazione potrà avere un impatto sulla rilevazione del test DNA circolante tumorale [101,103]. Infatti, L1 non è espresso sulla superficie cellulare in qualsiasi contesto; e perfino nelle lesioni produttive, gli anticorpi indotti dal vaccino non colpirebbe le cellule infette.

In virtù dei modelli di espressione virale descritti, la maggior parte dei vaccini HPV terapeutici in fase di sviluppo ha come target le oncoproteine E6/E7, le quali sono passaggio obbligato della cancerogenesi virale [89,101,102,104]. Tali vaccini terapeutici sono progettati per stimolare le risposte immunitarie cellulari citotossiche rappresentanti uno step necessario per eliminare le cellule neoplastiche. Non si può escludere che l'uso di vaccini profilattici contro l'HPV possa avere effetti dovuti alla stimolazione aspecifica del sistema immunitario, provocando effetti antitumorali che difficilmente correlano al MOA del vaccino profilattico. Un esempio, di effetti non specifici, si ha in un lavoro recentemente pubblicato, dove il vaccino 9vHPV iniettato per via sistemica e intratumorale ha portato alla documentata regressione del carcinoma a cellule squamose in situ [105]. Sebbene tali effetti non

specifici non siano stati ben stabiliti per i vaccini HPV, concettualmente, questo meccanismo di stimolazione immunitaria aspecifica per indurre una risposta antitumorale potrebbe essere simile all'uso del bacillo Calmette-Guérin nel cancro della vescica in stimolare alla risposta immunitaria antitumorale [106], anche se l'esatto meccanismo immunologico resta ignoto e potrebbe essere diverso. Questi effetti non specifici potrebbero anche spiegare i risultati di alcuni casi clinici che segnalano i benefici del vaccino nelle donne con infezione prevalente, comprese anche donne trattate per HSIL [38,45,55,107].

Risultati

Come fin qui detto, c'è un forte interesse a vaccinare pazienti precedentemente esposti ad HPV, anche nel contesto di chirurgia di precancro virale, soprattutto perché tali soggetti rimangono ad alto rischio per tutta la vita. Analisi provenienti da studi clinici e da dati emergenti del mondo reale in individui con precedente infezione da HPV o malattia completamente resecata hanno generalmente riportato benefici della vaccinazione HPV in queste popolazioni. Consensus guidelines, dichiarazioni e raccomandazioni in alcune aree geografiche (ad esempio Belgio, Italia, Spagna) sostengono la vaccinazione delle donne trattate per CIN di alto grado [51,108,109]. In alcuni paesi, infatti, la vaccinazione contro l'HPV è raccomandata e rimborsata per le donne con lesioni pretumorali della cervice (ad es. Austria, parti del Canada, Italia e Spagna) [110–112]. Altro esempio è rappresentato dalla Manitoba (Canada) dove la vaccinazione è raccomandata nelle donne fino a 45 anni che hanno un'istopatologia cervicale di alto grado di nuova diagnosi [112]. Alcune regioni (ad esempio parti del Canada) forniscono anche rimborso per la vaccinazione di soggetti affetti da GW e/o PNRR [112,113]. La tempistica della vaccinazione in relazione all'escissione (prima o subito dopo il trattamento) è risultato avere un impatto significativo sugli effetti in alcuni studi osservazionali [49]; alcuni indicano anche che la vaccinazione pre-trattamento possa avere effetti migliori [13,55], anche se mancano informazioni conclusive. Da segnalare, la scheda tecnica europea per il 4vHPV include informazioni sull'efficacia dei vaccini contro la reinfezione e la protezione vs nuove infezioni HPV nelle donne con evidenza di una precedente contagio virale [114] e non c'è controindicazione a vaccinare le donne che sono o sono state infettate con uno o più tipi di HPV compresi nel vaccino [8,9]. Queste donne possono eliminare l'infezione da sole o, se sviluppano una lesione, e ricevono un trattamento, avrebbero anticorpi indotti dal vaccino favorevoli la prevenzione di future infezioni post-trattamento [95].

Conclusioni

Esiste un meccanismo virologico plausibile per il modo in cui i pazienti con malattie HPV indotte, che si sottopongono a trattamento chirurgico possono beneficiare dei vaccini profilattici. Il MOA cui questi vaccini operano risiede attraverso la prevenzione di nuove infezioni tipo-specifiche e/o la prevenzione della reinfezione.

