

“HPV e cervico-carcinoma”

Carlo Maria Stigliano

Papillomavirus (HPV) uguale tumore?

È quello che pensano disperatamente molte donne, quando il Pap-test rivela in loro la presenza di un'infezione da HPV!

Ma che cos'è l'HPV?



Il Papillomavirus è noto da decenni; tuttavia, solo negli ultimi anni è stata scoperta la sua diffusione e il reale significato della sua presenza.

Questa novità coglie impreparati medici e pazienti e richiede uno sforzo comunicativo molto importante per questo aggiornamento.

Punti chiave dell'HPV

- L' 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

Punti chiave dell'HPV

- L'HPV (virus del papilloma umano) è la causa primaria del cancro del collo dell'utero.¹
- Il rilevamento dell'HPV è associato a un maggior rischio almeno 250 volte superiore di sviluppare CIN di grado elevato.²
- Sono stati identificati oltre 100 tipi di HPV.³
- Circa 30 tipi di HPV infettano soprattutto l'epitelio squamoso del tratto ano-genitale inferiore di uomini e donne.⁴

1. Walboomers JM, et al. J. Pathol. 1999; 189:12-19.
2. Liaw K-I, et al. J Natl Cancer Inst. 1999;91:954-960.
3. Lorincz AT, et al. Arch Pathol Lab Med. 2003;127:959-968.
4. ARHP Clinical Proceedings®, HPV & Cervical Cancer, 2001;p3.

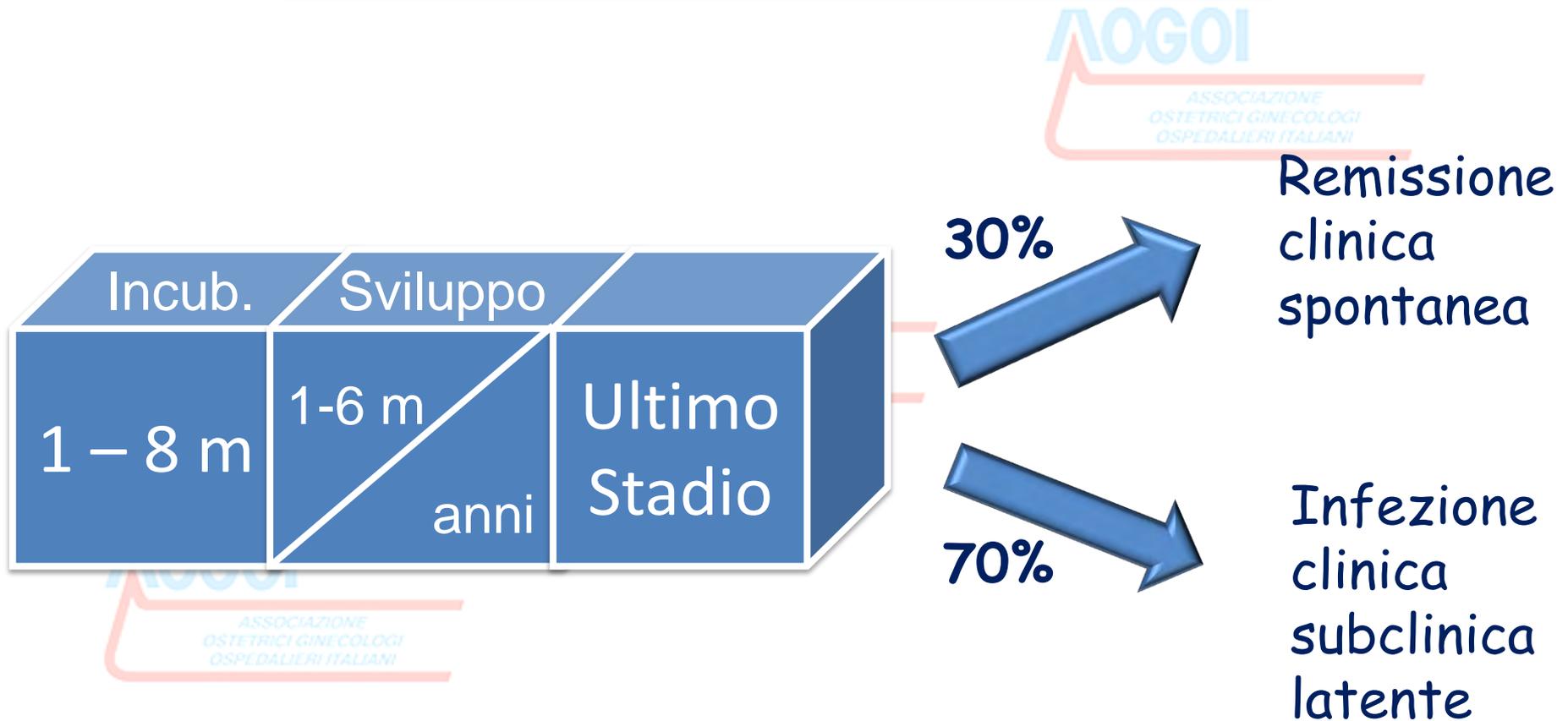
Punti chiave dell'HPV

- Un'infezione da HPV può rimanere latente per molti anni. La maggior parte delle donne si libera da un'infezione da HPV nell'arco di 9-15 mesi.¹
- Un'infezione persistente da HPV ad alto rischio è necessaria per lo sviluppo e il mantenimento di CIN3.²

1. Ho GY, et al. *New England Journal of Medicine*. 1998;338:423-428.

2. Nobbenhuis MAE, et al. *Lancet*. 1999;354:20-25.

Infezione da HPV



Infezione da HPV

Nella maggioranza dei casi
HPV-DNA eliminato in 2 anni

54% HPV-DNA +  -

AOGOI

ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI

L'infezione da HPV
è la **“condizione necessaria”**
nell'eziologia
del carcinoma della cervice

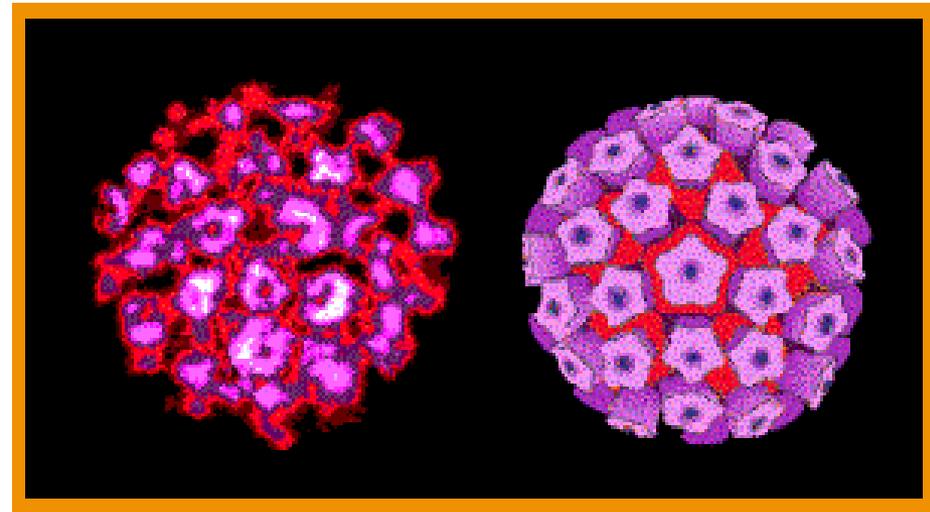
AOGOI

ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI

AOGOI

ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI

I virus HPV sono stati rilevati nel 99,7% dei tumori della cervice uterina; sono ben note, inoltre, le correlazioni tra sottotipi HPV e rischio di cancro...



I tipi di HPV più comunemente
responsabili
di patologie dell'area genitale e anale
sono:

6, 11, 16, 18, 31, 45

Classificazione dei ceppi HPV



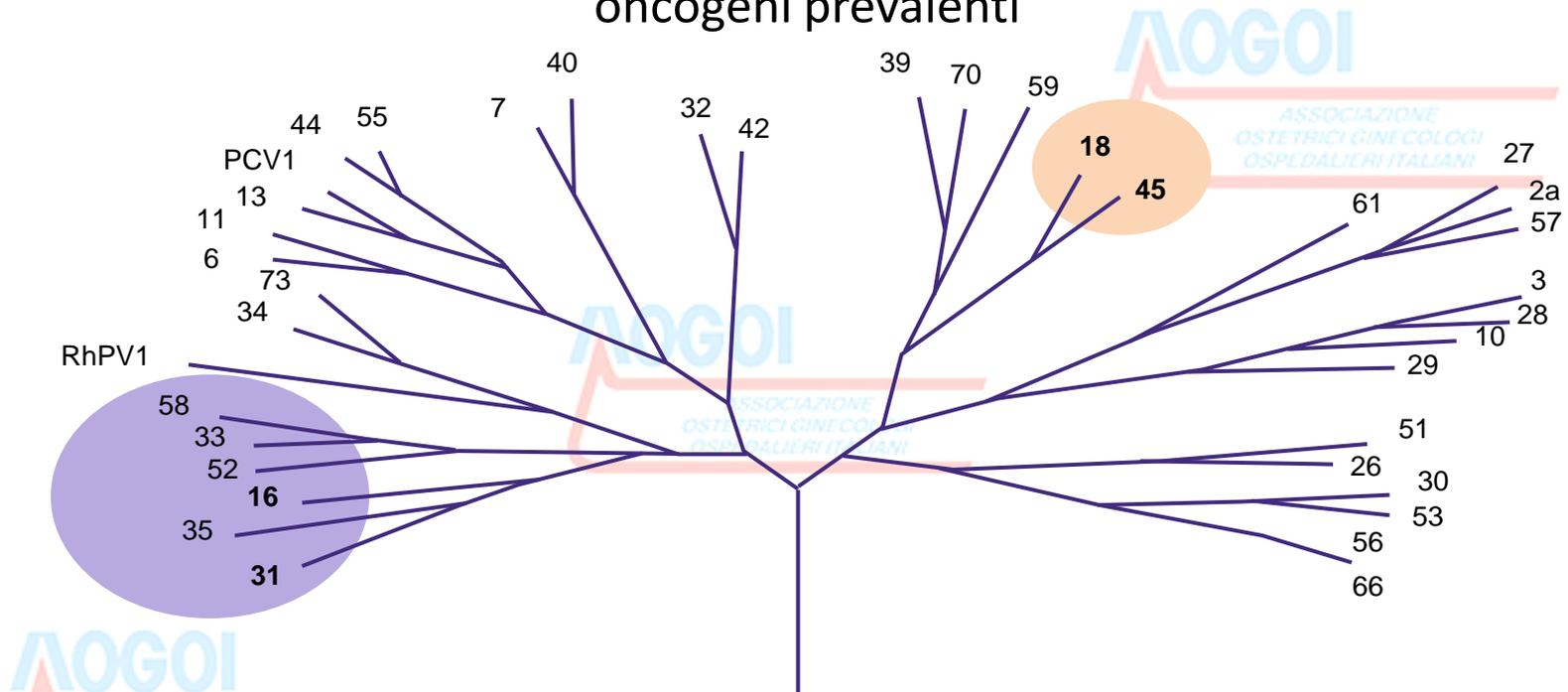
Group	HPV types	Comments
Alpha HPV types		
1	16	Most potent HPV type, known to cause cancer at several sites
1	18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Sufficient evidence for cervical cancer
2A	68	Limited evidence in humans and strong mechanistic evidence for cervical cancer
2B	26, 53, 66, 67, 70, 73, 82	Limited evidence in humans for cervical cancer
2B	30, 34, 69, 85, 97	Classified by phylogenetic analogy to HPV types with sufficient or limited evidence in humans
3	6, 11	the agent is not classifiable as to its carcinogenicity to humans.
Beta HPV types		
2B	5 and 8	Limited evidence for skin cancer in patients with epidermodysplasia verruciformis
3	Other beta and gamma types	..

Table 2: Human papillomavirus (HPV) types assessed by the IARC Monograph Working Group

- HPV 16 e 18 rappresentano i genotipi a più elevato potenziale cancerogeno
- I ceppi 6 e 11 sono stati inseriti nel gruppo 3, quello dei ceppi che non hanno potere oncogeno maligno

L' albero filogenetico dell'HPV

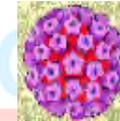
Affinità genetica tra i ceppi HPV oncogeni prevalenti



- I Papillomavirus sono classificati in base all'omologia del gene per L1; i ceppi affini presentano affinità del 71-89%
- Ceppi oncogeni strettamente correlati a HPV 16 e 18
 - HPV 16 è affine a HPV 31
 - HPV 18 è affine a HPV 45

Storia naturale dell'infezione da HPV

Infezioni HPV



6,11, altri tipi a basso rischio

16,18, altri tipi ad alto rischio



Condilomi anogenitali

Infezioni transitorie

Infezioni persistenti

CIN I

CIN I/CIN II

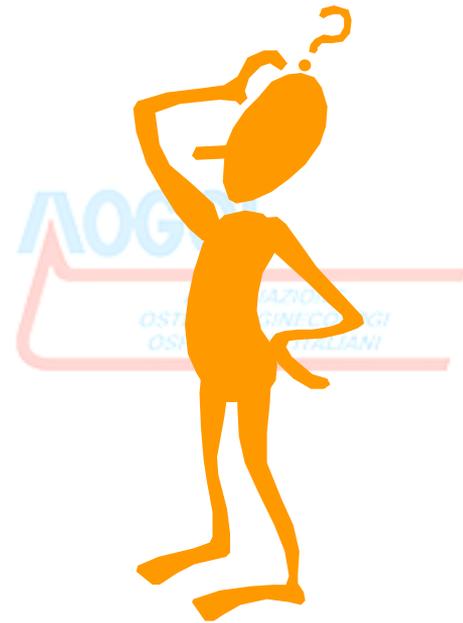
CIN II/CIN III

CANCRO



Regressione Trattamento

Regressione



In caso di accertata infezione da Papillomavirus bisogna attendersi inevitabilmente l'insorgenza di un cancro?

HPV E CARCINOMA CERVICALE

AOGOI

ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI

Tutti i casi di tumore del collo dell'utero
sono provocati dal Papillomavirus

ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI

Soltanto in un **piccolo numero** di casi dall'infezione da HPV
si può arrivare alla cancerogenesi

ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI

HPV E CARCINOMA CERVICALE



“La presenza dell’HPV praticamente in tutti i carcinomi della cervice uterina rappresenta la maggiore percentuale mondiale attribuibile finora come causa specifica di qualsiasi carcinoma umano importante”



Jan M. Walboomers
Amsterdam



La patologia da HPV



Per ogni milione di donne infettate con un qualunque tipo di Papilloma Virus (HPV):

- 100.000 svilupperanno un'anomalia citologica cervicale
- 8.000 svilupperanno un CIN III (ca in situ)
- 1.600 svilupperanno un carcinoma della cervice

Cancro del collo dell'utero

- È il secondo tipo di cancro più diffuso tra le donne a livello mondiale.¹
- In Europa si verificano circa 25.000 nuovi casi di cancro del collo dell'utero ogni anno e circa 12.000 decessi.²

1. Walboomers JM, et al. *J. Pathol.* 1999; 189:12-19.
2. Black RJ, et al. *Eur J Cancer.* 1997; 33:1075-1107.

Cancro del collo dell'utero

AOGOI

ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI

IN ITALIA

il carcinoma invasivo del collo
dell'utero ha un'incidenza di
10 casi ogni 100.000 donne

AOGOI

ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI

AOGOI

ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI

AOGOI

ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI

Epidemiologia del carcinoma della cervice uterina in Italia

Periodo 1999-2002 - media annuale:

- 3.500 nuovi casi (10/100.000 donne di tutte le età)
- 370 decessi per ca cervice
- 1.800 morti per ca utero in sede non specificata
- Circa 1.000 decessi stimati per ca utero
- Tasso di mortalità corretto per misclassificazione: 3/100.000 donne.

Fonte: AIRT Working Group. Italian Cancer Figures - Report 2006. Incidence, mortality and estimates. Epidemiologia & Prevenzione. January-February 2006 (2).



Epidemiologia delle patologie cervicali in Italia



• La prevalenza dell'infezione da HPV in Italia, rilevata tra le donne di età 17-70 anni in occasione di controlli ginecologici di routine o di controlli nell'ambito dei programmi di screening organizzato, è compresa tra 7 e 16%.

• Nelle donne con diagnosi di citologia anormale la prevalenza sale invece al 35%, per arrivare al 96% in caso di diagnosi di displasia severa od oltre (CIN2+).

Epidemiologia delle patologie cervicali in Italia

- 6 milioni di Pap-test
- 3% Pap-test anomali (=180.000)
- 1.100 decessi per anno per cervico-carcinoma
- 3.500 nuovi casi all'anno di cervico-carcinomi
- 15.000 H-SIL/CIN2-3
- 50.000 L-SIL/CIN1
- 100.000 ASC



Epidemiologia delle patologie cervicali in Italia

- Sono in diminuzione i carcinomi a cellule squamose che, negli anni 1998-2002, hanno rappresentato il 66% del totale dei casi con conferma istologica afferenti ai Registri Tumori.
- Stanno invece aumentando in proporzione gli adenocarcinomi, che originano dall'epitelio del canale cervicale e hanno minori probabilità di essere identificati precocemente con il Pap-test.
- Negli anni 1998-2002 gli adenocarcinomi hanno costituito il 12% dei tumori maligni della cervice.

Cancro del collo dell'utero



L'età mediana d'insorgenza è 51 anni per le forme invasive, mentre scende a 32 anni per le forme intraepiteliali

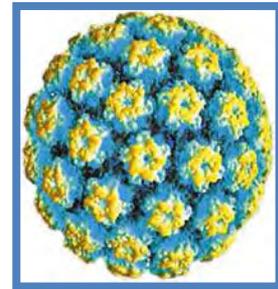


HPV e Cervice

La maggiore attenzione al ruolo del virus nella cancerogenesi ha comportato il riconoscimento di lesioni virali anche minime, dal dubbio significato clinico.

