

Verona 21 gennaio 2009



LE EPATITI VIRALI E LE MTS

Epidemiologia, diagnosi , terapia

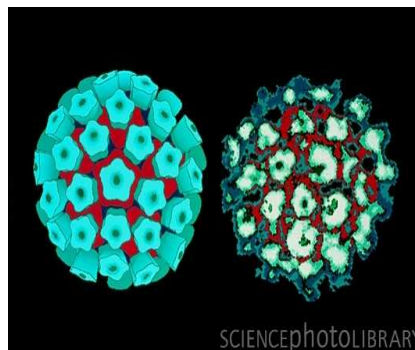


Il papillomavirus (HPV)

Human Papillomavirus

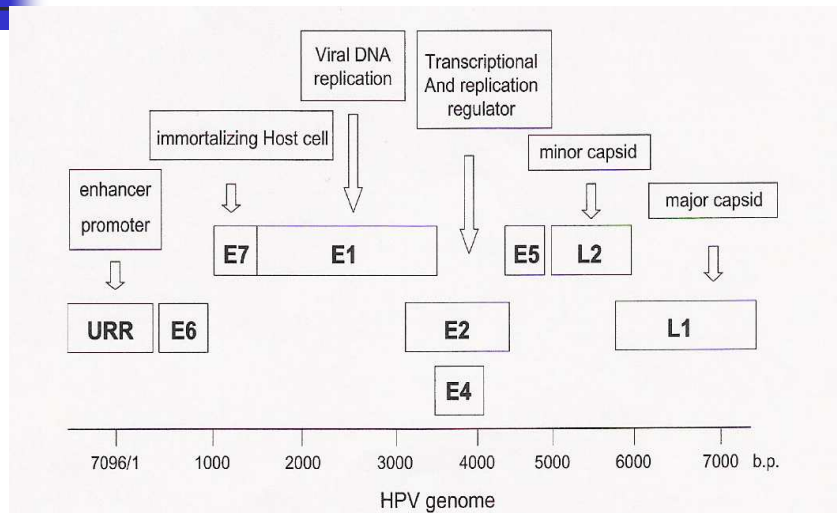


Papillomavirus umano (HPV)

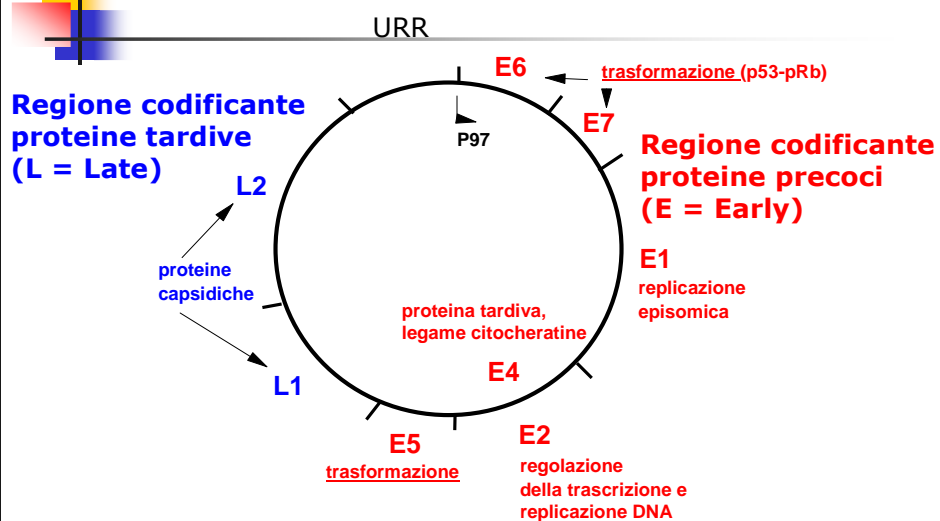


- Famiglia: *Papovaviridae*
- Genere: **Papillomavirus**
- Genoma: dsDNA, circolare, 7,900 bp
- Capside: icosaedrico sprovvisto di peplos, diametro 52-55 nm
- Specie-specifici
- Tropismo tissutale: cellule epiteliali
- Virus oncogeni

Papillomavirus umano (HPV)



Organizzazione del genoma





- Si contano più di un centinaio di sottotipi di HPV con caratteristiche di adattabilità e oncogenicità diverse che vengono suddivisi a seconda dell' aggressività in due gruppi: HPV a basso rischio (6, 11, 42, 43, 44) e in HPV ad alto rischio (16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 70).

HPV



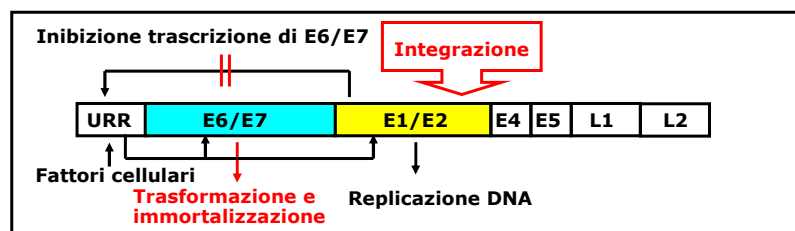
- Il DNA di HPV e' stato rilevato in più del 95% delle lesioni intraepiteliali di alto grado e dei carcinomi invasivi
- Il tipo 16 e' più frequente nel ca spinocellulare e il 18 negli adenocarcinomi

PATOGENESI

- Periodo di incubazione: 3-4 mesi
- Sviluppo lesione cutanea e/o genitale :
6 settimane / 2 anni dopo l'inoculo

Replicazione virale nello strato germinativo e successiva proliferazione di tutti gli strati dell'epidermide con fenomeni di para, ipercheratosi e coilocitosi

Infezione e trasformazione





PATOGENESI

- Poco nota la risposta immunitaria dell'ospite.
- Nell'ospite immunocompromesso manifestazioni severe(es . HIV pos: condilomi, CIN , neoplasie anali intraepitaliali)



The Viruses prevalence

The Wart Problem

- 100 + Types
- The most common viral sexually transmitted disease
- Between 50% and 75% of the sexually active population is infected



EPIDEMIOLOGIA

Dati internazionali indicano che il numero di infezioni da HPV sono in aumento

VERRUCHE COMUNI 4-20% prev.in
eta'scolare

VERRUCHE PLANTARI 4% nei bambini

CONDILOMI ACUMINATI patologia
sessualmente trasmessa piu' diffusa



EPIDEMIOLOGIA

Prevalenza di HPV : picco massimo
tra i 20-24 anni e diminuzione nelle
fasce di eta' superiore

Incidenza di carcinoma della cervice
aumenta' con l'eta'

Prevalenza HPV in Italia

► popolazione generale (1990-2004):

- ✓ Torino 1025 donne 25-70 anni screening prevalenza 8,8%
- ✓ Brescia 1500 donne 18-63 anni controlli ginecologici prevalenza 6,6%
- ✓ Genova 503 donne screening prevalenza 15,9%
- ✓ Roma 753 donne 17-57 anni controlli ginecologici prevalenza 18,3%

► donne con citologia anormale (1995-01):

- ✓ Vicenza 15-60 anni prevalenza 35,3%
- ✓ Catania prevalenza 53,9%

► donne con CIN2+ (2000-01):

- ✓ Firenze prevalenza 97,5%

HPV è ubiquitario



■ L'esposizione inizia molto precocemente

- Circa il **70-80%** degli uomini e delle donne sessualmente attivi contrae l'infezione da HPV in qualche momento della propria vita
- La maggioranza delle infezioni sono asintomatiche e si risolvono spontaneamente
- L'infezione da HPV avviene poco dopo il primo rapporto sessuale.
- Oggi i rapporti sessuali iniziano precocemente:
 - **26%** entro i 15 anni
 - **77%** entro i 19 anni



TRASMISSIONE

- Contatto diretto
- Via sessuale
- Via canale del parto o intrauterina ascendente (papillomatosi respiratoria ricorrente del bambino)



HPV E NEOPLASIE

HPV 16 o 18 sono associati ad oltre due terzi di tutti i carcinomi cervicali

La frequenza degli altri tipi ad alto rischio e' variabile per grandi aree geografiche



HPV E NEOPLASIE ²

- La trasformazione maligna della cellula infettata dall'HPV dipende dal grado di integrazione del genoma virale.
- Se il virus si integra nel genoma cellulare provoca l'espressione di proteine oncogene



HPV E NEOPLASIE

- Le proteine oncogene **E5 E6 E7** cooperano nel
 - promuovere la proliferazione cellulare
 - inibire apoptosi
 - evadere la risposta immunitaria



HPV E NEOPLASIE

- Presenza del genoma virale nei tessuti cancerosi cervicali
- Le lesioni CIN associate ai genotipi 16 e 18 evolvono piu' frequentemente
- Il rischio di lesioni CIN evolutive e' di 11 volte superiore nelle donne con presenza di HPV 16 e 18 rispetto a quelle negative



DIAGNOSI

Test commerciali o sperimentali non ancora standardizzati

Metodiche a basso costo per la pratica clinica e test complessi per studi di prevalenza nelle varie aree geografiche



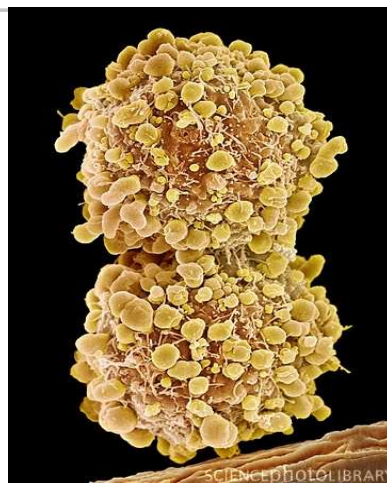
DIAGNOSI

- Impossibile la coltura in vitro
- Tecniche di biologia molecolare
- Tecniche sierologiche ELISA usate per scopi epidemiologici e per lo studio dei vaccini

Metodologie diagnostiche



La diagnosi da infezione da HPV si basa essenzialmente sull'utilizzo di *CITOLOGIA*, *COLPOSCOPIA*, *ISTOLOGIA*, *MICROSCOPIO ELETTRONICO*, *IMMUNOISTOCIMICA* e *TIPIZZAZIONE DEL DNA*.



Diagnosi

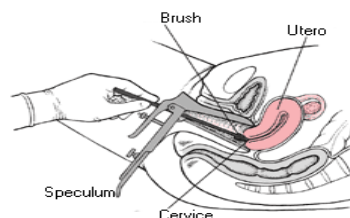
- Indagine clinica e colposcopica
- Indagine microscopica di strisci cellulari (Pap-test)
- Indagine microscopica di preparati istologici

Tipizzazione del DNA

Si distinguono due categorie di test:

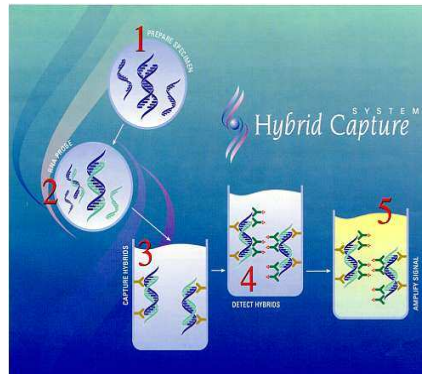
- **Ibridizzazione Blot**, il cui bersaglio è costituito dall'acido nucleico dell' HPV estratto dalle cellule o tessuti.
- **Ibridizzazione in situ**, il cui bersaglio è rappresentato dall'acido nucleico virale contenuto nei nuclei delle cellule infettate, rappresentate in una sezione istologica in paraffina.