La prevenzione delle infezioni dovute ad altri tipi di HPV è da contemplarsi anche in pazienti con infezioni prevalenti. C'è poca plausibilità scientifica per i vaccini profilattici HPV utilizzati in presenza di malattia residua o persistenza di cellule neoplastiche dopo il trattamento. Parte della terminologia utilizzata in letteratura può essere fraintesa e causare confusione su quando la vaccinazione possa essere efficace e su come funzionare. Una terminologia precisa per la vaccinazione HPV in pazienti trattati dovrebbe essere mandatoria per riconoscere la natura profilattica degli effetti del vaccino.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine* 2012;30(Suppl 5):F123–38.
- [2] Luxembourg A, Moeller E. 9-Valent human papillomavirus vaccine: a review of the clinical development program. *Expert Rev Vaccines* 2017;16:1119–39.
- [3] de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer* 2017;141: 664–70.
- [4] de Sanjosé S, Serrano B, Tous S, Alejo M, Lloveras B, Quirós B, et al. Burden of human papillomavirus (HPV)-related cancers attributable to HPVs 6/11/16/18/ 31/33/45/52 and 58. *JNCI Cancer Spectrum* 2019;2:pkv045.
- [5] Garland SM, Steben M, Sings HL, James M, Lu S, Railkar R, et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J Infect Dis* 2009;199:805–14.
- [6] World Health Organization (WHO). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2017;92:241-68.
- [7] Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68: 698–702.
- [8] European Medicines Agency (EMA). Gardasil 9 Summary of Product Characteristics, https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/gardasil-9-epar-product-information_en.pdf; 2020 [accessed September 9, 2020].
- [9] Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA. Gardasil®9 US Prescribing Information, https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/g/gardasil_9/gardasil_9_pi.pdf; 2023 [accessed 17 April 2023].
- [10] Kalliala I, Athanasiou A, Veroniki AA, Salanti G, Efthimiou O, Raftis N, et al. Incidence and mortality from cervical cancer and other malignancies after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and metaanalysis of the literature. *Ann Oncol* 2020;31:213–27.
- [11] Preti M, Rosso S, Micheletti L, Libero C, Sobrato I, Giordano L, et al. Risk of HPV-related extra-cervical cancers in women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BMC Cancer* 2020;20:972.
- [12] Ebisch RMF, Rutten DWE, Int'Hout J, Melchers WJG, Massuger LFAG, Bulten J, et al. Long-lasting increased risk of human papillomavirus-related carcinomas and premalignancies after cervical intraepithelial neoplasia grade 3: a populationbased cohort study. *J Clin Oncol* 2017;35:2542–50.
- [13] Sand FL, Kjaer SK, Frederiksen K, Dehlendorff C. Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse after conization in relation to HPV vaccination status. *Int J Cancer* 2020;147:641–7.
- [14] Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, Kyrgiou M, Tzafetas M, Ghaem-Maghani S, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2017;18:1665–79.
- [15] Bogani G, Di Donato V, Sopracordevole F, Ciavattini A, Ghelardi A, Lopez S, et al. Recurrence rate after loop electrosurgical excision procedure (LEEP) and laser conization: a 5-year follow-up study. *Gynecol Oncol* 2020;159:636–41.
- [16] Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum Vaccin* 2009;5:696–704.
- [17] Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic Human Papillomavirus Infection. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2: 16086.
- [18] Paul P, Hammer A, Rositch AF, Burke AE, Viscidi RP, Silver MI, et al. Rates of new human papillomavirus detection and loss of detection in middle-aged women by recent and past sexual behavior. *J Infect Dis* 2021;223:1423–32.
- [19] Moscicki A-B, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural

history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine* 2012;30(Suppl 5):F24–33.

[20] Widdice L, Ma Y, Jonte J, Farhat S, Breland D, Shiboski S, et al. Concordance and transmission of human papillomavirus within heterosexual couples observed over short intervals. *J Infect Dis* 2013;207:1286–94.

[21] Reich O, Regauer S. Elimination of reserve cells for prevention of HPV-associated cervical cancer. *Virus Res* 2023;329:199068.

[22] Doorbar J, Zheng K, Aiyenuro A, Yin W, Walker CM, Chen Y, et al. Principles of epithelial homeostasis control during persistent human papillomavirus infection and its deregulation at the cervical transformation zone. *Curr Opin Virol* 2021;51: 96–105.