In linea generale le lesioni da HPV riconoscibili con l'esame clinico e colposcopico sono di tre tipi:

- condilomatosi acuminata
- lesioni subcliniche
- neoplasia intraepiteliale (SIL)



HPV e cervice

I **condilomi acuminati** sono lesioni visibili senza colposcopio; hanno una caratteristica morfologia verrucoide; vanno alcune volte differenziati dalle lesioni SIL.

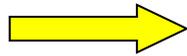
Le **lesioni subcliniche** sono alterazioni visibili solo colposcopicamente, dopo applicazione di acido acetico. Esse possono essere osservate su vulva, vagina e cervice; tuttavia hanno un significato diverso a seconda della localizzazione, in particolare per la localizzazione cervicale.

Le **lesioni SIL**, lesioni intraepiteliali squamose, di basso oppure alto grado, hanno caratteristiche morfologiche e colposcopiche diverse a seconda del sito affetto: cervice, vagina e vulva. L'importanza della diagnosi è in relazione con il problema della cancerogenesi.

HPV e cervice



Un'infezione produttiva (HPV basso rischio) induce proliferazione cellulare e morte cellulare



condilomatosi

Un'infezione latente e persistente (HPV alto rischio) induce un'integrazione nel DNA dell'ospite



displasia

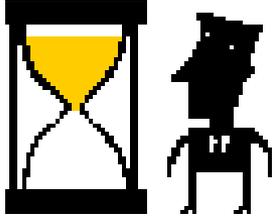


Lesioni cervicali da HPV

Lesioni cervicali di basso grado:
frequente possibilità di trasmissione sessuale

Lesioni cervicali di alto grado:
minore rischio di trasmissione sessuale,
elevato rischio di progressione
(maggior integrazione del genoma virale nelle cellule epiteliali)

HPV e prevenzione



IERI:

**Solo prevenzione secondaria
(Pap-test + HPV test)**



OGGI:

**Prevenzione primaria
(vaccino) + secondaria**



Cervico-carcinoma!

Nell'arco degli ultimi 70 anni tre acquisizioni fondamentali hanno segnato il percorso della prevenzione e diagnosi precoce in merito al cervico-carcinoma:

- la proprietà esfoliativa dell'epitelio cervico-vaginale e il significato della citologia morfologica (Pap-test) come metodo di screening;
- la conoscenza della storia naturale del cervicocarcinoma;
- il ruolo dell'HPV nella carcinogenesi cervicale.

L'HPV "è" la causa del cervico-carcinoma

Possibili sbocchi di questa conoscenza:

- Prevenzione dell'infezione*
- Diagnostica della presenza del virus*
- Trattamento delle lesioni precancerose*

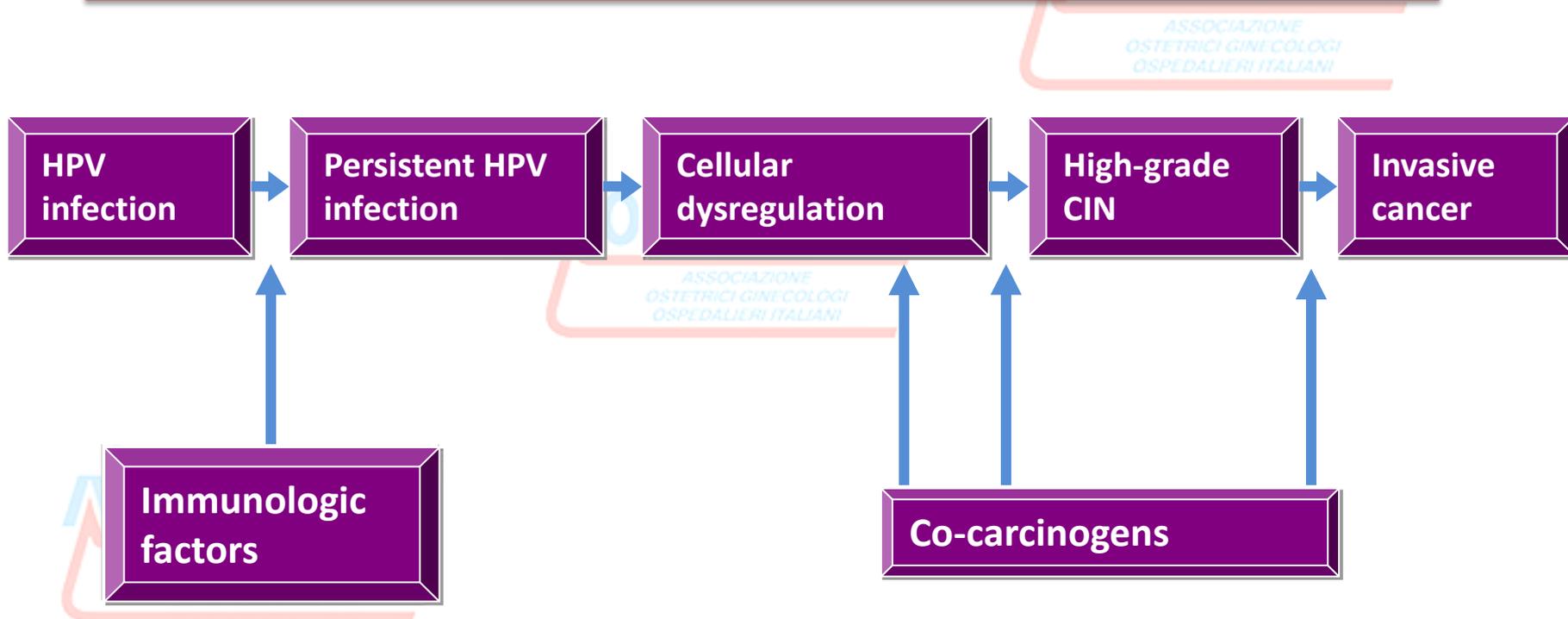
- La prevalenza e l'incidenza del cervico-carcinoma hanno subito una notevole flessione (50-70%), nei Paesi industrializzati, grazie all'introduzione dei PROGRAMMI di SCREENING.

ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI

- Tuttavia, risultati falso-negativi e falso-positivi continuano a gravare sui citopatologi con conseguenze dannose per i pazienti e con incremento dei costi di gestione sanitaria.

- Allo stato dell'arte, infatti, la sensibilità del Pap-test è attorno all'80%; i referti citologici cervico-vaginali mancano di riproducibilità soprattutto per le lesioni ASCUS ed L-SIL; inoltre, non ci sono marker biologici sicuramente predittivi della capacità di queste lesioni di progredire verso il carcinoma squamoso.

Patogenesi del cancro del collo dell'utero



1. Bosch FX, et al. *Journal of Clinical Pathology*, 2002,55: 244-265.

I capisaldi della prevenzione del cervico-carcinoma

ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI

- Prevenzione primaria (vaccino)
- Prevenzione secondaria (Pap-test)
- Educazione alla prevenzione delle MTS

ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI

ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI

- Prevenzione primaria: vaccino



- Prevenzione secondaria:

- Test Hpv



- Pap-test

- Colposcopia, biopsia



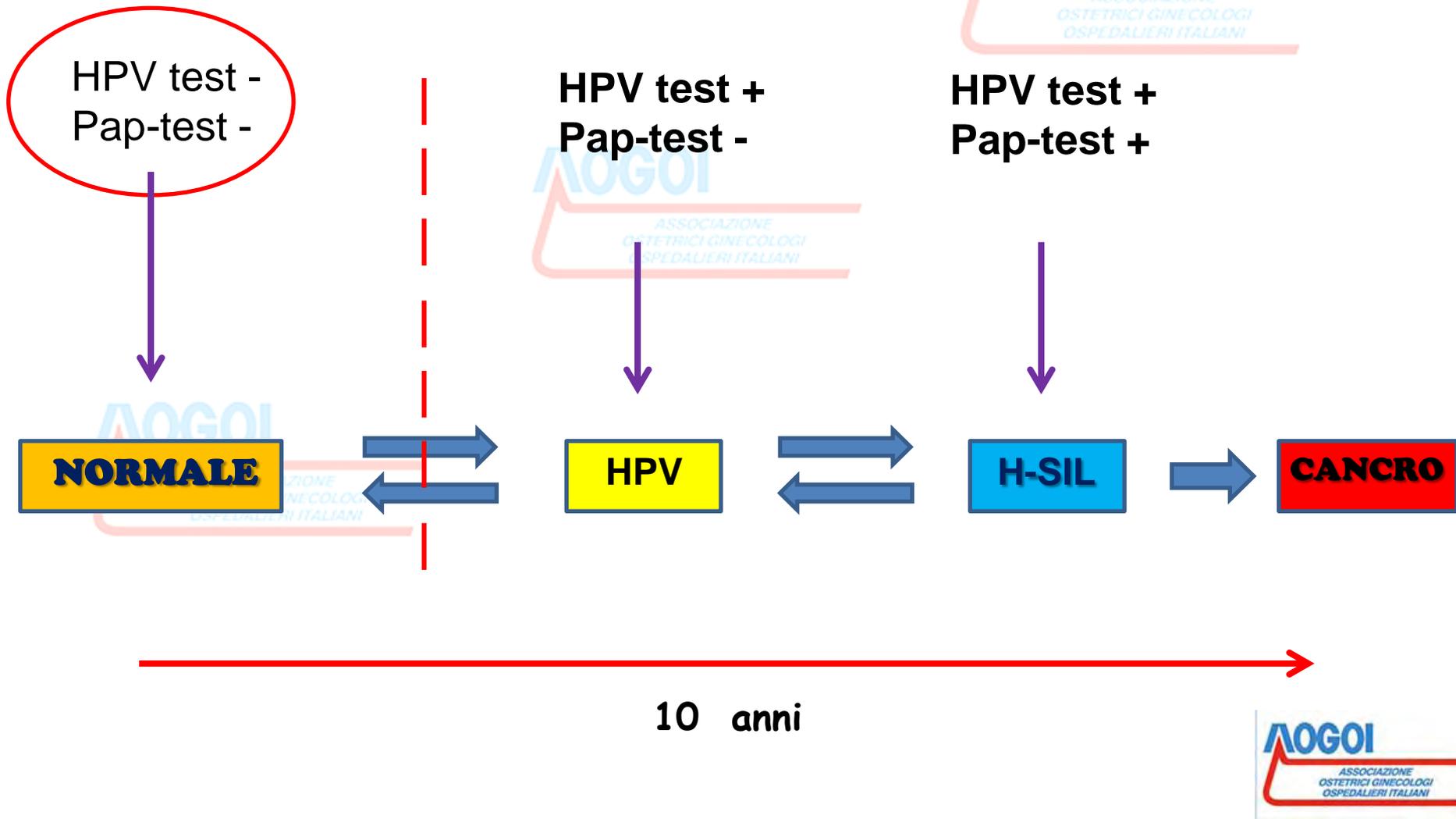
identificazione lesioni a rischio

Lo screening cervicale in Italia

- La prevenzione del cervico-carcinoma si effettua tramite il Pap-test che viene raccomandato una volta ogni 3 anni a tutte le donne nella fascia d'età 25-64 anni
- Si può assumere che oggi il 69-70% delle donne della fascia d'età target si sottopone a un Pap-test almeno ogni 3 anni:
 - 20-25% tramite programmi pubblici
 - 40-45% privatamente

Non si sono mai sottoposte a screening il 20% delle donne.

Storia naturale e diagnostica del cervico-carcinoma



HPV-DNA test



- È un test semplice ed efficace per la rilevazione di una infezione da tipi di HPV a elevato rischio



- Oggi questo test è utilizzato a supporto di Pap-test di dubbio significato diagnostico



- Numerosi studi hanno dimostrato la sua efficacia come test di screening del cervico-carcinoma.

È stato dimostrato che in una lesione cervicale un valore persistentemente positivo della presenza di HPV, ottenuto con la biologia molecolare, eleva il rischio di progressione neoplastica a due anni di circa 250 volte (*) rispetto alle donne negative.

(*) Schlecht NF., Kulaga S., Robitaille J. et al. Persistent Human Papillomavirus Infection as a predictor of Cervical Intraepithelial Neoplasia, JAMA 26 December 2001, 286 (24) 3106-14

Perché effettuare il test dell'HPV?

- Perché aiuta a chiarire referti citologici ambigui e identifica infezioni persistenti in donne di età superiore ai 30 anni.¹
- Perché il test dell'HPV è più sensibile nel determinare la presenza della malattia rispetto al solo Pap-test.²

1. Manos MM, et al. JAMA. 1999;281:1605-1610.
2. Petry KU, et al. BJC.(2003) . 88 (10),1570-1577.

Screening con HPV test

HPV test

Negativo

Positivo

Controllo a
5 anni

CITOLOGIA

Normale

Positiva

HPV test neg.
e citol. neg.

HPV test e
citologia a
6 -12 mesi

COLPOSCOPIA

Citol. pos.

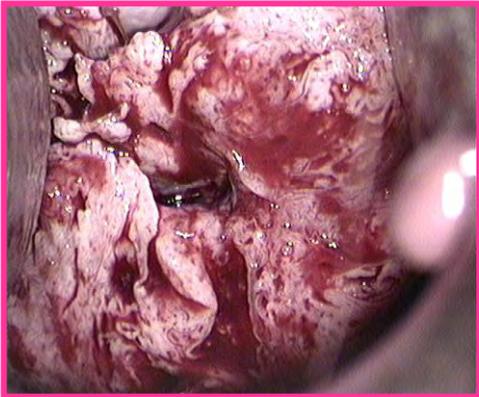
Controllo a
5 anni

HPV test pos.
e citol. neg.

Controllo a
6-12 mesi

Dove c'è virus c'è cancro?

ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI



Potere oncogeno dell'HPV ad alto rischio

ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI

La correlazione tra infezione da **HPV** e insorgenza del tumore della cervice è verosimilmente in relazione al fatto che gli **HPV** ad alto rischio, ma non quelli a basso rischio, sono capaci di integrare il proprio genoma nella cellula infettata.

ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI

La comunanza tra fattori di rischio di lesioni preneoplastiche e cancro invasivo delinea il loro stretto rapporto

Il rischio di progressione della displasia è direttamente correlato al grado della lesione primitiva



CIN 1

16%

CIN 2

47%

43%

Regressione

22%

CIN 3

56%

12%

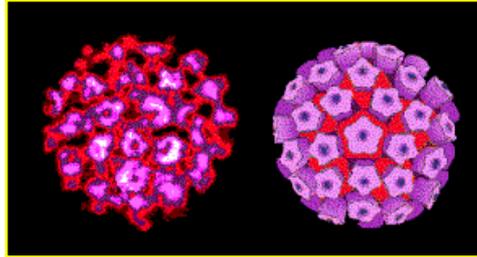
**Cancro
invasivo**



Ostor, 1995

AOGOI
ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI

AOGOI
ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI



AOGOI

ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI

Il vaccino contro il Papillomavirus
rappresenta una svolta epocale nel
campo della prevenzione del
cervico-carcinoma

AOGOI

ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI

AOGOI

ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI



AOGOI

ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI

AOGOI

ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI

Quali sono le conseguenze immediate e quali le aspettative suscitate dal vaccino anti-HPV?

AOGOI

ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI

Le variabili da prendere in considerazione nella programmazione di una strategia vaccinale

OSPEDALIERI ITALIANI

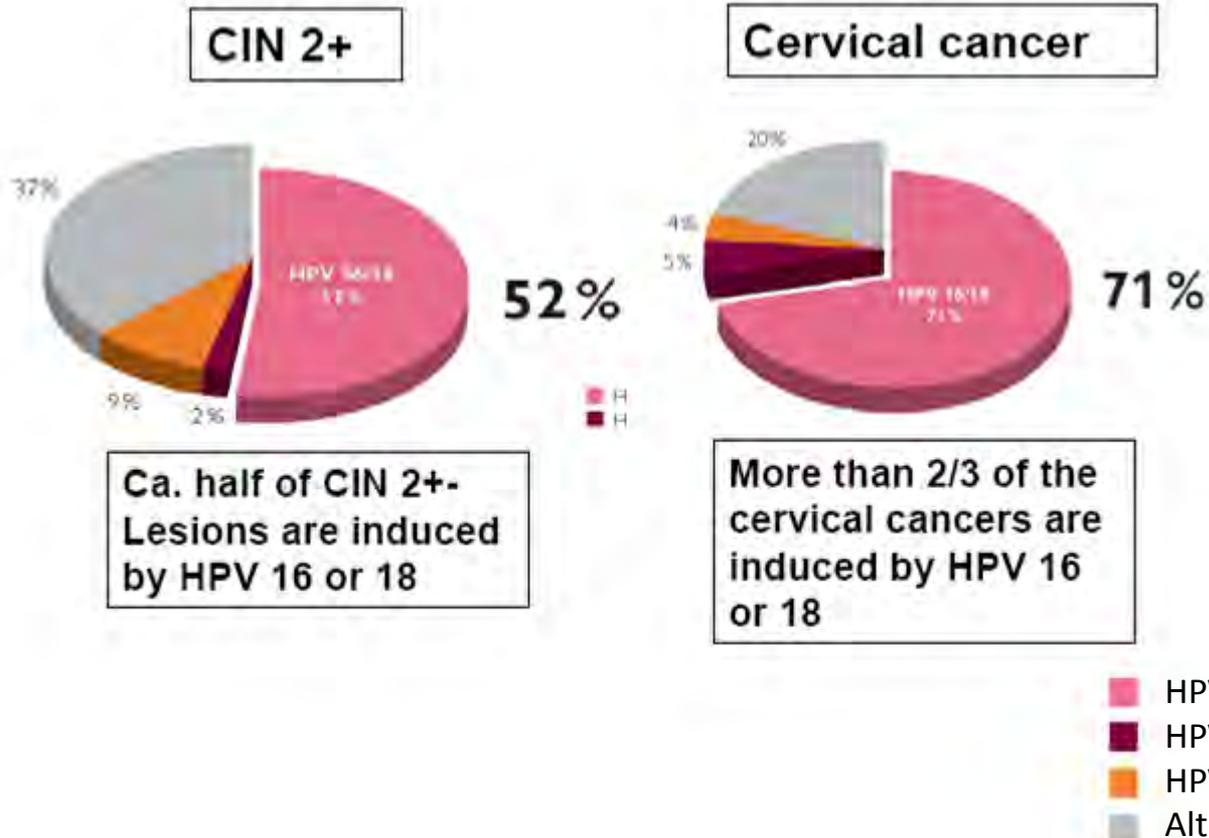
- Importanza della patologia da prevenire
- Efficacia del vaccino
- Sicurezza del vaccino
- Esistenza di alternative alla vaccinazione
- Come reagirà la popolazione
- Come reagiranno le strutture sanitarie