Prelievo di Cellule Cervicali
Per Tipizzazione HPV

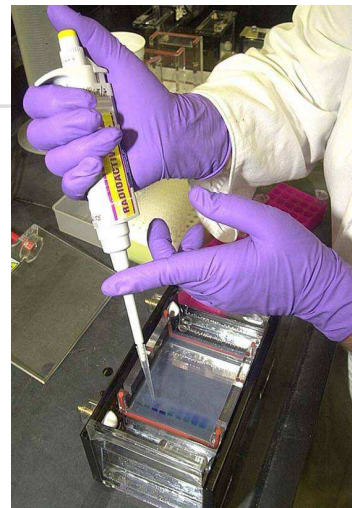



Tipizzazione del DNA

La ricerca del DNA di HPV ad alto rischio nei campioni citologici viene effettuata attraverso il saggio Hibrid Capture II (HC II), un test di ibridazione in fase liquida che utilizza un pool di sonde a RNA in grado di riconoscere 13 HPV ad alto rischio. L' ibrido DNA/RNA, catturato su piastra mediante anticorpi anti-doppia catena, viene rivelato utilizzando un altro anticorpo anti-doppia catena marcato con fosfatasi alcalina e visualizzato mediante amplificazione chemiluminescente del segnale.




- La **PCR**, rappresenta una tecnica di sintesi ed amplificazione enzimatica in vitro di specifiche sequenze del DNA che permette, pertanto, di rivelare quantità minime di genoma virale, anche quando il DNA bersaglio è di qualità o quantità insufficiente per essere analizzato con successo dalle altre metodiche.
- Tra le PCR di ultima generazione, ci sono le *tipo-specifico*, basate sulle variazioni di sequenza presenti nei geni E6 e E7 dei vari sottotipi di HPV.





The Clinical Problem

- 
- ### Manifestazioni cliniche dell' infezione da HPV
-
- L' infezione da HPV può manifestarsi nel tratto genitale inferiore in 3 distinte forme: clinica, subclinica e latente.
 - L'HPV infetta le cellule basali dell' epitelio squamoso cervicale, più comunemente per via sessuale, in presenza di un partner con infezione clinica o subclinica.
 - Un importante fattore di rischio è rappresentato dall'età.
 - La giunzione è un sito in piena attività metaplastica in età puberale.
 - Le infezioni di HPV più comuni si manifestano in giovani donne con età compresa tra 18 e 30 anni.



Spectrum of HPV Disease

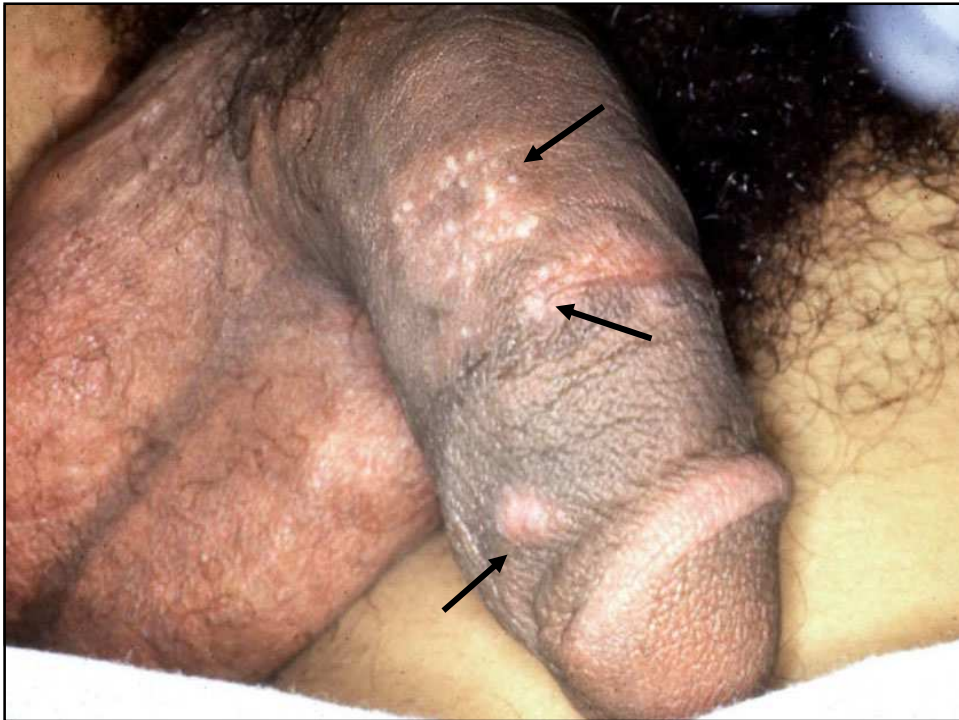
<u>HPV Type</u>	<u>Primary Source/Lesion</u>
1	Plantar warts
2, 4, 27, 29, 40	Verruca vulgaris
3, 10, 26, 28, 41	Flat warts
3, 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19-25, 36, 47, 50	Epidermodysplasia verruciformis

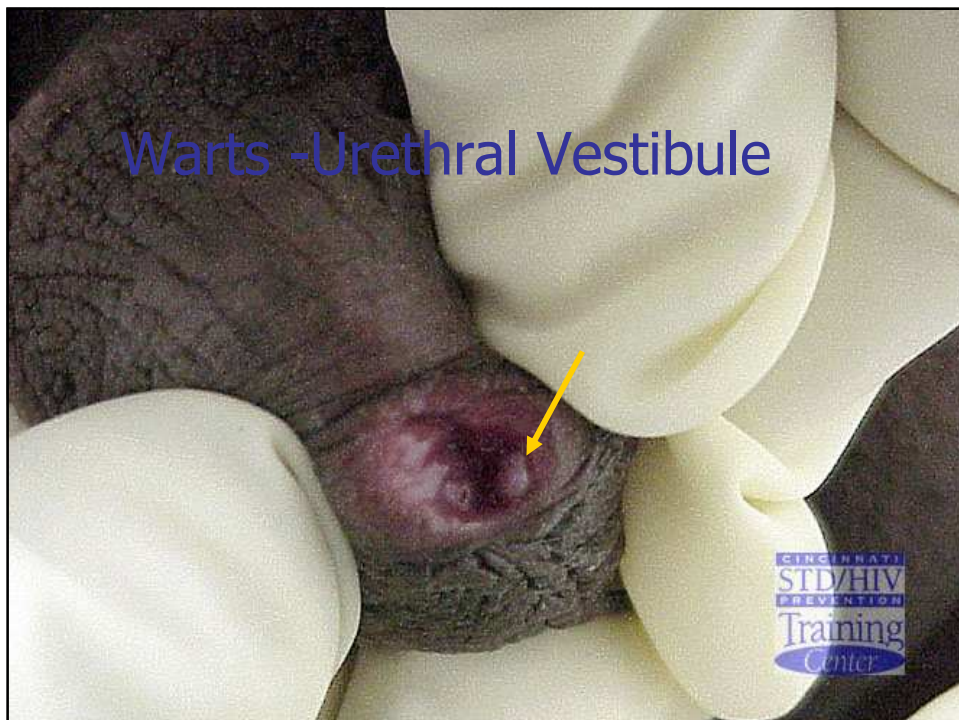
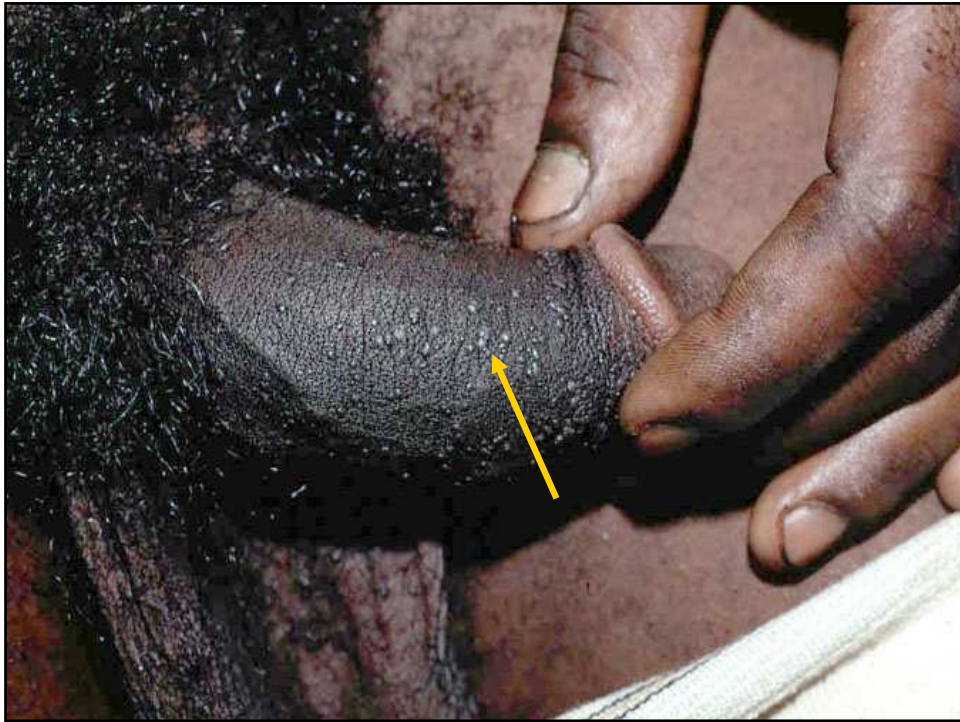


Spectrum of HPV Disease

<u>HPV Type</u>	<u>Primary Source/Lesion</u>
16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 42-45, 51, 52, 56	Cervical dysplasia, carcinoma; laryngeal carcinoma
6, 11	Buschke-Lowenstein tumors (verrucous carcinomas) condylomata acuminata
5,10, 16, 18, 34, 31,37, 39, 42, 55	Bowenoid papulosis