[23] Martens JE, Arends J, Van der Linden PJ, De Boer BA, Helmerhorst TJ. Cytokeratin 17 and p63 are markers of the HPV target cell, the cervical stem cell. *Anticancer Res* 2004;24:771–5.

[24] Viscidi RP, Snyder B, Cu-Uvin S, Hogan JW, Clayman B, Klein RS, et al. Human papillomavirus capsid antibody response to natural infection and risk of subsequent HPV infection in HIV-positive and HIV-negative women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:283–8.

[25] Stanley MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:215–22.

[26] Hibma MH. The immune response to papillomavirus during infection persistence and regression. *Open Virol J* 2012;6:241–8.

[27] Velicer C, Zhu X, Vuocolo S, Liaw KL, Saah A. Prevalence and incidence of HPV genital infection in women. *Sex Transm Dis* 2009;36:696–703.

[28] Lin SW, Ghosh A, Porras C, Markt SC, Rodriguez AC, Schiffman M, et al. HPV16 seropositivity and subsequent HPV16 infection risk in a naturally infected population: comparison of serological assays. *PLoS One* 2013;8:e53067.

[29] Safaeian M, Porras C, Schiffman M, Rodriguez AC, Wacholder S, Gonzalez P, et al. Epidemiological study of anti-HPV16/18 seropositivity and subsequent risk of HPV16 and -18 infections. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1653–62.

[30] Yao X, Chen W, Zhao C, Wei L, Hu Y, Li M, et al. Naturally acquired HPV antibodies against subsequent homotypic infection: A large-scale prospective cohort study. *Lancet Reg Health West Pac* 2021;13:100196.

[31] Giuliano AR, Viscidi R, Torres BN, Ingles DJ, Sudenga SL, Villa LL, et al. Seroconversion following anal and genital HPV infection in men: the HIM study. *Papillomavirus Res* 2015;1:109–15.

[32] Lu B, Viscidi RP, Wu Y, Lee JH, Nyitray AG, Villa LL, et al. Prevalent serum antibody is not a marker of immune protection against acquisition of oncogenic HPV16 in men. *Cancer Res* 2012;72:676–85.

[33] Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, Villa LL, Lazcano E, Papenfuss MR, et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet* 2011;377:932–40.

[34] Markowitz LE, Sternberg M, Dunne EF, McQuillan G, Unger ER. Seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004. *J Infect Dis* 2009;200: 1059–67.

[35] Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U, Naud P, Salmeron J, Chow SN, et al. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer* 2016;139: 2812–26.

[36] Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 2012.

[37] Joura E, Kjaer SK, Bautista O, Luxembourg A, Saah A, Giuliano AR. Effect of the 9-valent human papillomavirus (9vHPV) vaccine in a subgroup of female clinical trial participants who underwent cervical surgery. *EUROGIN 2022 International Multidisciplinary HPV Congress 2022*;abstract MSS 02-5.

[38] Karimi-Zarchi M, Allahqoli L, Nehmati A, Kashi AM, Taghipour-Zahir S, Alkatout I. Can the prophylactic quadrivalent HPV vaccine be used as a therapeutic agent in women with CIN? A randomized trial *BMC Public Health* 2020;20:274.