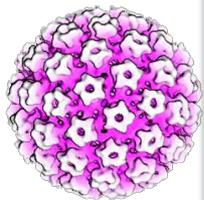
Il successo della campagna vaccinale

Elementi indispensabili:

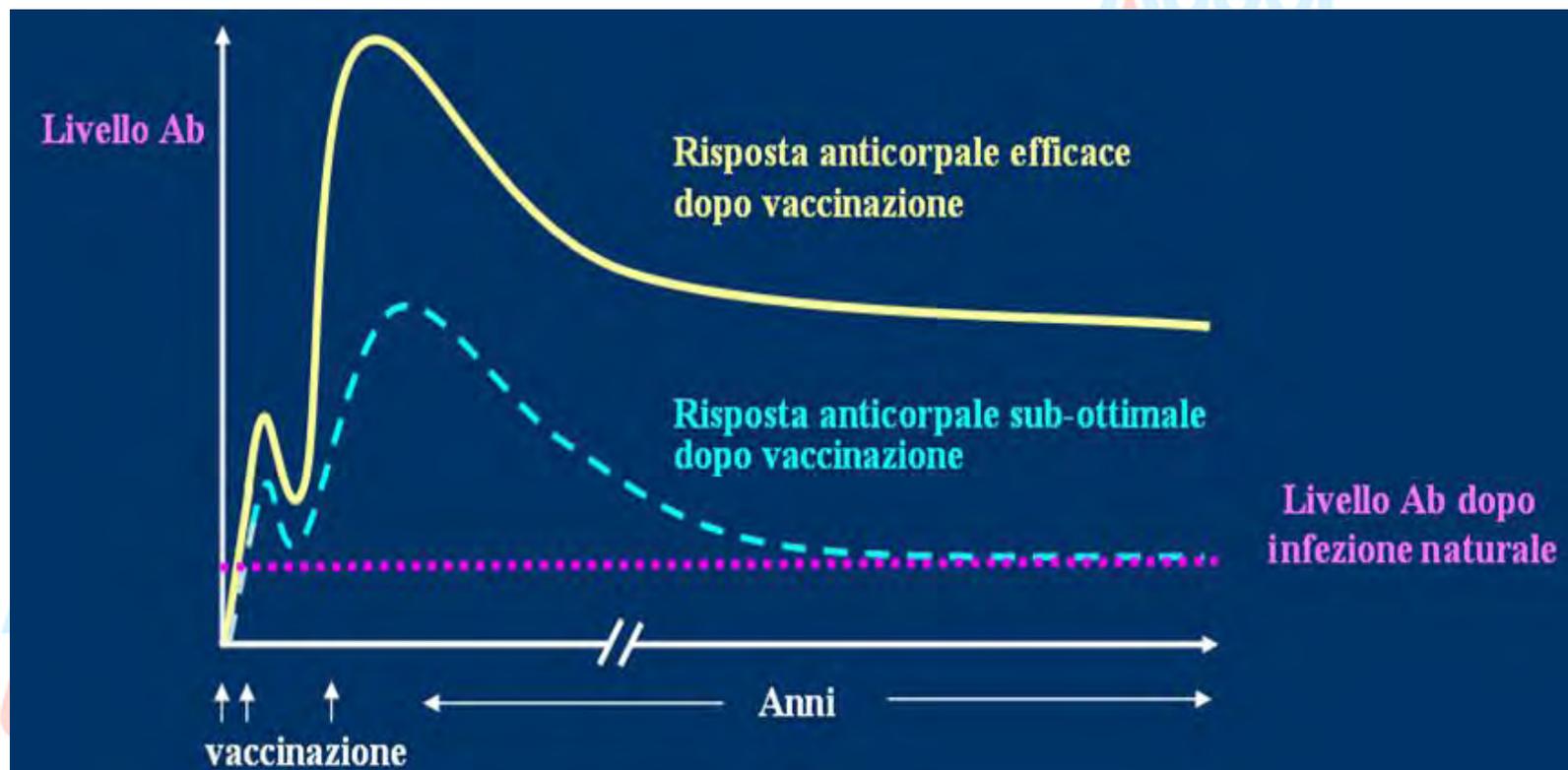
- l'efficacia e la sicurezza del vaccino
- la percezione della vaccinazione come un importante strumento di miglioramento della salute
- la conseguente adesione alla campagna vaccinale da parte della popolazione.

Che cosa ci aspettiamo da un vaccino contro l'HPV 16 e 18 ?



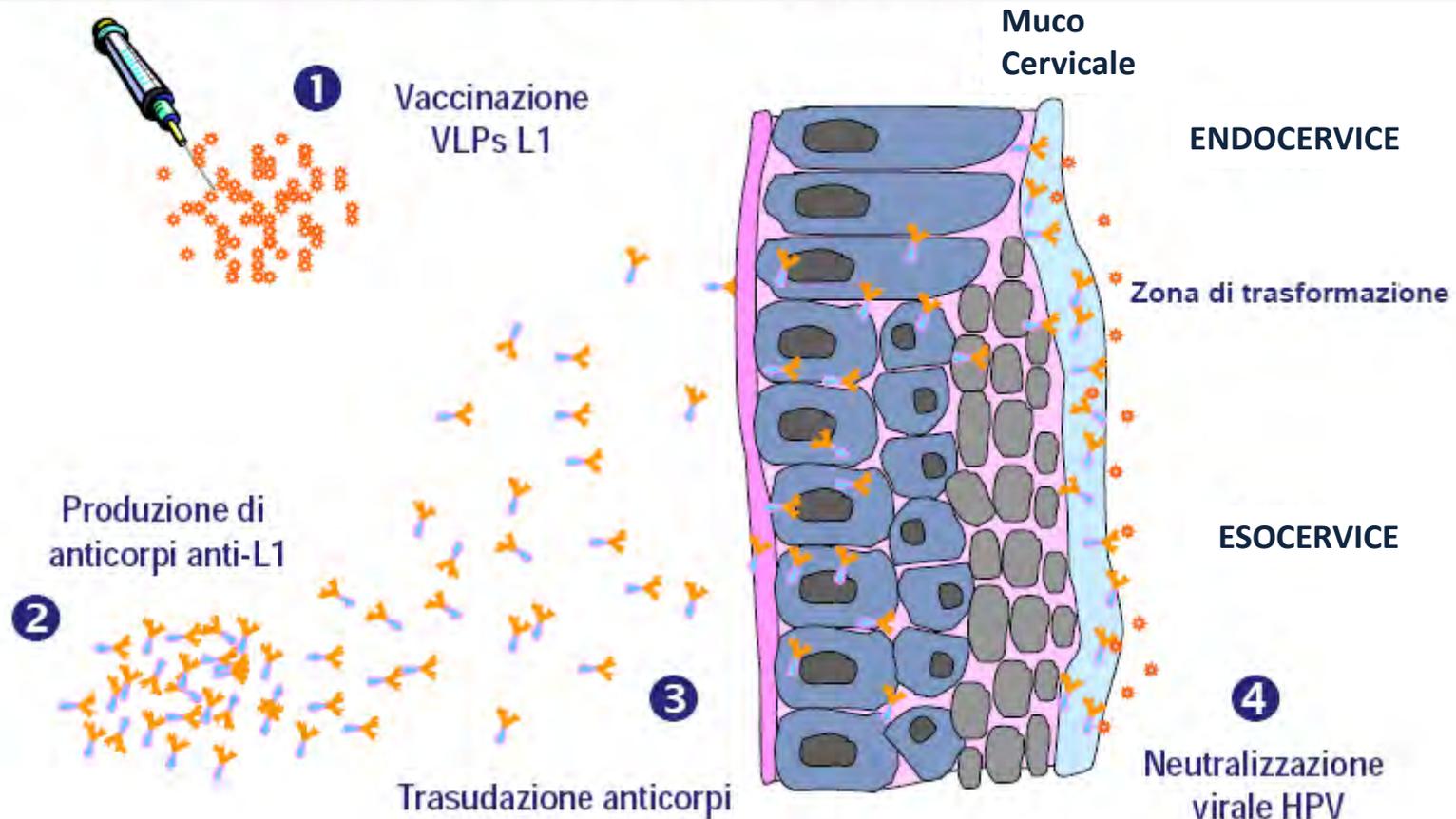


Che cosa dovrebbe fare un buon vaccino preventivo?

