



XIX Congresso Nazionale Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale

I papillomavirus: potenzialità patogene e possibilità di prevenzione

Gian Vincenzo Zuccotti

**Clinica Pediatrica - Università di Milano
AO Luigi Sacco**

Torino, 28 ottobre 2007



Ministero della Salute

CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITA'
SESSIONE XLVI
SEZIONI CONGIUNTE II E III

Seduta del 11 gennaio 2007

IL CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITA'
SEZIONI CONGIUNTE II E III

- La strategia vaccinale di più sicuro impatto per la prevenzione delle infezioni da HPV è quella che interviene nella fase pre-adolescenziale (9-12 anni), in considerazione dell'assenza, pressoché totale, di occasioni di trasmissione sessuale del contagio.

Vaccinazione attiva e gratuita della coorte di ragazze dodicenni
Gazzetta Ufficiale n° 52, 3 marzo 2007

La Vaccinazione anti-papillomavirus umano

*Consensus Conference dell'area pediatrica
Torino 2007*

*Giorgio Bartolozzi (Firenze), Gianni Bona (Novara), Marta Ciofi (Roma),
Maurizio de Martino (Firenze), Pasquale Di Pietro (Genova), Marzia Duse
(Roma), Susanna Esposito (Milano), Roberto Gasparini (Genova), Luciano
Mariani (Roma), Gabriella Marostica (Torino), Francesco Paravati
(Crotone), Alessandro Plebani (Brescia), Nicola Principi (Milano),
Gian Vincenzo Zuccotti (Milano), Pier-Angelo Tovo (Torino)*

I pediatri per la prevenzione del cancro del collo dell'utero

Documento Commissione Vaccini - Roma 2007
(SIP, SIAIP, SITIP, SIPPS, SICUPP, FIMP)

..... il pediatra rappresenta la figura di riferimento
per la salute del bambino fino all'adolescenza

.....le adolescenti si rivolgono a lui più che a ogni
altro medico, e la maggior parte delle ragazze tra gli 11
e i 12 anni sono assistite dal pediatra di famiglia

I pediatri per la prevenzione del cancro del collo dell'utero

Documento Commissione Vaccini

..... almeno l'80% dei genitori chiede consiglio al pediatra prima di effettuare una vaccinazione ai propri figli

I pediatri per la prevenzione del cancro del collo dell'utero

Documento Commissione Vaccini

..... fornire informazioni alla famiglia, alle bambine ed alle adolescenti sulle modalità di trasmissione dell'infezione da papillomavirus, sul rapporto tra infezione e cancro del collo dell'utero, sulla efficacia e sulla sicurezza della vaccinazione

- Accettabilità del vaccino HPV da parte di genitori di preadolescenti-adolescenti 10-15 anni, prima e dopo aver letto una pagina informativa inerente la prevalenza dell'infezione, la modalità di trasmissione e la severità delle sequele.
- Prima di leggere la pagina informativa il **55%** dei genitori si dichiarava favorevole alla vaccinazione, il **23%** contrario e il **22%** indeciso.
- Dopo aver letto le informazioni i genitori favorevoli erano saliti al **75%**, e i genitori indecisi quelli maggiormente condizionati.
- Sono i medici ad influenzare maggiormente i genitori sulle vaccinazioni

- Accettazione da parte di genitori di adolescenti di 12-17 anni di scenari vaccinali descritti sulla base di :
 - modalità dell'infezione (ST, non ST)
 - severità dell'infezione (curabile, cronica, fatale)
 - efficacia vaccinale (50%,70%, 90%)
 - disponibilità di mezzi di prevenzione comportamentali (disponibili, non disponibili)
- Nessuna differenza nell'accettabilità di vaccini per malattie ST o non ST, *il giudizio viene basato principalmente sulla severità dell'infezione e sull'efficacia del vaccino*
- *L'accettazione dei genitori è il più importante singolo fattore predittivo per il giudizio degli adolescenti nei confronti di vaccini per infezioni ST*

I pediatri per la prevenzione del cancro del collo dell'utero

Documento Commissione Vaccini

..... sottolineare che la vaccinazione non esime dalla esecuzione del pap test che é e rimarrà indispensabile per garantire la prevenzione del cancro del collo dell'utero

..... i pediatri si impegnano a prender parte attiva alla valutazione e all'elaborazione di nuove, ulteriori strategie preventive alla luce delle più aggiornate informazioni sull'efficacia della vaccinazione che potrebbero permettere l'estensione della vaccinazione alle ragazze di altri gruppi di età ed ai maschi

Una lezione dal passato

- Studi su HBV dimostrano che gli adolescenti fanno riferimento ai genitori per le vaccinazioni
(Rosenthal SL. J Adolesc Health 1995)

Lawrence O. Gostin - **Georgetown Law Center, Washington, DC**
Catherine D. DeAngelis - **Editor in Chief, JAMA**