- [39] Pieralli A, Bianchi C, Auzzi N, Fallani MG, Bussani C, Fambrini M, et al. Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease. *Arch Gynecol Obstet* 2018;298:1205–10.
- [40] Firnhaber C, Swarts A, Jezile V, Mulongo M, Goeieman B, Williams S, et al. Human papillomavirus vaccination prior to loop electroexcision procedure does not prevent recurrent cervical high-grade squamous intraepithelial lesions in women living with human immunodeficiency virus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2021;73:e2211–6.
- [41] Del Pino M, Martí C, Torras I, Henere C, Munmany M, Marimon L, et al. HPV vaccination as adjuvant to conization in women with cervical intraepithelial neoplasia: a study under real-life conditions. *Vaccines (Basel)* 2020;8:245.
- [42] Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, Pieralli A, Bay P, Tonetti A, et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecol Oncol* 2018;151: 229–34.
- [43] Bogani G, Raspagliesi F, Sopracordevole F, Ciavattini A, Ghelardi A, Simoncini T, et al. Assessing the long-term role of vaccination against hvp after loop electrosurgical excision procedure (leep): a propensity-score matched comparison. *Vaccines (Basel)* 2020;8:717.
- [44] Petrillo M, Dessole M, Tinacci E, Saderi L, Muresu N, Capobianco G, et al. Efficacy of HPV vaccination in women receiving LEEP for cervical dysplasia: a single institution's experience. *Vaccines (Basel)* 2020;8:45.
- [45] Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2–3)? *Gynecol Oncol* 2013;130:264–8.
- [46] Casajuana-Pérez A, Ramírez-Mena M, Ruipérez-Pacheco E, Gil-Prados I, García-Santos J, Bellón-Del Amo M, et al. Effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccine in the prevention of recurrence in women conized for HSIL/CIN 2–3: the VENUS study. *Vaccines (Basel)* 2022;10:288.
- [47] Di Donato V, Caruso G, Petrillo M, Kontopantelis E, Palaia I, Perniola G, et al. Adjuvant HPV Vaccination to prevent recurrent cervical dysplasia after surgical treatment: a meta-analysis. *Vaccines (Basel)* 2021;9:410.
- [48] Bartels HC, Postle J, Rogers AC, Brennan D. Prophylactic human papillomavirus vaccination to prevent recurrence of cervical intraepithelial neoplasia: a metaanalysis. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:777–82.
- [49] Jentschke M, Kampers J, Becker J, Sibbertsen P, Hillemanns P. Prophylactic HPV vaccination after conization: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2020;38:6402–9.
- [50] Lichter K, Krause D, Xu J, Tsai SHL, Hage C, Weston E, et al. Adjuvant human papillomavirus vaccine to reduce recurrent cervical dysplasia in unvaccinated women: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2020;135: 1070–83.
- [51] Tjalma WAA, van Heerden J, Van den Wyngaert T. If prophylactic HPV vaccination is considered in a woman with CIN2+, what is the value and should it be given before or after the surgical treatment? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2022;269:98–101.
- [52] Eriksen DO, Jensen PT, Schroll JB, Hammer A. Human papillomavirus vaccination in women undergoing excisional treatment for cervical intraepithelial neoplasia and subsequent risk of recurrence: A systematic review and metaanalysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2022;101:597–607.
- [53] Kechagias KS, Kalliala I, Bowden SJ, Athanasiou A, Paraskevaïdi M, Paraskevaïdis E, et al. Role of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV infection and recurrence of HPV related disease after local surgical treatment: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2022;378:e070135.
- [54] Goodman E, Reuschenbach M, Kaminski A, Ronnebaum S. Human papillomavirus vaccine impact and effectiveness in six high-risk populations: a systematic literature review. *Vaccines (Basel)* 2022;10:1543.
- [55] Henere C, Torné A, Llupià A, Aldea M, Martí C, Glickman A, et al. HPV vaccination in women with cervical intraepithelial neoplasia undergoing excisional treatment: insights into unsolved questions. *Vaccines (Basel)* 2022;10: 887.
- [56] ClinicalTrials.gov. Nonavalent prophylactic HPV vaccine (GARDASIL9) after local conservative the NOVEL trial (NOVEL), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03979014>; [accessed February 16].
- [57] van de Laar RLO, Hofhuis W, Duijnhoven RG, Polinder S, Melchers WJG, van Kemenade FJ, et al. Adjuvant VACCination against HPV in surgical treatment of Cervical Intra-epithelial Neoplasia (VACCIN study) a study protocol for a randomised controlled trial. *BMC Cancer* 2020;20:539.