Genital Warts Male



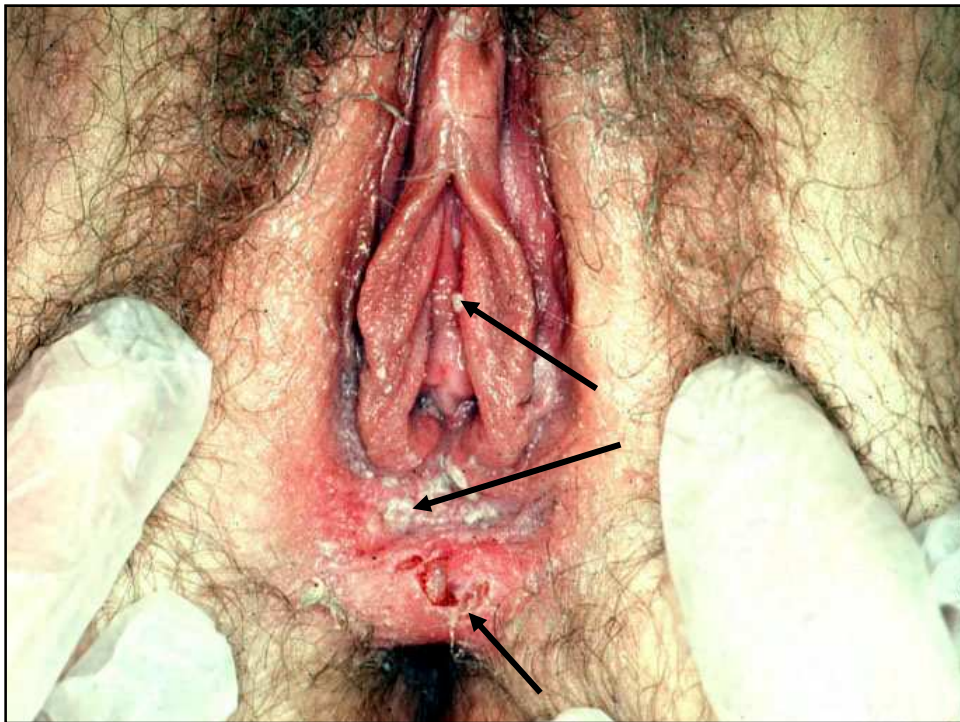
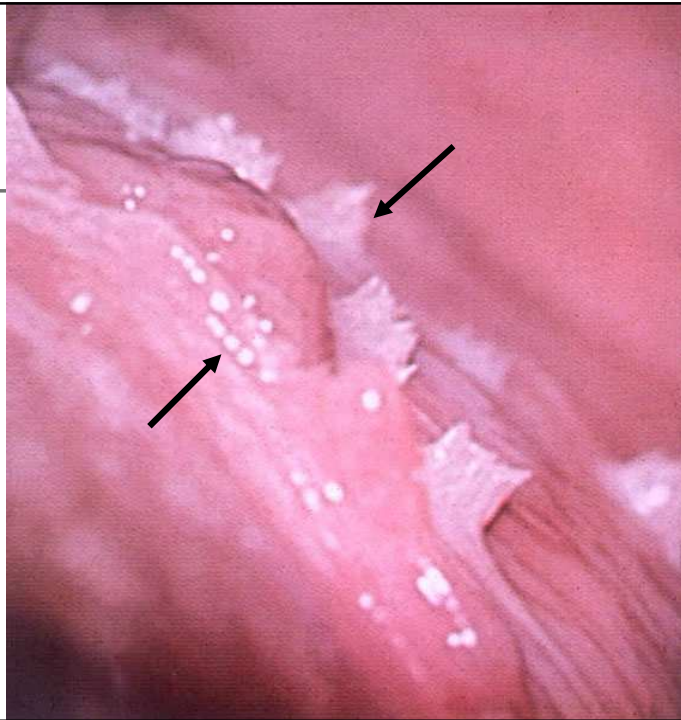




Genital Wart Female

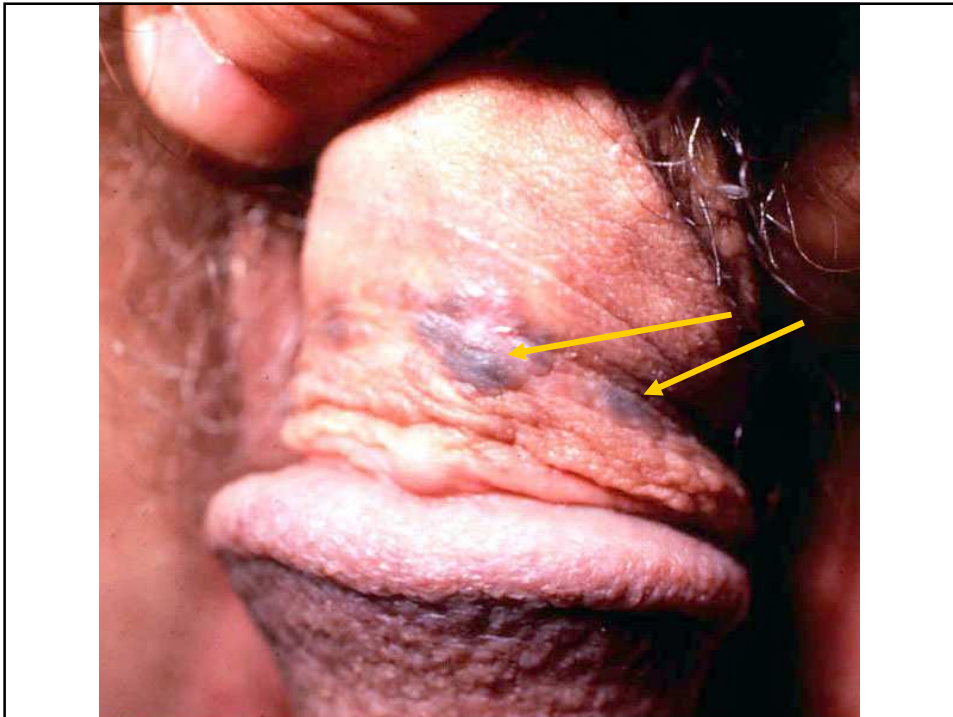


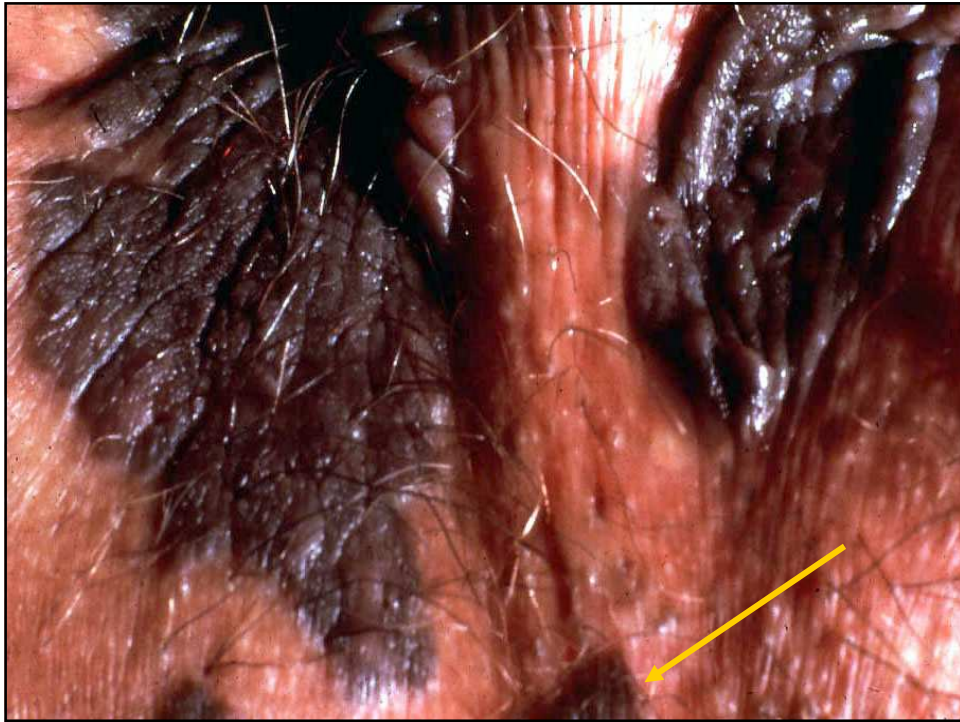
GENITAL:
Spiked
Vaginal
Condyloma



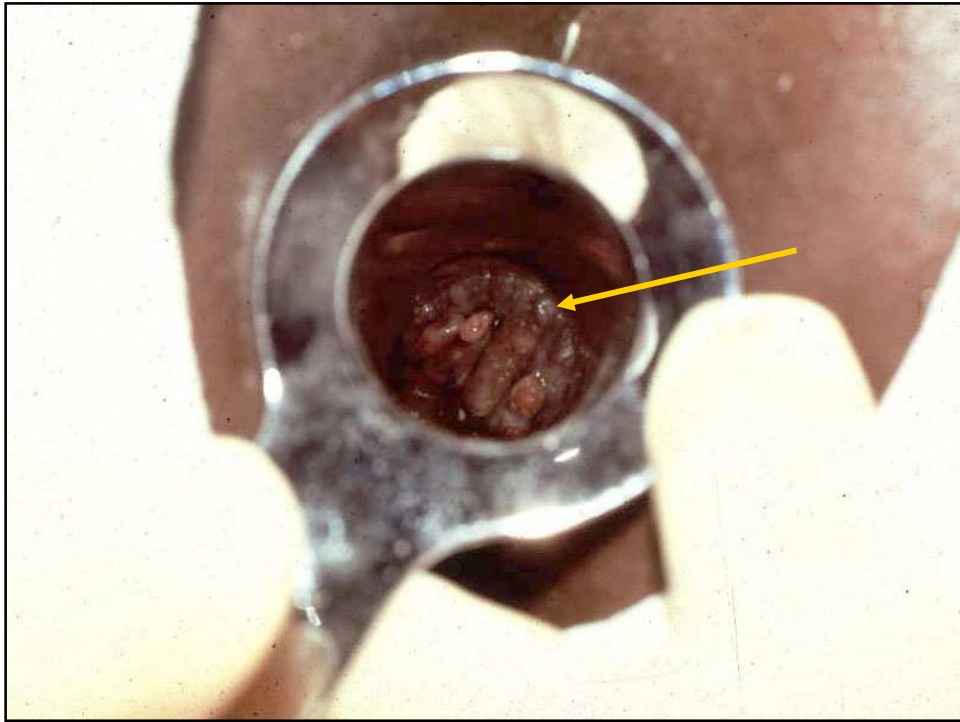
Bowenoid Papulosis HPV's

- 5, 10
- 16, 18, 31
- 34, 37, 39, 42, 55



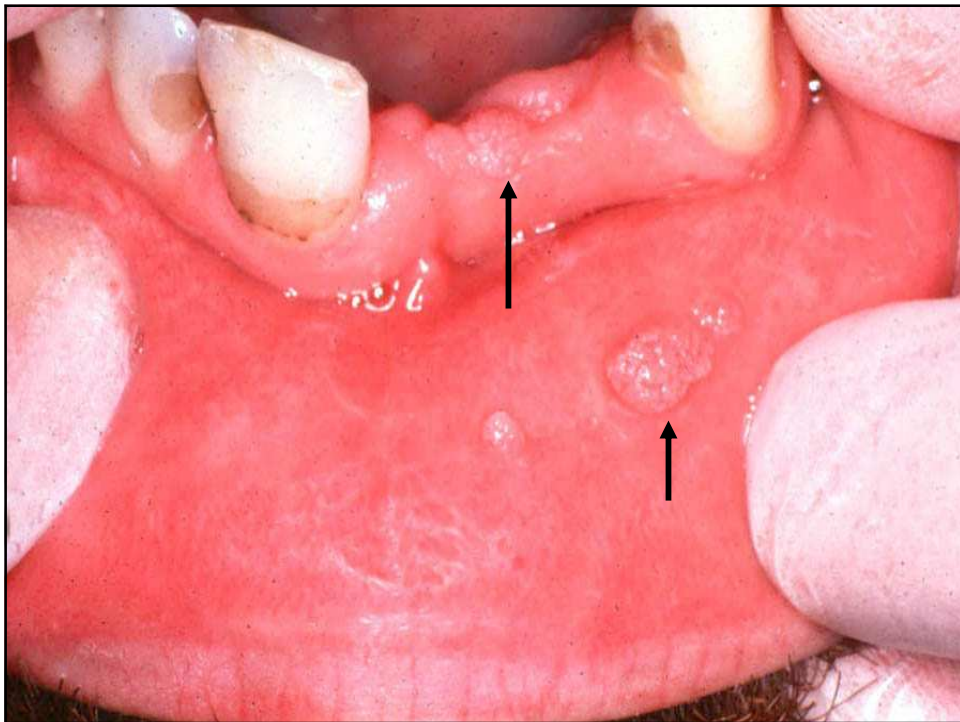
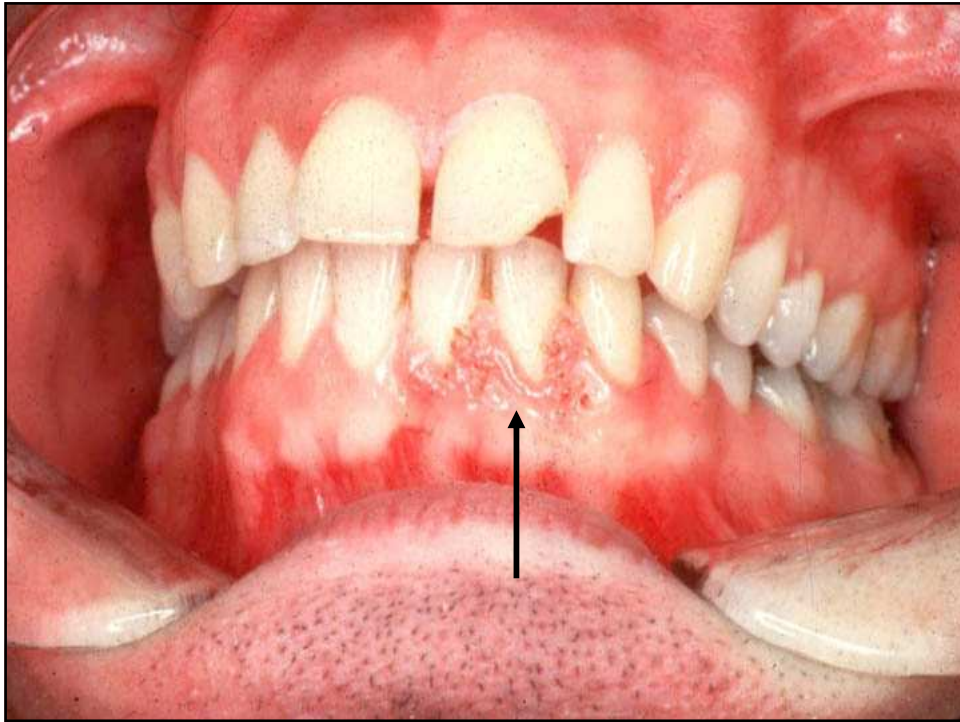