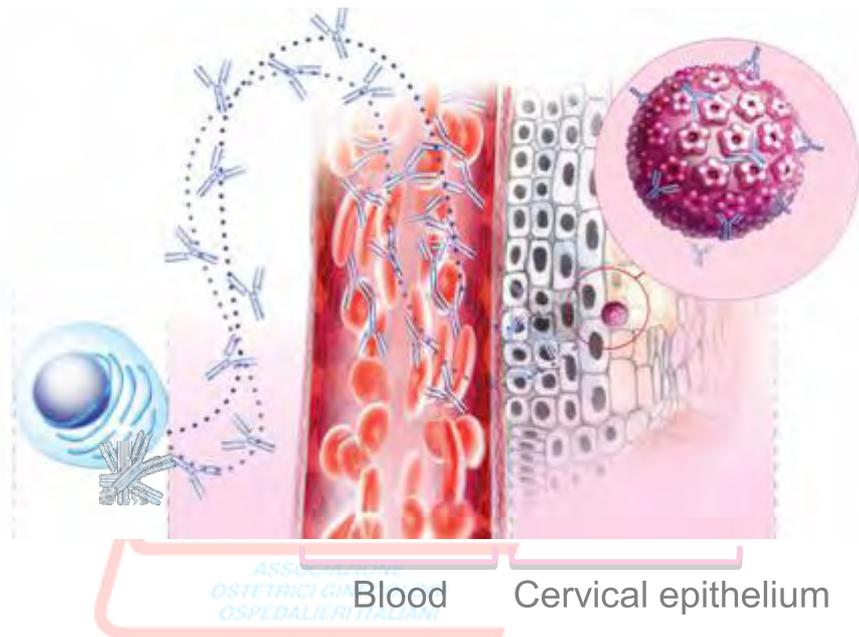


Induzione di una risposta immune più elevata rispetto a quanto avviene dopo l'infezione naturale

Probabile meccanismo d'azione del vaccino anti-HPV



Perchè sono necessari elevati livelli di anticorpi?



1. La vaccinazione induce anticorpi circolanti nel siero
2. Gli anticorpi, indotti dal vaccino, passano dal sangue al sito di infezione¹⁻³
3. Gli anticorpi neutralizzanti impediscono l'ingresso del virus nella cellula^{4,5}

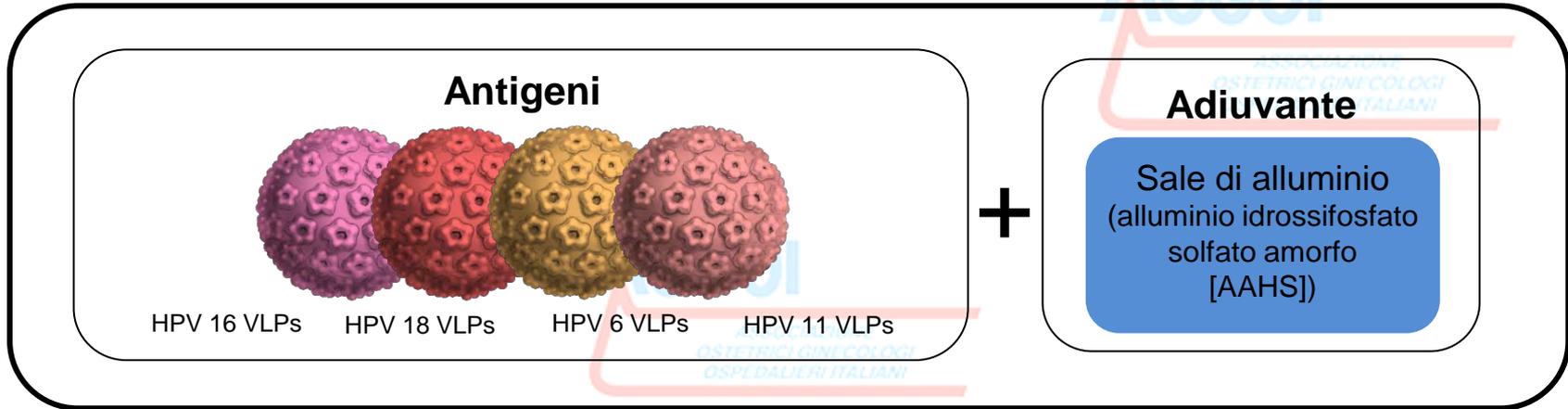
Livelli di anticorpi molto alti nel sangue si traducono in più anticorpi nel sito di infezione⁶

1. Parr EL et al. J Virol 1997; 71 (11): 8109–15;
2. Nardelli-Haefliger D et al. J Natl Cancer Inst 2003; 95 (15): 1128–37;
3. Schiller JT et al. Nat Rev Microbiol 2004; 2 (4): 343–7;
4. Stanley M. HPV Today 2007; 11: 1–16;
5. Einstein M, Cancer Immunol Immunother 2007; 57 (4): 443–51.
6. Poncelet et al. ESPID, Porto, Portugal 2007; Abstract 37, session ES2;