- [58] ClinicalTrials.gov. Impact on disease relapse of HPV vaccination in women treated with LEEP for cervical intraepithelial neoplasia. HOPE9, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03848039>; [accessed February 16].
- [59] Ghelardi A, Marrai R, Bogani G, Sopracordevole F, Bay P, Tonetti A, et al. Surgical treatment of vulvar HSIL: adjuvant HPV vaccine reduces recurrent disease. *Vaccines (Basel)* 2021;9:83.
- [60] Swedish KA, Factor SH, Goldstone SE. Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study. *Clin Infect Dis* 2012;54:891–8.
- [61] Gosens KCM, van der Zee RP, van Heukelom MLS, Jongen VW, Cairo I, van Eeden A, et al. HPV vaccination to prevent recurrence of anal intraepithelial neoplasia in HIV+ MSM. *AIDS* 2021;35:1753–64.
- [62] Swedish KA, Goldstone SE. Prevention of anal condyloma with quadrivalent human papillomavirus vaccination of older men who have sex with men. *PLoS One* 2014;9:e93393.
- [63] Petrůs M, Adámková V. Impact of quadrivalent human papillomavirus vaccine in women at increased risk of genital warts burden: Population-based cross-sectional survey of Czech women aged 16 to 40 years. *Vaccine* 2015;33:6264–7.
- [64] Coskuner ER, Ozkan TA, Karakose A, Dillioglugil O, Cevik I. Impact of the quadrivalent HPV vaccine on disease recurrence in men exposed to HPV Infection: a randomized study. *J Sex Med* 2014;11:2785–91.
- [65] Gilson R, Nugent D, Bennett K, Doré CJ, Murray ML, Meadows J, et al. Imiquimod versus podophyllotoxin, with and without human papillomavirus vaccine, for anogenital warts: the HIPvac factorial RCT. *Health Technol Assess* 2020;24:1–86.
- [66] Chirilă M, Bolboacă SD. Clinical efficiency of quadrivalent HPV (types 6/11/16/ 18) vaccine in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head Neck Surg* 2014;271:1135–42.
- [67] Kin Cho Goon P, Scholtz LU, Sudhoff H. Recurrent respiratory papillomatosis (RRP)-time for a reckoning? *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2017;2:184–6.
- [68] Hermann JS, Weckx LY, Monteiro Nürnberger J, Santos Junior GF, Campos Pignatari AC, Nagata Pignatari SS. Effectiveness of the human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in the treatment of children with recurrent respiratory papillomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016;83:94–8.
- [69] Hočevár-Boltežar I, Matičić M, Sereg-Bahar M, Gale N, Poljak M, Kocjan B, et al. Human papilloma virus vaccination in patients with an aggressive course of recurrent respiratory papillomatosis. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head Neck Surg* 2014;271:3255–62.
- [70] Matsuzaki H, Makiyama K, Hirai R, Suzuki H, Asai R, Oshima T. Multi-year effect of human papillomavirus vaccination on recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 2020;130:442–7.
- [71] Mauz PS, Schöfer FA, Iftner T, Gonser P. HPV vaccination as preventive approach for recurrent respiratory papillomatosis - a 22-year retrospective clinical analysis. *BMC Infect Dis* 2018;18:343.
- [72] Milner TD, Harrison A, Montgomery J, MacGregor FB, Buchanan MA, MacKenzie K. A retrospective case-control analysis of the efficacy of Gardasil. *Clin Otolaryngol* 2018;43:962–5.
- [73] Papaioannou VA, Lux A, Voigt-Zimmermann S, Arens C. Treatment outcomes of recurrent respiratory papillomatosis : Retrospective analysis of juvenile and adult cases. *HNO* 2018;66:7–15.
- [74] Tjon Pian Gi RE, San Giorgi MR, Pawlita M, Michel A, van Hemel BM, Schuurin EM, et al. Immunological response to quadrivalent HPV vaccine in treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol : Off J Eur Federation Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated German Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg* 2016;273:3231–6.
- [75] Yiu Y, Fayson S, Smith H, Matka L. Implementation of routine HPV vaccination in the management of recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2019;128:309–15.
- [76] Young DL, Moore MM, Halstead LA. The use of the quadrivalent human papillomavirus vaccine (gardasil) as adjuvant therapy in the treatment of recurrent respiratory papilloma. *J Voice* 2015;29:223–9.
- [77] Rosenberg T, Philipsen BB, Mehlum CS, Dyrvig A-K, Wehberg S, Chirilă M, et al. Therapeutic use of the

human papillomavirus vaccine on recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2019;219: 1016–25.

[78] Smahelova J, Hamsikova E, Ludvikova V, Vydrova J, Traboulsi J, Vencalek O, et al. Outcomes after human papillomavirus vaccination in patients with recurrent respiratory papillomatosis: a nonrandomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2022;148:654–61.

[79] Haupt RM, Wheeler CM, Brown DR, Garland SM, Ferris DG, Paavonen JA, et al. Impact of an HPV6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine on progression to cervical intraepithelial neoplasia in seropositive women with HPV16/18 infection. *Int J Cancer* 2011;129:2632–42.

[80] Gravitt PE, Winer RL. Natural history of HPV infection across the lifespan: role of viral latency. *Viruses* 2017;9:267.

[81] Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine* 2012;30(Suppl 5):F55–70.

[82] Doorbar J. Host control of human papillomavirus infection and disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;47:27–41.