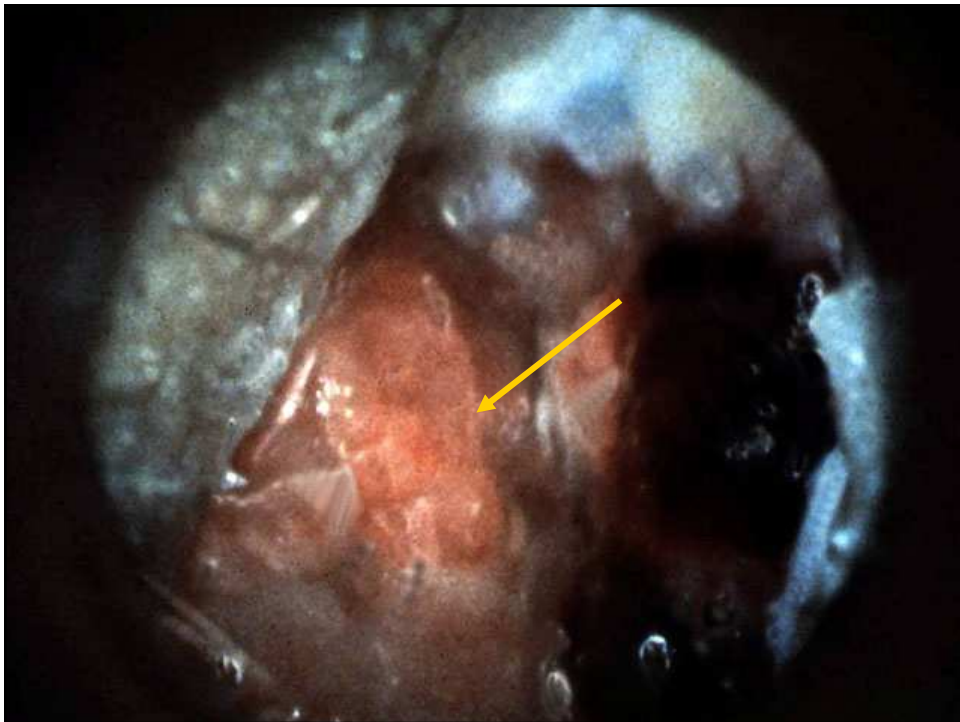
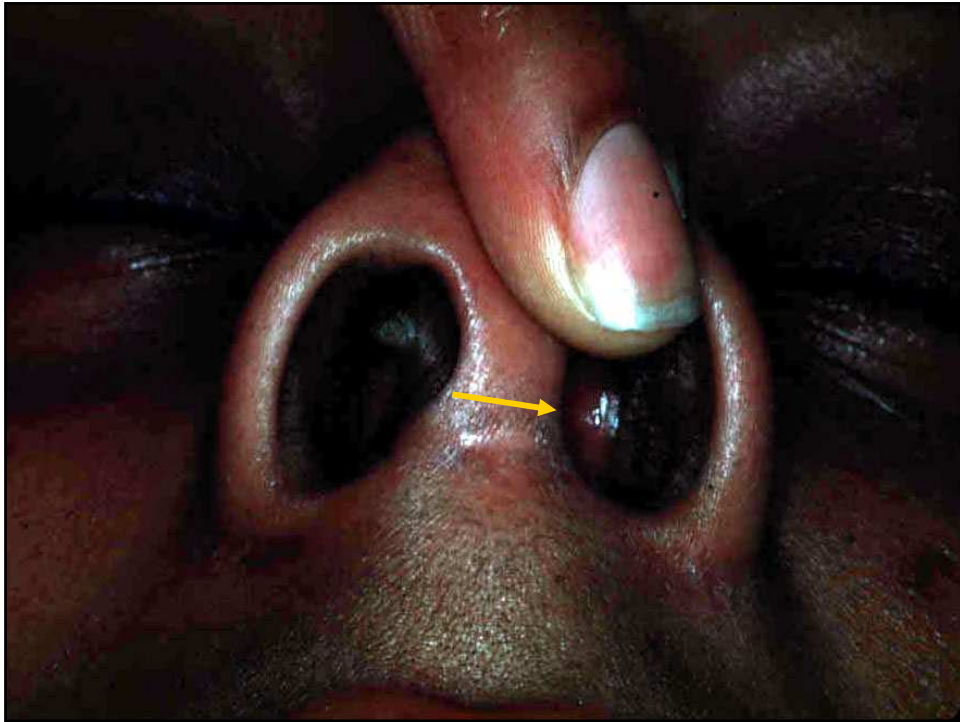
Gastrointestinal and Anal Warts: HPV Types

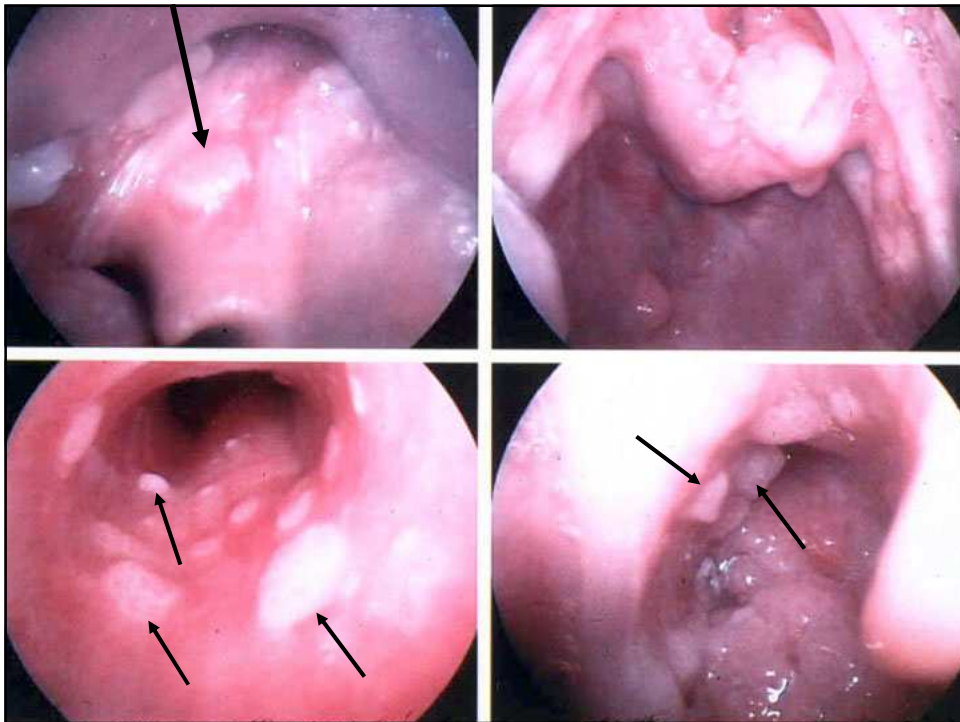
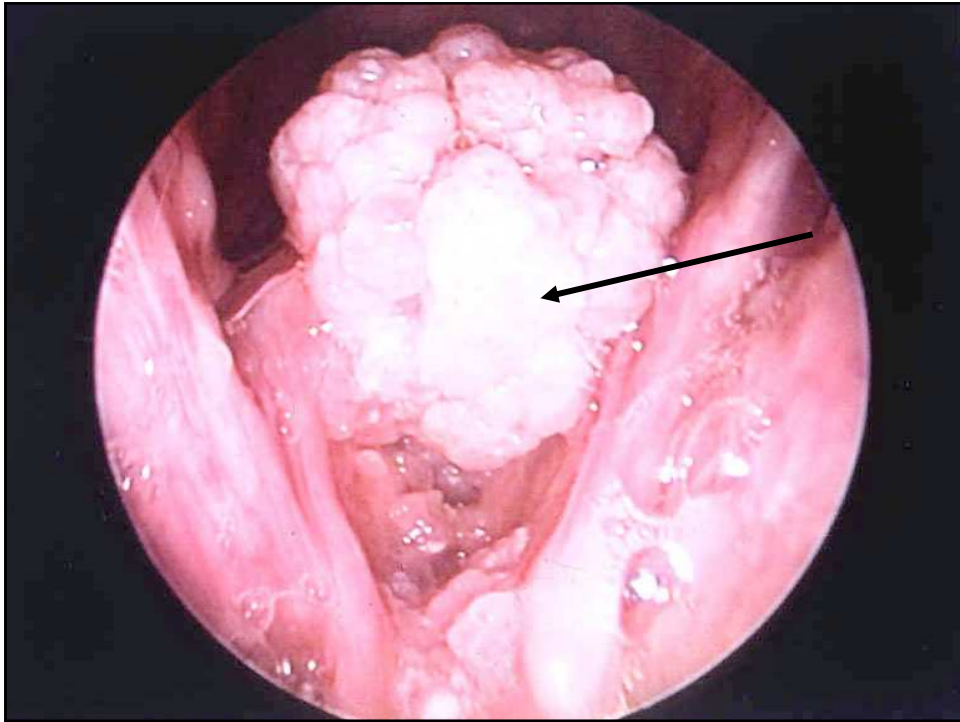


Oral and Respiratory Warts

- ☐ 1, 3
- ☐ 6, 11
- ☐ 16, 18
- ☐ other









Children and Warts

- Genital 1, 2, 4, 6, 11, 16, 18
- Oral 1, 3, 4, 6, 11, 34
- Nasopharyngeal 6, 11, 16, 18
- Cutaneous 1, 2, 3, 4, 5 most common