"The 3 injections will probably protect you from an infection that you can only get from sexual contact, but research has not shown how long the protection will last or whether it might have bad effects on your health"

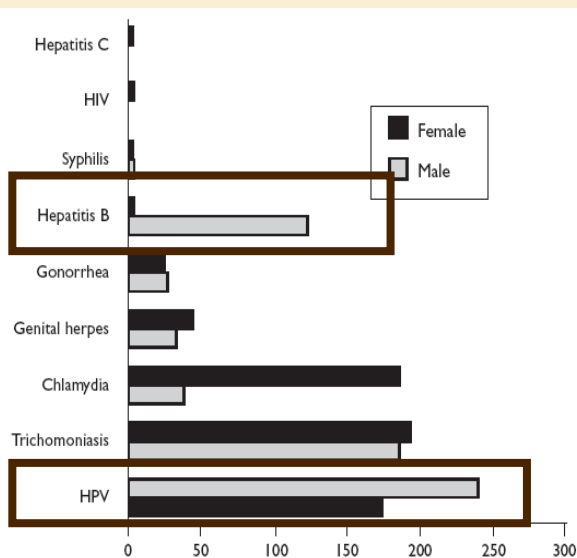
JAMA May 2007

HBV vs. HPV

Modalità di trasmissione

HBV

- Rapporti sessuali (sperma e secrezioni vaginali principale fonte di infezione in occidente)



HPV

- Rapporti sessuali¹
- Genitale-genitale, manuale-genitale, orale-genitale²⁻⁴
- L'infezione genitale da HPV nelle virgo è rara, ma *può essere conseguenza di rapporti non penetrativi.*²
- Il condom può ridurre il rischio di trasmissione, ma non è completamente protettivo.²

1.Kjaer SK, et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001

2.Winer RL, et al. Am J Epidemiol 2003

3.Sonnex C, et al. Sex Transm Inf 1999

4.Herrero R, et al. J Natl Cancer Inst 200

HBV vs. HPV

Modalità di trasmissione

HBV

- Perinatale se madre positiva per HBsAg
- Parenterale

HPV

- Perinatale (trasmissione verticale; rara)⁵
- Indumenti intimi, guanti chirurgici, strumenti per prelievo bioptico^{6,7} (ipotizzato, ma non ben documentato)

5. Smith EM, et al. Sex Transm Dis 2004

6. Ferenczy A, et al. Obstet Gynecol 1989

7. Roden RB, et al. J Infect Dis 1997

Eziologia

HBV

- Virus a **DNA** della famiglia hepadnaviridae
- 4 sottotipi: adw , adr , ayw, ayr
- 8 genotipi: A-H
- **Genotipo C associato a > rischio di HCC (alto rischio oncogeno)¹**

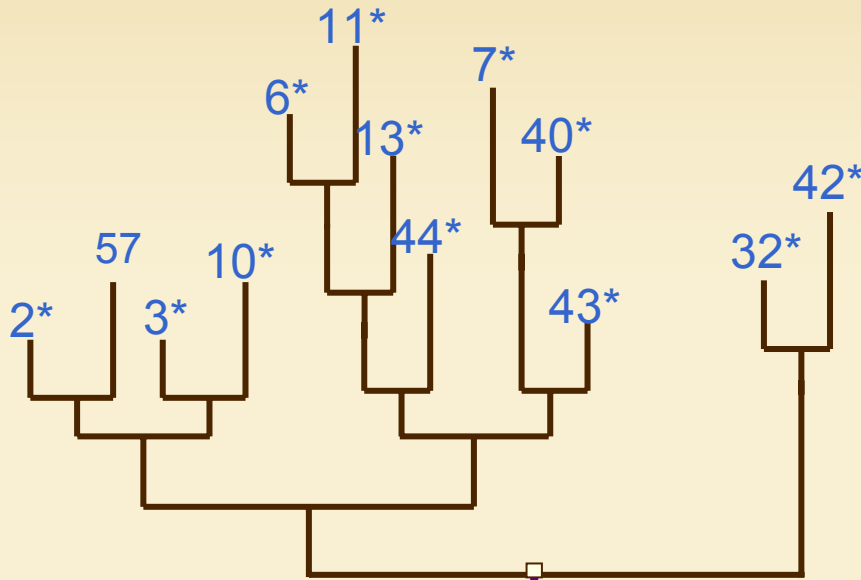
HPV

- Piccolo virus a **DNA** della famiglia Papovaviridae
- Esistono circa 100 tipi di HPV ben caratterizzati
- **Oltre 30 tipi infettano l'area genitale e di essi circa 15 sono definiti ad alto rischio oncogeno**
- Altri tipi danno origine a lesioni benigne quali i condilomi

¹Chen CH, et al. *J Clin Microbiol* 2005

Classificazione HPV- Albero filogenetico di 30 tipi di HPV¹

HPV (*basso rischio²)



HPV (†alto rischio²)

I tipi 6, 11, 16, 18 provocano la maggior parte delle patologie da papillomavirus umano a livello genitale