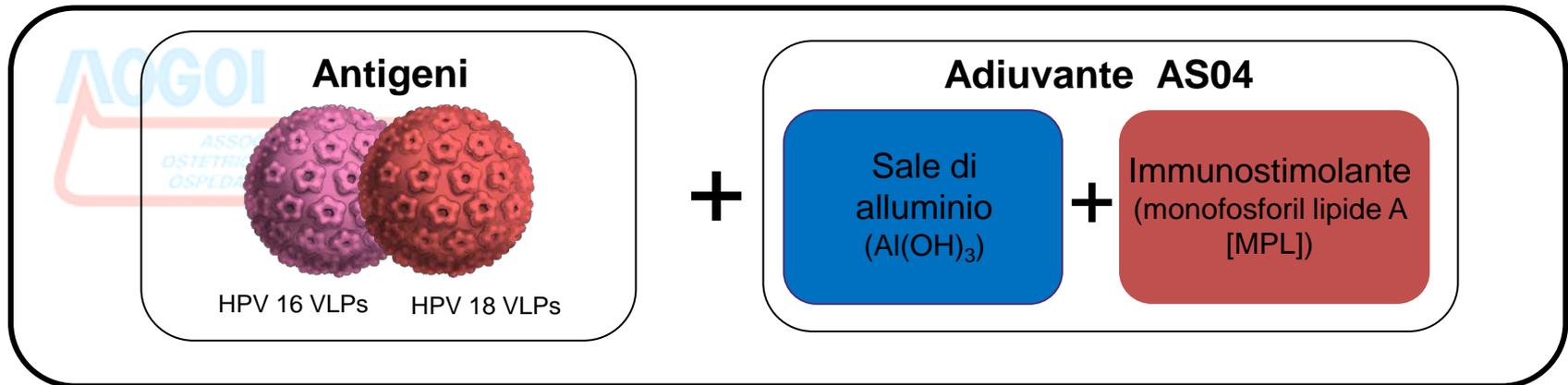
Sono disponibili due vaccini anti-HPV

Formulazioni

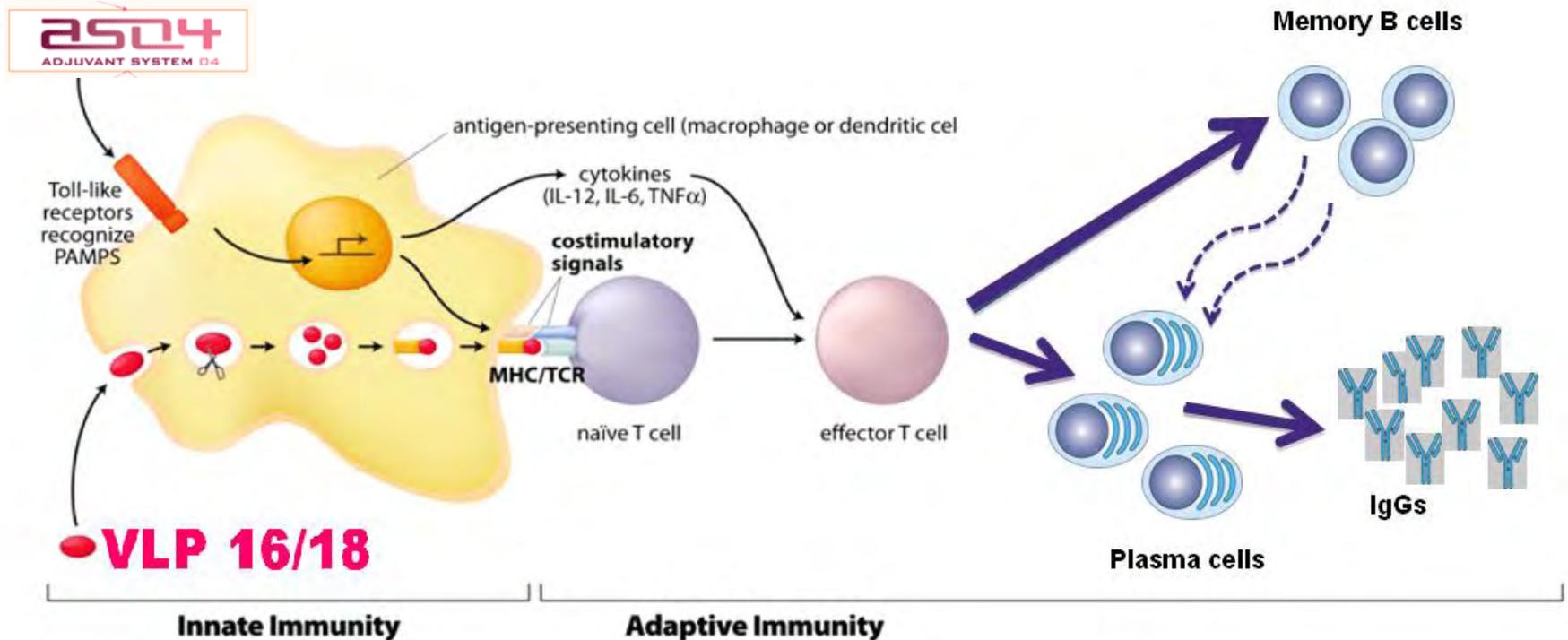
Vaccino quadrivalente



Vaccino bivalente

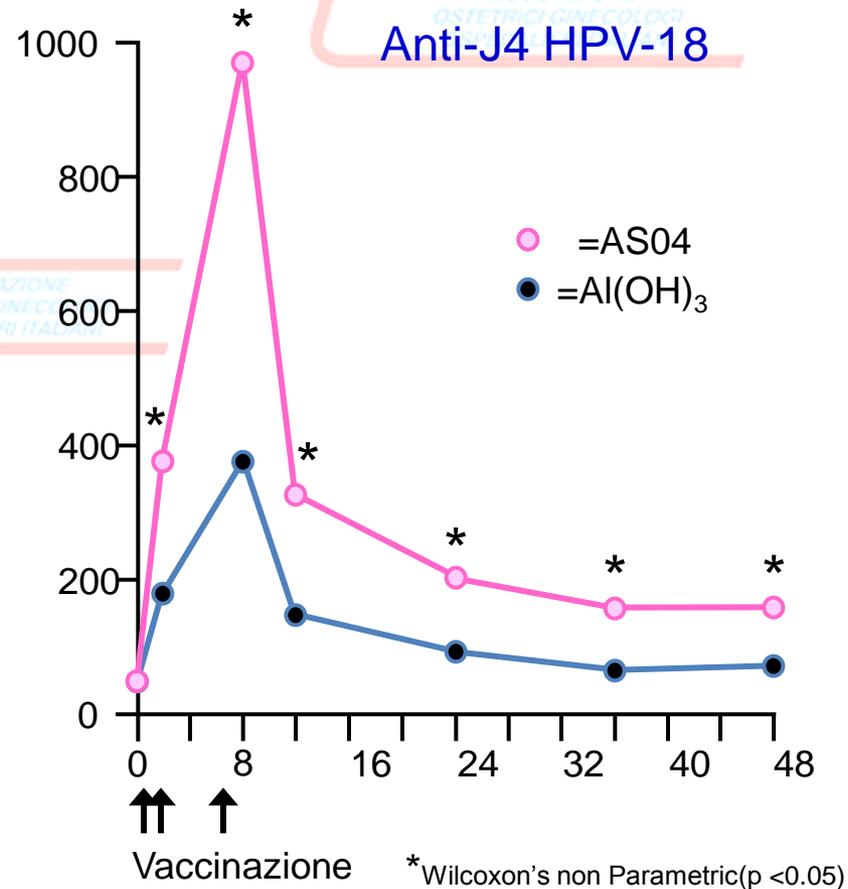
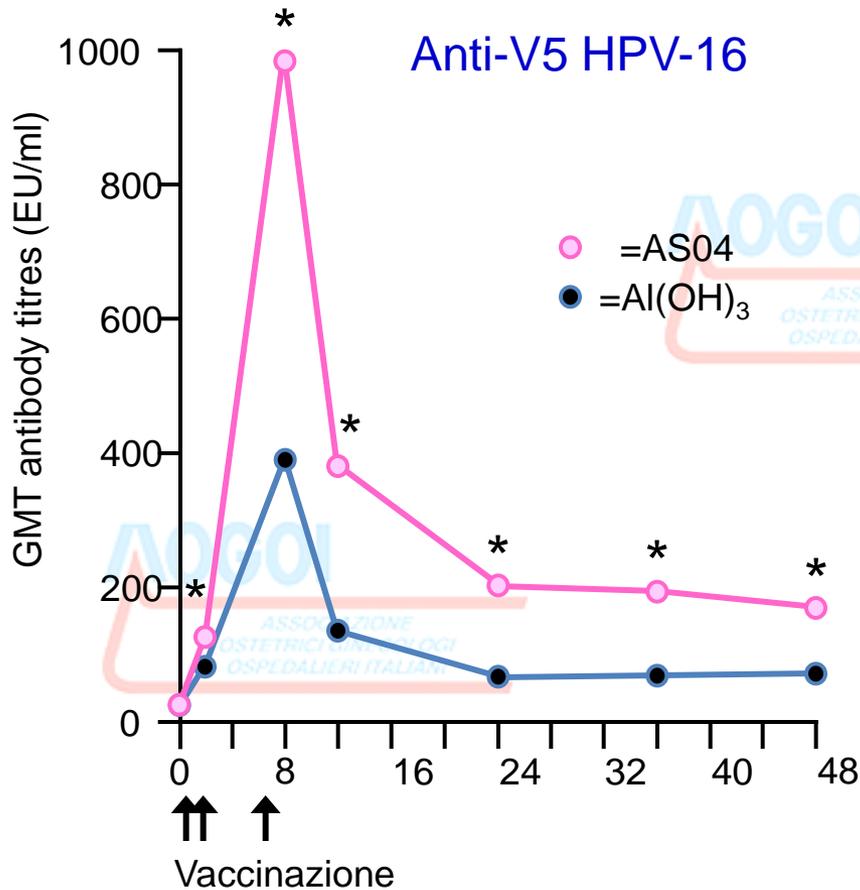


Il nuovo sistema adiuvante AS04 induce, tramite la stimolazione dei TLR4, una maggiore presentazione degli antigeni virali 16 e 18.



↑ stimolazione della risposta immunitaria adattiva

Impatto dell'adiuvante AS04: titoli anticorpali più elevati negli umani



Efficacia clinica dei vaccini anti-HPV



Premessa

- L'immunogenicità dei due vaccini anti-HPV è stata valutata in uno studio di confronto diretto condotto in donne di età 18-45 anni^{1,2}
- Non sono invece disponibili dati di efficacia clinica derivanti da un confronto diretto tra i due vaccini
- I dati di seguito riportati derivano da studi condotti separatamente sui singoli vaccini per valutarne l'efficacia clinica
- I disegni degli studi, le popolazioni studiate e i parametri valutati sono diversi, pertanto i dati non sono direttamente confrontabili



1. Einstein MH et al. Human Vaccines 2009; 5:10, 705-719

2. Einstein MH et al. Human Vaccines 2011; 7:12, 1-16

Vaccino bivalente

Dati di efficacia nelle donne adulte (1,2)

HPV-16/18 AS04-ADJUVANTED VACCINE EFFICACY IN ≥ 26 -YEAR-OLD WOMEN AFTER 4-YEAR FOLLOW-UP

D Descamps, GlaxoSmithKline Biologicals, Wavre, Belgium, R Skinner, University of Sydney, Sydney, AUSTRALIA, A Szarewski, Wolfson Institute of Preventive Medicine, London, UK, B Romanowski, University of Alberta, Alberta, Canada, S Garland, University of Melbourne and the Royal Women's Hospital, Melbourne, Australia, E Lazcano, Hospital General Dr. Ernesto Meana, SanRoman-Jojutla, Morelos-Mexico, M P David, GlaxoSmithKline Biologicals, Wavre, Belgium, B Geeraerts, GlaxoSmithKline Biologicals, Wavre, Belgium, K Hardt, GlaxoSmithKline Biologicals, Wavre, Belgium, G Dubin, GlaxoSmithKline Biologicals, King of Prussia, PA, USA, D Descamps, GlaxoSmithKline Biologicals, Wavre, Belgium