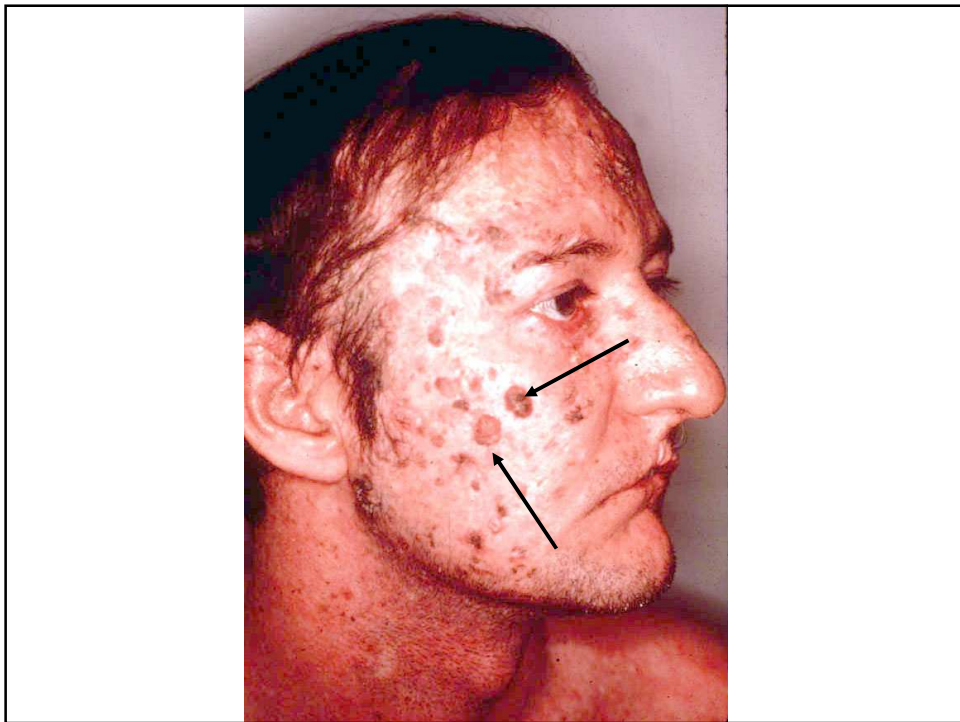
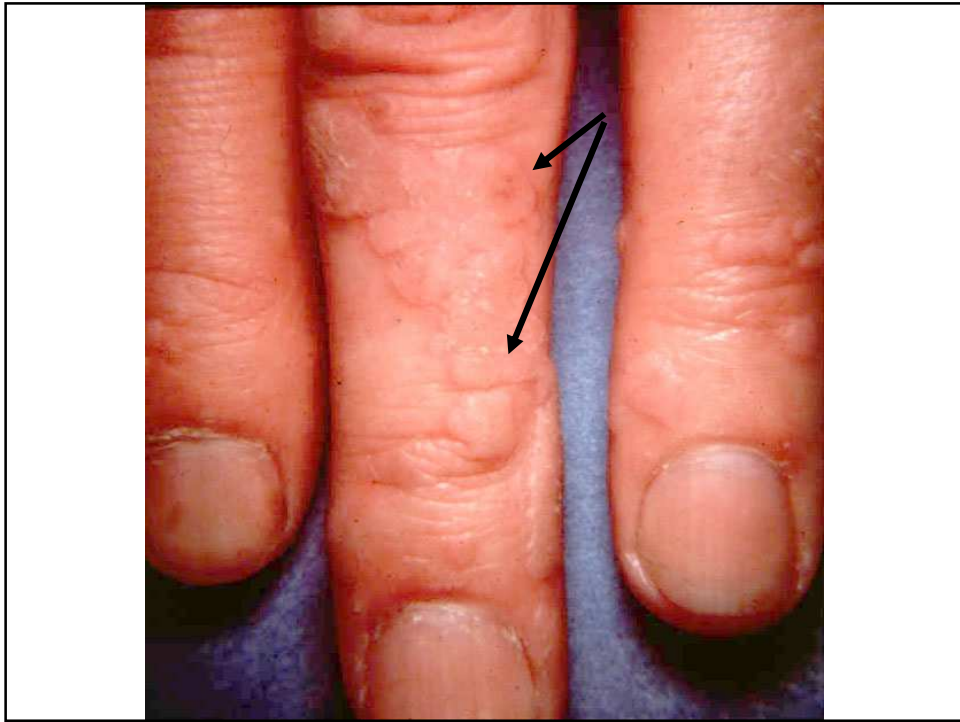


Cutaneous Warts



Cutaneous Warts

- Most Important in Cutaneous Disease
- Common - 1, 2, 3, 4
- Epidermal Dysplasia Verruciformis (E.V.)
- Malignant - 3, 5, 8, 14





TERAPIA - HPV



Treatment Rationale for External Genital Warts (EGWs)

- Cosmetic considerations
- Psychosocial
- Reduce virus load
- Restore (or improve) normal function
- Relieve symptoms



Criteria for the Selection of Wart Therapy

- Immune status of the patient
 - Age
 - Disease
 - Drugs
 - Pregnancy
- Extent of clinical tumor
- Location of clinical tumor
- Response to prior therapies
- Pregnancy



Therapeutic Objectives (cont.)

- Normalize rate and quality of cell proliferation
 - Vitamin A
 - Accutane / Etreinate
 - Bleomycin
 - 5-FU
 - I.D.U.
- Control viral spread
 - Counseling
 - Barriers

Traditional Therapy for Anogenital Warts

Modality	Response	Recovery
Excision	100%	60%
Electrocautery & curettage	100%	9%
Laser therapy	66-95%	1-14%
Cryosurgery	42-88%	7-40%
Trichloroacetic Acid	60-85%	40%
Phodophyllin	22-98%	50%
Podophyllotoxin (Podofilox)	36-60%	33%
5- Fluorouracil	33-70%	100%

TERAPIA MEDICA



Podofilina

Imiquimod

TERAPIA FISICA

Laser terapia

Crioterapia

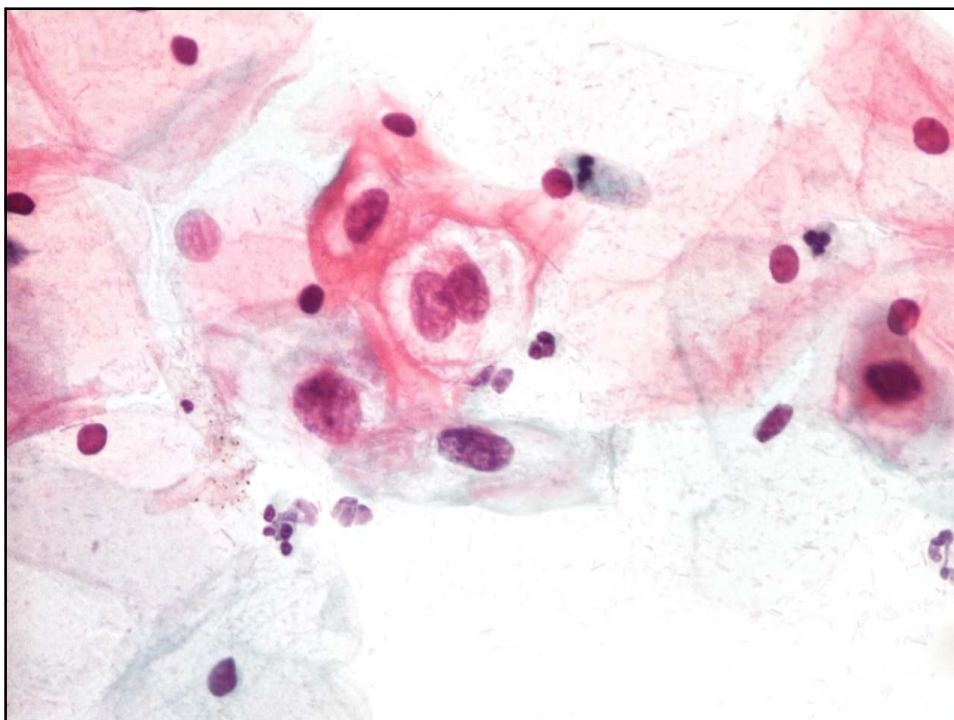
Diatermocoagulazione

TERAPIA CHIRURGICA

Conizzazione

Exeresi chirurgica

HPV and Cancer





Role of HPV-DNA in Malignant Onchogenesis

- Patients with HPV 16-18 have a rapid progression to C.I.N. And invasion
- HPV-DNA found in 90+% of genital cancers
 - 60% type 16
 - 18% type 18
 - 20% other
 - 2% negative

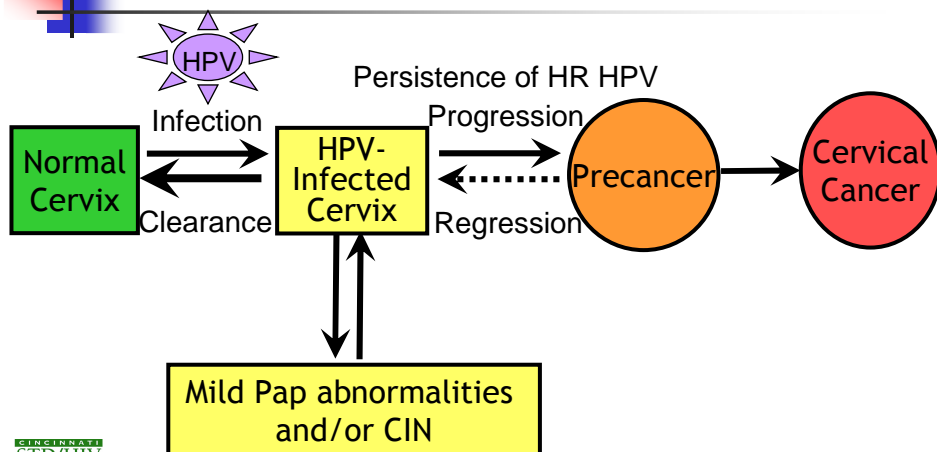


HPV e carcinoma della cervice

- Il carcinoma della cervice è la **seconda causa di morte** per tumore tra le donne (dopo il carcinoma della mammella)
- **500.000** nuovi casi di carcinoma della cervice uterina ogni anno nel mondo
- Prevalenza del 97-99.7% di DNA di HPV nei carcinomi della cervice (in PCR)
- Il 53% dei carcinomi della cervice correlati ad HPV sono associati al sottotipo 16, il 15% al 18, il 9% al 45, il 6% al 31 e il 3% al 33

- 
- **Ceppi basso rischio**
condiloma
 - **Ceppi alto rischio**
displasia

Cervical Carcinogenesis





Tumori della cervice uterina

- **Carcinoma squamoso e suoi precursori (giunzione squamo-colonnare)**
- **Adenocarcinoma (endocervice) (raro)**
- **Tumori mesenchimali (rarissimi)**
 - (es: rabdomiosarcoma botrioide)



Carcinoma squamoso

- **Il carcinoma della cervice uterina negli ultimi 30 anni è nettamente diminuito grazie alla prevenzione = diagnosi precoce delle lesioni precancerose**
- **Le lesioni pre-cancerose vengono diagnosticate con il test di Papanicolau Pap-test**

Cofattori della progressione tumorale

- Fattori genetici (anomalie di struttura o numeriche dei cromosomi, riarrangiamenti o sovraespressione di oncogeni cellulari)
- Immunodepressione (infezione da HIV)
- Coinfezioni con altri virus o microrganismi (HSV-2, Clamidia)
- Numero dei parti
- Fumo
- Contraccettivi orali
- Fattori ormonali
- Dieta (assenza di carotenoidi, vitamina C)