[83] Doorbar J. Latent papillomavirus infections and their regulation. *Curr Opin Virol* 2013;3:416–21.

[84] Doorbar J. The human Papillomavirus twilight zone - Latency, immune control and subclinical infection. *Tumour Virus Res* 2023;16:200268.

[85] Hammer A, de Koning MN, Blaakaer J, Steiniche T, Doorbar J, Griffin H, et al. Whole tissue cervical mapping of HPV infection: Molecular evidence for focal latent HPV infection in humans. *Papillomavirus Res* 2019;7:82–7.

[86] Malagón T, MacCosham A, Burchell AN, El-Zein M, Tellier PP, Coutlée F, et al. Proportion of incident genital human papillomavirus detections not attributable to transmission and potentially attributable to latent infections: implications for cervical cancer screening. *Clin Infect Dis* 2022;75:365–71.

[87] Hammer A, Blaakaer J, de Koning MNC, Steiniche T, Mejlgaard E, Svanholm H, et al. Evidence of latent HPV infection in older Danish women with a previous history of cervical dysplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2022;101:608–15.

[88] Griffin H, Soneji Y, Van Baars R, Arora R, Jenkins D, van de Sandt M, et al. Stratification of HPV-induced cervical pathology using the virally encoded molecular marker E4 in combination with p16 or MCM. *Mod Pathol* 2015;28: 977–93.

[89] Roden RBS, Stern PL. Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cancer. *Nat Rev Cancer* 2018;18:240–54.

[90] Buck CB, Day PM, Trus BL. The papillomavirus major capsid protein L1. *Virology* 2013;445:169–74.

[91] Schiller JT, Day PM, Kines RC. Current understanding of the mechanism of HPV infection. *Gynecol Oncol* 2010;118:S12–7.

[92] Giuliano AR, Joura EA, Garland SM, Huh WK, Iversen OE, Kjaer SK, et al. Ninevalent HPV vaccine efficacy against related diseases and definitive therapy: comparison with historic placebo population. *Gynecol Oncol* 2019;154:110–7.

[93] Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonogo J, Ault K, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24–45 years of age. *Br J Cancer* 2011;105:28–37.

[94] van Ham MA, van Hamont D, Bekkers RL, Bulten J, Melchers WJ, Massuger LF. High-risk HPV presence in cervical specimens after a large loop excision of the cervical transformation zone: significance of newly detected hr-HPV genotypes. *J Med Virol* 2007;79:314–9.

[95] Vorsters A, Van Damme P, Bosch FX. HPV vaccination: Are we overlooking additional opportunities to control HPV infection and transmission? *Int J Infect Dis* 2019;88:110–2.

[96] Egawa N, Shiraz A, Crawford R, Saunders-Wood T, Yarwood J, Rogers M, et al. Dynamics of papillomavirus in vivo disease formation & susceptibility to highlevel disinfection-Implications for transmission in clinical settings. *EBioMedicine* 2021;63:103177.

[97] Byun JM, Jeong DH, Kim YN, Jung EJ, Lee KB, Sung MS, et al. Persistent HPV-16 infection leads to