Background-objectives: The HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine has been shown to be well-tolerated, immunogenic and highly efficacious in the prevention of HPV-16/18 infections and precancerous lesions in women

15–25 years. We present four-year follow-up results from the Human PapillomaVirus: Vaccine Immunogenicity and Efficacy study in women 26 years or older (VIVIANE; NCT00294047), a double-blind, randomised, placebo-controlled, multinational study. **Methods:** 5752 women were randomised (1:1) to receive 3 doses of HPV-16/18 vaccine (n=2881) or Al(OH)₃ control (n=2871) at Months 0, 1, 6. Efficacy analyses were performed in the according-to-protocol cohort (ATP;

Su un campione di >5.700 donne di età ≥ 26 anni, a 4 anni di FU, l'Efficacia Vaccinale (EV) è risultata:

Tabella 7: efficacia del vaccino contro l'infezione persistente a 6 mesi da HPV 16/18 nella ATP e TVC

endpoint HPV- 16/18	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	V. bivalente	Controllo	% Efficacia (97,7% IC)	V. bivalente	Controllo	% Efficacia (97,7% IC)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
6M IP	6/1859	34/1822	82,9% (53,8; 95,1)	71/2767	132/2776	47% (25,4; 62,7)

Vaccino bivalente: efficacia verso le lesioni CIN2+, CIN3+ e AIS, associate con HPV 16/18

Coorte delle donne mai venute a contatto con il virus



Endpoint	V. bivalente		Controlli		Efficacia, % (IC 95%)
	N.	Casi	N.	Casi	
CIN2+	5.466	1	5.452	97	99,0 (94,2-100)
CIN3+	5.466	0	5.452	27	100 (85,5-100)
AIS	5.466	0	5.452	6	100 (15,5-100)

Vaccino bivalente – PATRICIA analisi di fine studio; donne di 15–25 anni

Vaccino bivalente:

efficacia verso le lesioni CIN2+, CIN3+ e AIS, indipendentemente dal tipo HPV presente nella lesione¹

Coorte delle donne mai venute a contatto con il virus



Endpoint	V. bivalente		Controlli		Efficacia, % (IC 95%)
	N.	Casi	N.	Casi	
CIN2+	5.466	61	5.452	172	64,9 (52,7-74,2)
CIN3+	5.466	3	5.452	44	93,2 (78,9-98,7)
AIS	5.466	0	5.452	7	100 (31,0-100)

Vaccino bivalente – PATRICIA analisi di fine studio; donne di 15-25 anni¹

La stima della prevalenza mondiale di HPV 16/18 nelle lesioni CIN2/3 è del 51% (in Asia è del 46%; in Europa del 53%; nel Nord America del 55% e in America Centrale del 44)²

L'efficacia, indipendentemente dal tipo di HPV presente nella lesione, è maggiore di quanto ci si sarebbe aspettato da un vaccino che protegge dai soli ceppi HPV 16 e 18

1. Lehtinen M, et al. Lancet Oncol 2012; 13: 89-99

2. WHO ICO Information Centre on Human Papilloma Virus and Cervical Cancer.
<http://www.who.int/hpvcentre/statistic>

Vaccino quadrivalente: efficacia verso le lesioni CIN2, CIN3 e AIS, associate con HPV 16/18

Coorte delle donne mai venute a contatto con il virus



Endpoint	V. quadrivalente		Controlli		Efficacia, % (IC 95%)
	N.	Casi	N.	Cases	
CIN2	4.616	0	4.680	45	100 (91,4-100)
CIN3	4.616	0	4.680	41	100 (90,5-100)
AIS	4.616	0	4.680	3	100 (<0-100)

ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI

Vaccino quadrivalente – FUTURE I/II analisi di fine studio; donne di 15–26 anni

Vaccino quadrivalente: efficacia verso le lesioni CIN2, CIN3 e AIS, indipendentemente dal tipo HPV presente nella lesione¹

Coorte delle donne mai venute a contatto con il virus

Endpoint	V. quadrivalente		Controlli		Efficacia, % (IC 95%)
	N.	Casi	N.	Casi	
CIN2 +	4.616	77	4.680	136	42,7 (23,7-57,3)
CIN3	4.616	36	4.680	64	43,0 (13,0-63,2)

Vaccino quadrivalente – FUTURE I/II analisi di fine studio; donne di 15-26 anni¹

La stima della prevalenza mondiale di HPV 16/18 nelle lesioni CIN2/3 è del 51% (in Asia è del 46%; in Europa del 53%; nel Nord America del 55% e in America Centrale del 44)²

L'efficacia, indipendentemente dal tipo di HPV presente nella lesione, è in linea con quanto ci si sarebbe aspettato da un vaccino che protegge dai soli ceppi HPV 16 e 18

1. Muñoz N, et al. *JNCI* 2010; **102**:1–15;

2. WHO ICO Information Centre on Human Papilloma Virus and Cervical Cancer. <http://www.who.int/hpvcentre/statistics>

I vaccini anti-HPV

Altri dati

I vaccini anti-HPV disponibili hanno documentato

❖ **Durata protratta della protezione (anticorpi):**

- ❖ per almeno 5 anni (vaccino quadrivalente)
- ❖ per oltre 9 anni (vaccino bivalente)

❖ **Efficacia protettiva**

❖ elevata verso le lesioni CIN2/3 da HPV16 e 18

❖ allargata ad altri ceppi oncogeni:

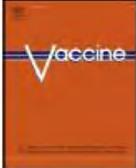
- ❖ HPV31 (vaccino quadrivalente)
- ❖ HPV31, 33, 45 e 51 (vaccino bivalente)

Vaccino bivalente e vaccino quadrivalente

Profilo di sicurezza e tollerabilità

Vaccine 29 (2011) 8279–8284

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

 **Vaccine** 

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: Findings from the Vaccine Safety Datalink[☆]

Julianne Gee^{a,*}, Allison Naleway^b, Irene Shui^c, James Baggs^a, Ruihua Yin^c, Rong Li^c, Martin Kulldorff^c, Edwin Lewis^d, Bruce Fireman^d, Matthew F. Daley^e, Nicola P. Klein^d, Eric S. Weintraub^a

International Scholarly Research Network
ISRN Obstetrics and Gynecology
Volume 2011, Article ID 457204, 20 pages
doi:10.5402/2011/457204

Review Article

Next Generation Cancer Protection: The Bivalent HPV Vaccine for Females

Diane M. Harper and Stephen L. Vierthaler

Profilo di sicurezza favorevole per entrambi i vaccini

Criteri ottimali di valutazione e confronto dei vaccini contro l'HPV



Livello della risposta immunitaria con elevato titolo anticorpale

Efficacia duratura valutabile nel tempo

Possibilità di verifica del titolo anticorpale con metodiche affidabili e validate, identiche per i due vaccini

La strategia della campagna vaccinale contro l'HPV

- 1) Indurre la migliore risposta immunitaria al vaccino e precedere l'inizio dell'attività sessuale, garantendo così la massima efficacia della vaccinazione;
- 2) Rivolgersi a ragazze che frequentano la scuola dell'obbligo facilitando l'offerta attiva anche a gruppi a rischio di deprivazione sociale;
- 3) Garantire un adeguato supporto informativo e di counselling;
- 4) Facilitare la comunicazione con le famiglie;
- 5) Privilegiare la vaccinazione nell'ambito del patrimonio professionale e delle prestazioni delle strutture del SSN deputate all'erogazione delle vaccinazioni del SSN: una rete esistente, consolidata ed esperta di vaccinazioni.

Innanzitutto: Counselling!

**Una donna positiva per l'HPV
ha una "infezione",
NON una "malattia"...!**

AOGOI

ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI

In conclusione...

AOGOI

ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI

AOGOI

ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI

AOGOI

ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI

È meglio prevenire che curare...

AOGOI

ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI
Bernardino Ramazzini
(Carpi 1633 - Padova 1714)



De Morbis Artificum Diatriba. Padova 1700

AOGOI
ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI

Quali aspettative...

Se le donne vaccinate saranno erroneamente indotte a credere di non essere più a rischio per il cancro cervicale e deserteranno i programmi di screening, l'impatto sull'incidenza del cancro sarà diminuita.

Lotta al cervico-carcinoma

- Pap-test, HPV test e vaccinazione sono **sinergici** nella battaglia contro il tumore.
- La prevenzione nei confronti di questa malattia rappresenta una formidabile risorsa.
- Una tempestiva e corretta diagnosi precoce è l'ultimo baluardo contro il cancro avanzato.

Lotta al cervico-carcinoma

L'avvento della vaccinazione contro alcuni tipi di HPV e la possibilità di diagnosticare facilmente l'HPV ad elevato rischio rappresentano una vera **rivoluzione** non solo Tecnica, ma anche culturale e cambieranno drasticamente le attuali strategie preventive.

Un vaccino contro il cancro!

Il vaccino contro l'HPV rappresenta:

- un'importante risorsa nella lotta contro il cervico-carcinoma
- una grande svolta culturale e scientifica nella lotta contro il cancro
- un formidabile strumento di equità sociale