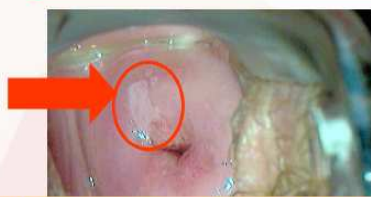
Fattori di rischio

- **Età del primo rapporto sessuale < 16 anni**
- **Intervallo tra il menarca e l'inizio della vita sessuale < 1 anno**
- **No. di partners sessuali prima dei 20 anni > 4**

Fattori che diminuiscono il rischio

- Pochi partners sessuali
- Uso di profilattici

Il tumore cervicale Screening citologico



Il pap test permette di identificare questa macchiolina



- ☐ Economico
- ☐ Semplice
- ☐ Serve a individuare cellule anomale o chiaramente patologiche
- ☐ E' un test di screening non diagnostico
- ☐ Necessita di conferme (colposcopia)
- ☐ Svantaggio: percentuale di risultati incerti non trascurabile e falsi negativi


Test di Papanicolau (Pap test)

- Consiste nella raccolta delle cellule che sfaldano nel muco cervicale
- Il muco, contenente le cellule, viene "strisciato" su un vetrino
- Le cellule vengono colorate con la colorazione PAP
- Si esaminano le cellule al microscopio per trovare i primi segni di lesione pre-cancerosa




colposcopia





Lesioni squamose intraepiteliali (SIL) (Bethesda system)

- **CIN 1 corrisponde SIL 1 (basso grado)**
- **CIN 2-3 corrisponde SIL 2 (alto grado)**



Lesioni precancerose del carcinoma squamoso cervicale

Neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN):

**Processo displastico ancora
confinato entro la membrana
basale (intraepiteliale) che precede
il carcinoma invasivo
(CIN 1-2-3)**



Neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN):

- **Età: 25-30 anni**
- **Circa 20 anni più giovani delle donne con carcinoma squamoso invasivo**
- **Associata a HPV**



Neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN):

- **Maturazione anomala**
 - a) perdita della polarità
 - b) disorganizzazione cellulare
- **Mitosi (forme atipiche)**
- **Atipia nucleare**
- **Coilocitosi**



CIN 1

- La proliferazione è confinata al terzo inferiore dell'epitelio
- Coilocitosi negli strati più alti con minima proliferazione nello strato basale
- Atipia nucleare associata all'infezione virale attiva



CIN di alto grado

- Proliferazione delle cellule parabasali atipiche interessa più della metà dello spessore dell'epitelio (**CIN 2**)
- **CIN 3** Se interessa più dei 2/3
- Attività mitotica (forme atipiche)
- Coilocitosi può essere presente



ASCUS

Atypical Squamous Cells of Unknown Significance:

Sono presenti atipie che non si riescono a ben interpretare: occorre ripetere l'esame o fare una biopsia

- **Flogosi**
- **Riepitelizzazione**
- **altro**



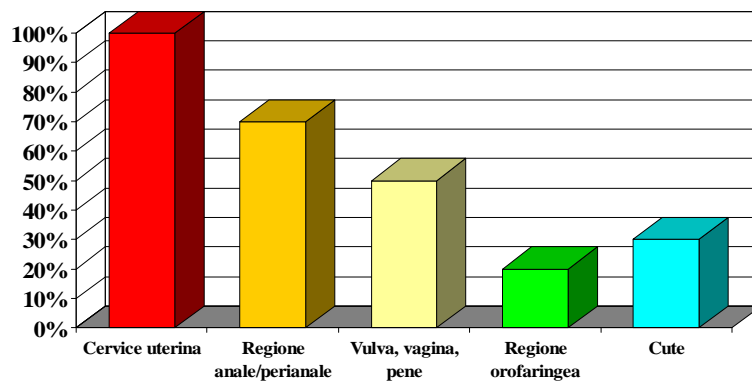
Carcinoma squamoso infiltrante

- **La neoplasia ha superato la membrana basale e invaso lo stroma sottoepiteliale**
- **Ha capacità di dare metastasi**
- **Pap test: atipie marcate, necrosi, emorragia**

HPV puo' infettare l'epitelio squamoso di tutto il tratto genitale con effetti analoghi

- Vulva **VIN** = Neoplasia **V**ulvare
Intraepiteliale
- Vagina **VAIN** = Neoplasia **V**aginale
Intraepiteliale
- Ano **AIN** = Neoplasia **A**nale
Intraepiteliale

Presenza di HPV-DNA in Carcinomi



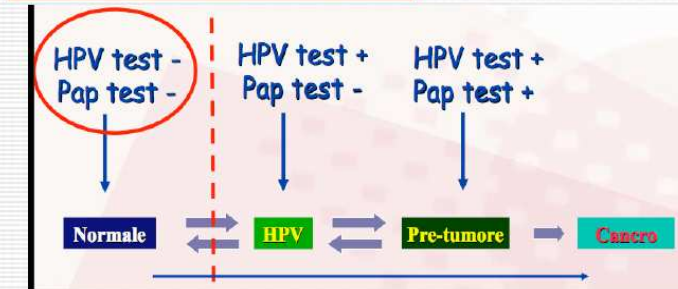


- Esiste consenso sul fatto che lesioni citologiche di
 - **alto grado** debbano essere immediatamente
 - approfondite
- Rimane controversa la gestione delle pazienti con
 - lesioni citologiche minori



- • E' stato proposto il test per HPV per
 - identificare pazienti con un maggior rischio
 - di sviluppare cancro cervicale, da inviare
 - alla colposcopia
- • Il test per HPV ha un'alta sensibilità e un
 - alto valore predittivo per CIN 2 o più

Il tumore cervicale Screening citologico e HPV test



Il test dell'HPV insieme al Pap test aiuta a individuare donne a rischio di sviluppare il cancro del collo dell'utero a rimandare invece a controlli più dilazionati donne non a rischio perché HPV negative



- • La miglior strategia per la prevenzione del
- cancro cervicale è usare il test più accurato
- all'intervallo più lungo possibile
- • La combinazione del test per HPV con la
- citologia sembra soddisfare questo
- parametro

Vaccini e HPV



Strategia di vaccinazione in Italia

- Linee guida OMS per l'introduzione del vaccino HPV nel 2006
- **Parere Consiglio Superiore Sanità, 11/01/07:**
gratuito per le bambine nel 12° anno di vita,
invito a considerare il recupero a 18 o 25 anni
- **Determinazione AIFA del 28/02/2007:**
fascia H-RR, gratuito per le bambine nel
12° anno di vita (a 11 anni compiuti)
L'impiego di Gardasil deve essere stabilito in accordo alle raccomandazioni ufficiali
- **Documento all'attenzione della Conferenza Stato-Regioni:**
dal 2008 coorte 12° anno di vita (nate 1997)
In discussione la disponibilità della vaccinazione presso
ambulatori vaccinali AUSL per ragazze e donne **da 12 a 26 anni**



perché le bambine?

- L'infezione da HPV viene acquisita precocemente dopo l'inizio della vita sessuale.
- Il vaccino ha elevata efficacia protettiva sulle lesioni pre-cancerose (fino al 100%) nelle donne che non hanno ancora contratto l'infezione
- L'efficacia è più che dimezzata nelle donne che hanno avuto rapporti sessuali
- nella realtà italiana **il dodicesimo anno di vita** risulta il più indicato per effettuare la vaccinazione.



perché le bambine?

- il vaccino è stato studiato e approvato per l'uso nelle donne dai 9 ai 26 anni
- dai 9 ai 15 anni è stata osservata la migliore risposta immunitaria al vaccino
- in questa fascia di età la probabilità di aver contratto l'infezione è molto bassa in quanto, nella maggior parte dei casi, non ha ancora avuto inizio la vita sessuale
- la vaccinazione non è stata valutata in gravidanza, che è un evento molto raro a questa età



perché le bambine?

- a 11-12 anni le ragazze frequentano ancora la scuola dell'obbligo, quindi è più facilmente realizzabile l'offerta attiva (anche a gruppi socialmente svantaggiati), un eventuale recupero, ed è altresì possibile una maggiore comunicazione con le famiglie
- possibile inserimento nel calendario per l'infanzia in cui sono previste tutte le altre vaccinazioni
- possibilità di utilizzare la rete di rapporti e/o le procedure organizzative già usate tra il 1991 e il 2003 dai servizi vaccinali per il programma di vaccinazione contro l'epatite B eseguita alla stessa età (12° anno di vita)

Vaccinare le bambine? qualcuno non è d'accordo

- Non si dovrebbero vaccinare le bambine finché non si hanno più dati, meglio le adolescenti più grandi, su base volontaria
Lancet Infect Dis 2006; 6:1
- Troppi vuoti conoscitivi su necessità richiami, sicurezza a medio-lungo termine, efficacia protettiva sul tumore
JAMA 2007; 297:1921-3
- Vaccino non studiato per le bambine, troppo pochi dati su sicurezza ed efficacia a distanza, si tratta di "una enorme sperimentazione si salute pubblica"



Diane Harper, Director of Gynecologic Cancer Prevention Research Group presso la Dartmouth Medical School, New Hampshire

fwdailynews, 14 marzo 2007

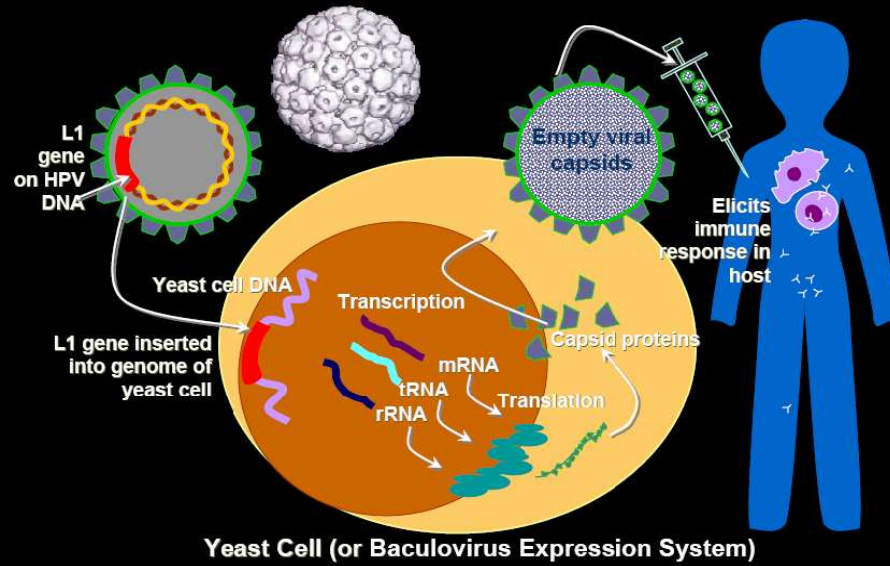
http://www.kpcnews.com/articles/2007/03/14/online_features/hpv_vaccine/hpv01.pr

- **Su cosa si basa**
 - **Induzione** di anticorpi neutralizzanti virus-specifici,
 - capaci di prevenire l'infezione naturale di quel determinato genotipo virale
 - **Immunizzazione** della popolazione-target e riduzione
 - dell'esposizione all'infezione nel resto della popolazione **non vaccinata**



- Sono state impiegate particelle virus-like (VLP) costituite da L1. La protezione conferita dai vaccini è tipo-specifica e specie-specifica.