- recurrence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e13606.
- [98] Scherer EM, Smith RA, Gallego DF, Carter JJ, Wipf GC, Hoyos M, et al. A single human papillomavirus vaccine dose improves b cell memory in previously infected subjects. *EBioMedicine* 2016;10:55–64.
- [99] Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human papillomaviruses; epithelial tropisms, and the development of neoplasia. *Viruses* 2015;7:3863–90.
- [100] Saunders-Wood T, Egawa N, Zheng K, Giaretta A, Griffin H, Doorbar J. Role of E6 in maintaining the basal cell reservoir during productive papillomavirus infection. *J Virol* 2022;JVI0118121.
- [101] Garbuglia AR, Lapa D, Sias C, Capobianchi MR, Del Porto P. The use of both therapeutic and prophylactic vaccines in the therapy of papillomavirus disease. *Front Immunol* 2020;11:188.
- [102] Pal A, Kundu R. Human papillomavirus E6 and E7: the cervical cancer hallmarks and targets for therapy. *Front Microbiol* 2019;10:3116.
- [103] Chera BS, Kumar S, Shen C, Amdur R, Dagan R, Green R, et al. Plasma circulating tumor HPV DNA for the surveillance of cancer recurrence in HPV-associated oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2020;38:1050–8.
- [104] Cheng MA, Farmer E, Huang C, Lin J, Hung CF, Wu TC. Therapeutic DNA vaccines for human papillomavirus and associated diseases. *Hum Gene Ther* 2018;29: 971–96.
- [105] Nichols AJ, De Bedout V, Fayne RA, Burke GW, Kirsner RS, Ioannides T. Systemic and intratumoral 9-valent human papillomavirus vaccine treatment for squamous cell carcinoma in situ in a renal transplant recipient. *JAAD Case Rep* 2020;6: 289–91.
- [106] Pettenati C, Ingersoll MA. Mechanisms of BCG immunotherapy and its outlook for bladder cancer. *Nat Rev Urol* 2018;15:615–25.
- [107] Choi H. Can quadrivalent human papillomavirus prophylactic vaccine be an effective alternative for the therapeutic management of genital warts? An exploratory study. *Int Braz J Urol* 2019;45:361–8.
- [108] Martínez-Gómez X, Curran A, Campins M, Alemany L, Rodrigo-Pendás J, Borruel N, et al. Multidisciplinary, evidence-based consensus guidelines for human papillomavirus (HPV) vaccination in high-risk populations, Spain, 2016. *Euro Surveill* 2019;24.
- [109] Origoni M, Cristoforoni P, Mariani L, Costa S, Preti M, Sandri MT, et al. Extending Human Papillomavirus (HPV) vaccination beyond female adolescents and after treatment for high grade CIN: the Italian HPV Study Group (IHSG) review and position paper. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24:8510–28.
- [110] SEGO O. Prevención del cáncer de cuello de útero. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario., https://www.mscbs.gob.es/fr/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_GRadultos.pdf; 2014 [accessed 5 October 2021].
- [111] Salud CIdSNd. Calendario recomendado año 2021, http://www.aepcc.org/wpcontent/uploads/2016/01/AEPCC_revista02.pdf; 2021 [accessed 5 October 2021].
- [112] Manitoba Health. Manitoba's immunization program: vaccines offered free-of-charge, <https://www.gov.mb.ca/health/publichealth/cdc/vaccineeligibility.html>; 2021 [accessed June 5, 2022].
- [113] Prince Edward Island Department of Health and Wellness. Human papillomavirus (HPV) vaccine (Gardasil® 9), <https://www.princeedwardisland.ca/en/information/health-and-wellness/human-papillomavirus-hpv-vaccine-gardasilr-9>; 2018 [accessed June 5, 2022].
- [114] European Medicines Agency (EMA). Gardasil Summary of Product EPAR_ _Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf; 2019 [accessed November 11, 2019].
- [115] Stankiewicz Karita HC, Hauge K, Magaret A, Mao C, Schouten J, Grieco V, et al. Effect of human papillomavirus vaccine to interrupt recurrence of vulvar and anal neoplasia (VIVA): a trial protocol. *JAMA Netw Open* 2019;2:e190819.
- [116] Deshmukh AA, Cantor SB, Fenwick E, Chiao EY, Nyitray AG, Stier EA, et al. Adjuvant HPV vaccination for anal cancer prevention in HIV-positive men who have sex with men: The time is now. *Vaccine* 2017;35:5102–9.
- [117] Castro-Eguiluz D, Barquet-Muñoz SA, Arteaga-Gómez AC, Salcedo Hernández RA, Rodríguez-Trejo A, Gallardo-Rincón D, et al. Therapeutic use of human papillomavirus vaccines in cervical lesions. *Rev Invest*

Clin 2020;72:239–49.

[118] Sarro A, Airoidi C, Pedicini A, Di Tullio E, Pecere A. Could the human papillomavirus recombinant vaccine be a new valid approach in the management of ano-genital warts? *Ann Ig* 2022;34:656–8.

[119] Griffin H, Wu Z, Marnane R, Dewar V, Molijn A, Quint W, et al. E4 antibodies facilitate detection and type-assignment of active HPV infection in cervical disease. *PLoS One* 2012;7:e49974. [120] Doorbar J. The E4 protein; structure, function and patterns of expression. *Virology* 2013;445:80–98.

Riadattato e rielaborato da Reuschenbach M, Doorbar J, Del Pino M, Joura EA, Walker C, Drury R, Rauscher A, Saah AJ. Prophylactic HPV vaccines in patients with HPV-associated diseases and cancer. *Vaccine*. 2023 Oct 6;41(42):6194-6205. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.08.047. Epub 2023 Sep 12. PMID: 37704498.