HPV L1 VLP Vaccine Synthesis



Vaccini profilattici in commercio o di prossima introduzione

- Gardasil (Sanofi Pasteur Msd.) già in commercio
 - Tetravalente
 - Previene le infezioni da **HPV 6,11,16, 18**
- Cervarix (GSK, GlaxoSmithKline), di prossima introduzione
 - Bivalente
 - Previene le infezioni da **HPV 16, 18**

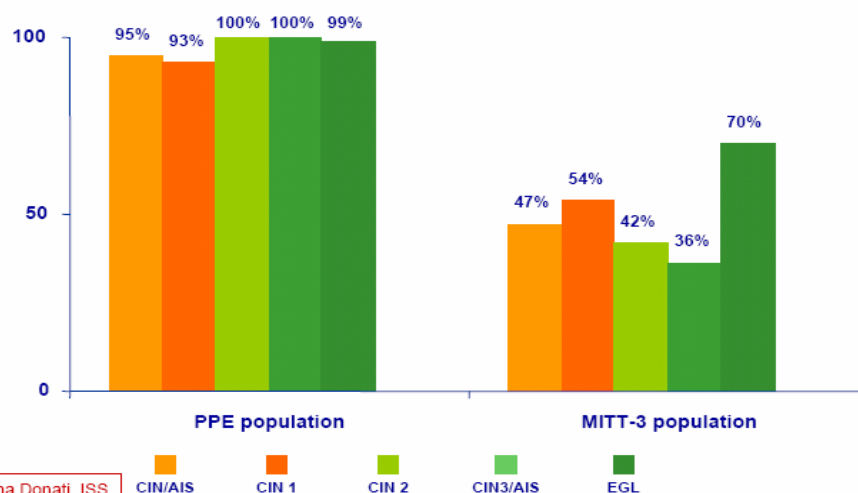
Vaccini



Vaccini Terapeutici:

- Sono allo studio anche vaccini in grado di stimolare la risposta immunitaria nei confronti delle oncoproteine virali con lo scopo di indurre l'eliminazione dei virus in replicazione o di eradicare tumori indotti dall' HPV.
- Studi su animali hanno fornito dati sull'efficacia dell'utilizzo di proteine virali (E2, E6 ed E7) come vaccini immunoterapeutici per verruche e tumori associati ai papillomavirus.

EFFICACIA (%) DEL VACCINO HPV QUADRIVALENTE
(analisi combinata su 4 studi N = >20.000) *follow-up 4 anni*



Legenda: CIN neoplasia intracervicale; AIS adenocarcinoma in situ; EGL lesioni dei genitali esterni

Summary of Clinical Data:

Table 1: Clinical studies

Study Number	Vaccine HPV type	Phase	Total sample size (Gardasil™ plus placebo)	Geographic Distribution of Study Populations
001	11	1	140	North America
002	16	1	109	North America
004	16	1	480	North America
005	16	2*	2409	North America
006	18	1	40	North America
007	6/11/16/18	2*	1106^	North America, Latin America, Europe
013 (011 + 012) (FUTURE I)	6/11/16/18	3*	5455#	North America, Latin America, South America, Europe, Asia, Australia
015 (FUTURE II)	6/11/16/18	3*	12167	North America, South America, Europe, Asia
016	6/11/16/18	2	1529^	North America, Latin America, South America, Europe, Asia, Australia
018	6/11/16/18	2*	939	North America, Latin America, Europe, Asia

* Double-blind, randomized, placebo-controlled studies

^ Includes subjects randomized to different doses of HPV quadrivalent VLP

Does not include 394 subjects who received HPV quadrivalent VLP

Studio FUTURE II

- Popolazione:** 12.707 donne in età 15-26 anni, di cui
- 6.087 vaccinate con Gardasil
- 6.080 placebo (solo adiuvante)
- Criteri di inclusione:** non in gravidanza,
non risultati anomali a precedenti Pap-test
non oltre 4 partner sessuali nel passato
- Durata del follow-up:** 3 anni a partire dalla prima dose
- End point primario:** CIN2, CIN3, adenocarcinoma in situ,
carcinoma invasivo HPV 16 o 18 correlati
- Definizione di caso:** diagnosi istologica, DNA HPV 16 o 18 in una o
più di 3 sezioni adiacenti della stessa lesione

Follow-up

All'arruolamento:

- Anamnesi ed esame ginecologico
- Test sierologico per HPV 16/18
- Prelievo ano-genitale per tipizzazione HPV
- Pap-test
- Colposcopia dopo triage in caso di Pap-test anomalo
- Biopsia in caso di lesione sospetta

Visite di follow-up a 7, 12, 24, 36 e 48 mesi

Valutazione di efficacia

1. Popolazione Per Protocollo (PPE; 87% delle donne partecipanti):

- 3 dosi entro 1 anno dall'arruolamento
- negative per PCR e ricerca anticorpale HPV 16/18 all'arruolamento
- PCR negative fino ad 1 mese dopo la terza dose
- assenza di violazioni maggiori dal protocollo (ad es. terapia immunosoppressiva)
- Efficacia misurata a partire da un mese dopo la terza dose

Valutazione di efficacia

2. Unrestricted susceptible population (95% del totale)

- Somministrazione di almeno 1 dose
- negative per PCR e ricerca anticorpale HPV 16/18 all'arruolamento
- Efficacia misurata a partire da 1 giorno dopo la 1° dose

Valutazione di efficacia

3. Intention to treat population (ITT, tutte le partecipanti)

- Somministrazione di almeno 1 dose di vaccino
- Tutte le donne inizialmente randomizzate
- Efficacia misurata a partire da 1 giorno dopo la 1° dose
- Efficacia valutata anche per le lesioni di alto grado causate da tipi di HPV non contenuti nel vaccino.

EFFICACIA NELLA POPOLAZIONE PPE

Endpoints	Gruppo vaccino (N=6087)		Gruppo Placebo (N= 6080)		Efficacia vaccino % (95% CI)
	soggetti	N. casi	soggetti	N. casi	
Lesioni associate con HPV 16 o 18	5305	1	5260	42	98 (86-100)
Tipo di lesioni					
CIN 2	5305	0	5260	28	100 (86-100)
CIN 3	5305	1	5260	29	97 (79-100)
Adeno-ca in situ	5305	0	5260	1	100 (< 0-100)
Tipo di HPV					
HPV 16	4559	1	4408	35	97 (84-100)
HPV 18	5055	0	4970	11	100 (61-100)

EFFICACIA NELLA POPOLAZIONE UNRESTRICTED SUSCEPTIBLE POPULATION

Endpoints	Gruppo vaccino (N=6087)		Gruppo Placebo (N=6080)		Efficacia vaccino % (95% CI)
	soggetti	N. casi	soggetti	N. casi	
Lesioni associate con HPV 16 o 18	5865	3	5863	62	95 (85-99)
Tipo di lesioni					
CIN 2	5865	1	5863	40	97 (85-100)
CIN 3	5865	2	5863	43	95 (82-99)
Adenoca in situ	5865	0	5863	4	100 (< 0-100)
Tipo di HPV					
HPV 16	5054	3	5043	51	94 (82-99)
HPV 18	5602	0	5602	16	100 (74-100)

EFFICACIA NELLA POPOLAZIONE INTENTION TO TREAT

Endpoints	Gruppo vaccino (N=6087)		Gruppo Placebo (N= 6080)		Efficacia vaccino	
	soggetti	N. casi	soggetti	N. casi	%	(95% CI)
Lesioni associate con HPV 16 o 18	6087	83	6080	148	44	(26-58)
Tipo di lesioni						
CIN 2	6087	41	6080	96	57	(38-71)
CIN 3	6087	57	6080	104	45	(23-61)
Adenoca in situ	6087	5	6080	7	28	(< 0-82)
Tipo di HPV						
HPV 16	6087	77	6080	132	42	(22-56)
HPV 18	6087	6	6080	20	70	(40-93)

EFFICACIA DEL CERVARIX NELLA PREVENZIONE DEL CIN2+ E DELL'INFEZIONE PERSISTENTE HPV 16/18+ A 15 MESI DI FOLLOW-UP DALL'ULTIMA DOSE DEL VACCINO

Endpoints	Gruppo vaccino (N=10.291)		Gruppo Placebo (N= 10.292)		Efficacia vaccino	
	soggetti	N. casi	soggetti	N. casi	%	(95% CI)
Cin 2+						
HPV 16 e/o 18	7788	2	7838	21	90,4	(53-99)
HPV 16	6701	1	6717	15	93,3	(47-100)
HPV 18	7221	1	7258	6	83,3	(<0 -100)
Infezione persistente a 12 mesi						
HPV 16 e/o 18	3386	11	3437	46	75,9	(48-90)
HPV 16	2945	7	2972	35	79,9	(48-94)
HPV 18	3143	4	3190	12	66,2	(<0 -94)
Altri Hpv oncogeni	3611	100	3632	137	27,1	(0,5-46,8)
Hpv oncogeni	3611	112	3632	180	38,2	(18-53,7)

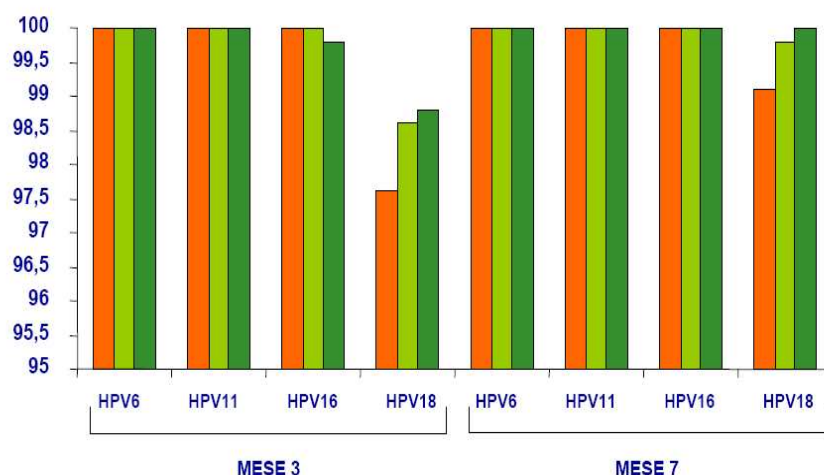
Gardasil e Cervarix: stime di efficacia

		Numero partecipanti		Follow-up medio	% efficacia (IC 95%)				
Tipo vaccino	Età	vaccinate	Non vaccinate		PPE	ITT	ITT, tutti i tipi di HPV	Pre-specificata	Post hoc
Quadri-valente *	16-26 anni	10.291	10.292	3 anni	99 (93-100)	44 (31-55)	18 (7-29)	-	-
Bi-valente **	15-25 anni	7.788	7.838	15 mesi	-	-	-	90 (53-99)	100 (74-100)

STUDI DI IMMUNOGENICITÀ

- 12.344 persone, di 9-23 anni, di cui
 - 8.915 donne di 18-26 anni (4.666 vaccinate, 4249 placebo)
 - 2.054 ragazze di 9-17 anni (1.471 vaccinate, 583 placebo)
 - 1.346 ragazzi di 9-17 anni (1.071 vaccinati, 275 placebo)

Percentuale di sieroconversione all'HPV 6, 11, 16, 18 al terzo e al settimo mese dall'arruolamento



STUDI SUL PROFILO DI SICUREZZA

(11,813 soggetti che hanno ricevuto Gardasil e 9,701 placebo)

5 studi clinici, di cui 4 controllati con placebo

6.160 persone vaccinate e 4.064 che avevano ricevuto il placebo

sorveglianza attraverso un diario strutturato nei 14 giorni successivi ad ogni somministrazione

Inoltre: segnalazione di ogni evento clinico rilevante per un periodo di follow-up fino a 4 anni.

FUTURE II. EVENTI AVVERSI			
	Vaccino N (%)	Placebo N (%)	Differenza di rischio (95% CI)
Eventi avversi entro 15 giorni			
n. donne vaccinate con ≥ 1 dose	457	454	
n. donne con follow-up completo	448	447	
Soggetti con ≥ 1 evento (%)			
Reazioni locali	378 (84.4)	348 (77.9)	6.5 (1.4-11.7)
Dolore	372 (83.0)	339 (75.8)	7.2 (1.9-12.5)
Eventi avversi sistemici	275 (61.4)	268 (60.0)	1.4 (-5-7.8)
Eventi avversi gravi, tutte le partecipanti			
	6019	6031	
Qualunque evento grave	45 (0.7)	54 (0.9)	-0.1 (-0.5-0.2)
Evento grave al sito di iniezione	3 (<0.1)	2 (<0.1)	0 (-0.1-0.1)
Decesso	7 (0.1)	5 (0.1)	0 (-0.1-0.2)

EFFETTI INDESIDERATI

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione:

Molto comuni ($\geq 1/10$): piressia; eritema, dolore e gonfiore al sito di iniezione

Comuni ($\geq 1/100$; $< 1/10$): sanguinamento, prurito al sito di iniezione

Alterazioni dell'app. respiratorio, del torace e del mediastino:

Molto raro ($< 1/10.000$): broncospasmo

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro ($\geq 1/10.000$ $< 1/1.000$): orticaria

USO IN GRAVIDANZA

Non essendo stati effettuati studi specifici sul vaccino in donne in gravidanza il suo uso non è raccomandato.

Gravidanze insorte accidentalmente durante gli studi clinici:

- 1.396 in vaccinate
- 1.436 nel gruppo placebo

di cui:

- 112 nel gruppo vaccino
- 115 nel gruppo placebo

con concepimento entro 30 giorni da una vaccinazione

Incidenza di aborti spontanei, morti intra-uterine e anomalie congenite sovrapponibile nei due gruppi, e coerenti con quanto osservato in giovani donne.

ACIP, 2007: se vaccinazione in gravidanza, nessun intervento necessario. Rimandare il completamento del ciclo vaccinale a fine gravidanza

AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI D'IMPIEGO

- Gardasil non ha mostrato di avere effetto terapeutico.
- La vaccinazione non sostituisce l'abituale screening del collo dell'utero.
- Non vi sono dati circa l'impiego di Gardasil in soggetti con una risposta immunitaria ridotta.
- La durata della protezione conferita non è attualmente nota, è stata osservata un'efficacia protettiva prolungata per 4,5 anni dopo il completamento del ciclo delle 3 dosi.

- La vaccinazione, anche se efficace, non annulla il rischio di avere un tumore della cervice.

Contiene solo due tipi di HPV responsabili del 70% delle neoplasie cervicali. Quindi tutte le donne anche se vaccinate devono sottoporsi al PAP test

- Ancora non e' chiara la durata dell'efficacia

Conclusioni sulle evidenze disponibili ad oggi

Sicurezza:

buon profilo di sicurezza a 4 anni su oltre 10.000 soggetti vaccinati

Immunogenicità:

elevata immunogenicità con tassi di siero-conversione >98% per tutti i tipi di HPV target

Efficacia:

elevata efficacia nel prevenire le infezioni dei genitali esterni, le VIN2-3 e le CIN 2-3 HPV 16 e 18 correlate, nelle persone senza evidenza di pregressa infezione

I rischi da evitare

- ✓ False attese sugli effetti del vaccino
- ✓ Falsa sicurezza verso altre infezioni sessualmente trasmesse
- ✓ Minore adesione allo screening mediante Pap-test

Costo del vaccino quadrivalente Gardasil

In Italia
costo per ciclo vaccinale (3 dosi)
564.45 Euro in farmacia

376.20 Euro (342+34,2 IVA) per SSR

Traduzione su Ricerca & Pratica 2008

Motivi per una moratoria nell'applicazione del vaccino dell' HPV

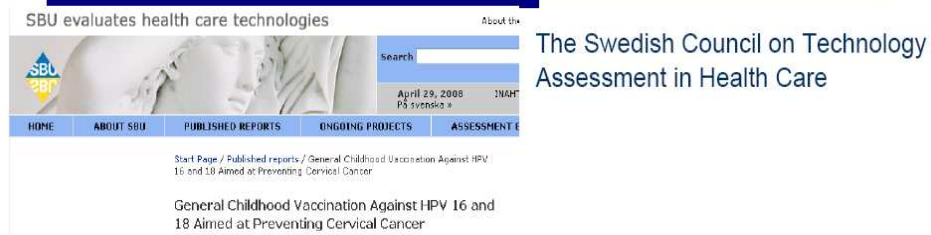
I medici spagnoli chiedono una pausa di riflessione sul vaccino anti-HPV: lo fanno con una lettera aperta al Ministro della Salute spagnolo.

Il primo firmatario è C. Alvarez-Dardet, direttore del Journal of Epidemiology and Community Health

La **Finlandia** sta effettuando uno studio sul campo i cui risultati saranno disponibili nel 2020

La **Svezia** ha pubblicato un *alert* in cui invita alla prudenza prima di introdurre la vaccinazione

In Svezia la SBU dice che...



Cervical cancer is a serious disease. One could therefore argue that an intervention that might prevent some of these cases is motivated. On the other hand it may be seen as **unethical** to commit resources for an **intervention whose effect on future morbidity and mortality is unknown**. This issue is further complicated by the fact that the potential effects on morbidity and mortality will not be known for several decades

HPV/HIV Coinfection

- Compared with HIV negative women, HIV infected women:
 - Higher prevalence of HPV
 - More persistent of HPV
 - Higher rates of abnormal PAP smears
 - Higher incidence of cervical cancer (AIDS defining illness)
 - Have a poorer response to vaccines

HPV and HIV



Longitudinal study in Italy:

- 142 women (89 HIV positive, 48 HIV negative),
- F/u for mean 14 months,
- All on HAART

Results:

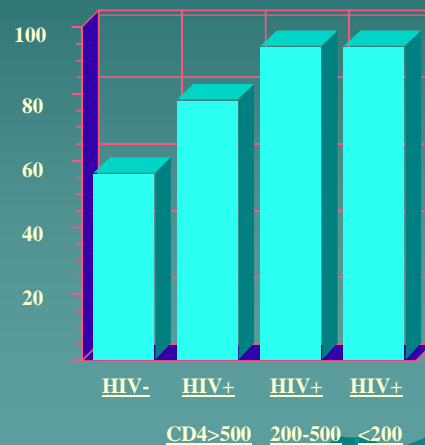
- New HPV infection more frequent in HIV positive women (OR 8.80, 95% CI 1.2-64.6),
- Clearance rate less frequent (69% vs 23%),
- More cervical lesions in HIV-positive than HIV-negative women.

Infezioni da HPV nell'uomo

- Epidemiologia poco nota
- Da pochi dati disponibili emerge:
 - Infezione comunemente diffusa
 - Asintomatica/inapparente
 - Tipo 16 più frequentemente riscontrato
 - Prevalenza inferiore rispetto a donne stesse fasce d'età. Possibili cause:
 - Minore incidenza
 - Più breve durata dell'infezione



MSM with Anal HPV Infection



Effect of HAART on HPV-Related Disease

- ◆ Modest or no effect on cervical pathology
- ◆ No effect on anal pathology
- ◆ Risk of anal cancer is likely to increase over time

Cervical and Anal Cancer Incidence

- Cervical cancer prior to cervical cytology screening: **40-50/100,000**
- Cervical cancer currently: **8/100,000**

- Anal cancer currently: **1/100,000**
- Anal cancer among HIV- MSM: **13-35/100,000** Martin, Bower. Sex Trans Inf 77 (2001) 237-31
- Anal cancer may be twice as high among HIV+ MSM vs. HIV- MSM: (**?70/100,000**)

Frisch, Biggar, Goedert. J Natl Cancer Inst 92 (2000) 1500-10

Screening in HIV Guidelines



Guidelines:

- 2001 USPHS/IDSA,
- 2001 ASCCP

Recommendation: Pap smear at diagnosis and 6 mos later, annually thereafter if normal.



Screening adjuncts

- Testing for infection with high-risk types of HPV?



Management in HIV-infected: Evidence

- High rate of recurrence/persistence of CIN-2,3 after treatment in HIV+ women
 - Certain subsets failure rate of 74% after LEEP
- Level of risk correlates with the level of immunosuppression
- However:
 - Despite inferiority of standard treatment in HIV-women, treatment appears effective in preventing progression of CIN 2,3 to invasive cervical cancer



HIV and Response to Vaccines

- Hepatitis A:
 - Almost 100% response rate in HIV neg
 - 48% in HIV pos
- Hepatitis B:
 - 90% compare with 17-56% in HIV neg vs. pos

Study Schema: ACTG A5240

- Design
 - A pilot study to assess the safety and and type specific antibody response of a quadrivalent HPV vaccine (Gardasil®)
 - Group A: Ab titer negative for both HPV 16 and 18
 - Group B: Ab titer positive for HPV 16 but negative for HPV 18
 - Group C: Ab titer negative for HPV 16 but positive for HPV 18
 - Stratification based on screening HIV RNA levels (<10,000 or ≥ 10,000 copies/mL)
- Sample size: A minimum of 63 and a maximum of 126 subjects
 - 63 in Group A + Group C
 - 63 in Group A + Group B

Duration: 52 weeks

Objectives A5240

- **SECONDARY OBJECTIVES / ENDPOINTS:**

- To evaluate the levels and persistence of HPV 6,11,16, and 18 Ab titers
- To evaluate the changes in HIV RNA viral load and CD4 count
- To assess the effects of baseline HIV RNA viral load and CD4 count on Ab response
- To measure cellular immune responses to HPV vaccination

- **TERTIARY OBJECTIVES / ENDPOINTS:**

- To evaluate HPV DNA in the anogenital tract
- To evaluate PAP smear abnormalities in the anogenital tract

Study Schema: A5240

- **Population**

- HIV infected women \geq 18 years of age
- nadir CD4 cell count \geq 200 cells/ml on stable HAART or not on any HAART
- negative for serum HPV 16 and/or HPV 18 antibodies
- Normal cervical PAP smear or ASCUS/LSIL

- **Exclusions**

- cervical and or vulvar cancer
- Pregnancy or breast-feeding
- Use of immunomodulatory agents
- Serious illness requiring hospitalization
- Hemophilia, thrombocytopenia
- Hysterectomy

A5240 Hypothesis

- The quadrivalent HPV vaccine (Gardasil®) is safe and well tolerated among HIVinfected women with a nadir CD4 cell count ≥ 200 on stable highly active antiretroviral therapy (HAART) or not on any antiretroviral therapy.
- HPV vaccination will result in detectable titers to types 16, and 18 in HIV infected women.

Conclusioni

- HPV test, PAP test e vaccinazione sono **sinergici** nella battaglia contro il tumore
- Le prospettive per la vaccinazione saranno buone solo se i programmi di immunizzazione saranno in grado di assicurare elevate coperture
- Lo screening di routine mediante Pap test sarà insostituibile per prevenire lesioni associate a genotipi di HPV non compresi nei vaccini