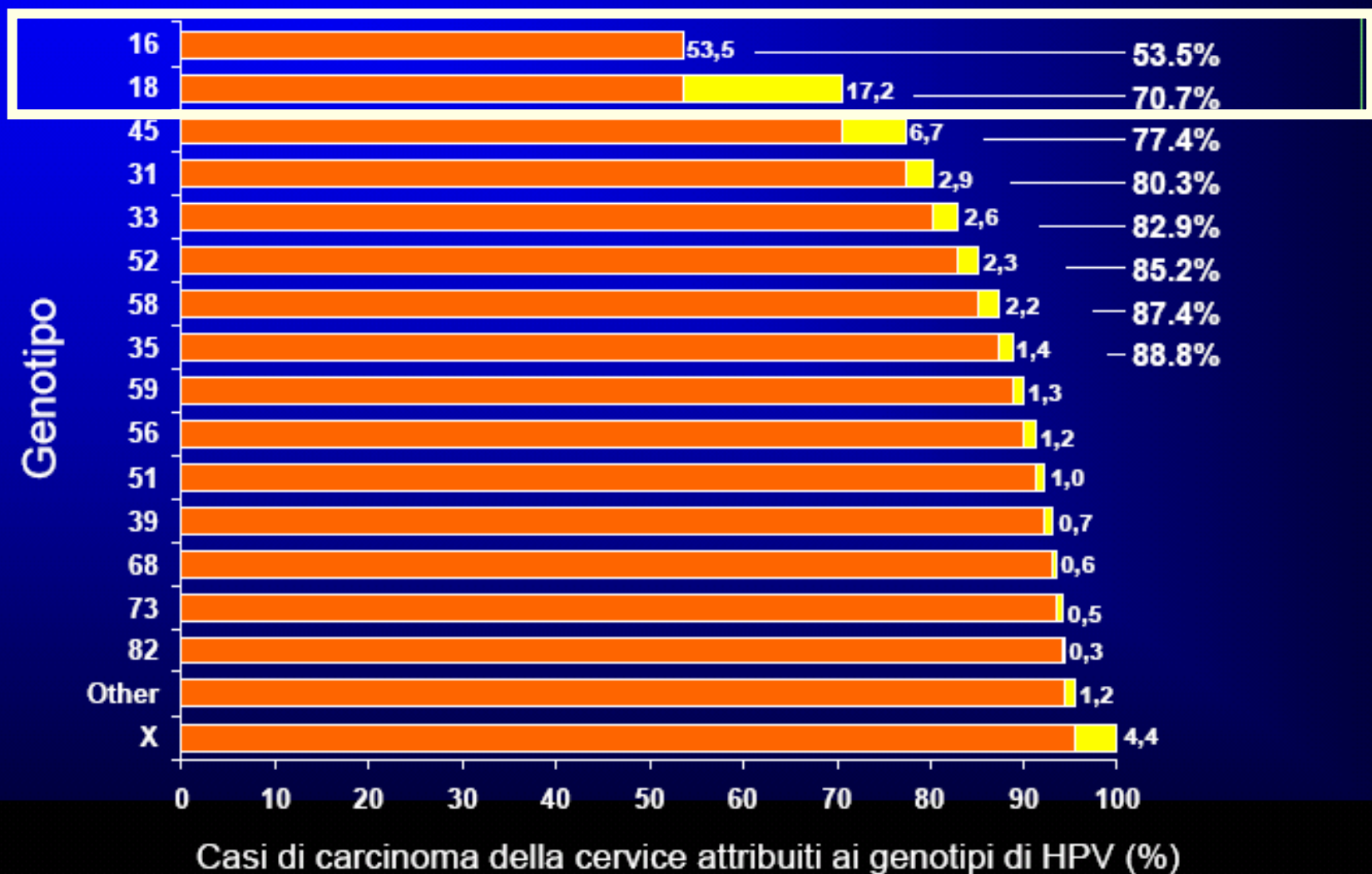
Stima del numero annuale di eventi clinici causati dai tipi di papillomavirus umano in donne europee*

Malattie	Casi /anno in Europa*		Proporzione stimata di casi di malattie legate ai tipi 6,11,16,18 tra le patologie dovute ai papillomavirus umani
	16-18 Alto rischio	6,11 Basso rischio	
Cancro del collo dell'utero	~ 25.000 ^{1,2}		~ 75%
Lesioni cervicali precancerose	~ 112.000 ³⁻⁵		~ 70%
Lesioni cervicali di basso grado	~ 200.000 ^{4,6}	~ 80,000 ^{4,6}	~ 50%
Cancro vulvo-vaginale	~ 1.900 ⁷⁻⁹	Tbd	~ 95%
Lesioni precancerose vulvo-vaginali	~ 24.000 ^{8, 10-13}	Tbd ⁸	~ 80%
Condilomi genitali		> 225.000 ¹⁴⁻¹⁶	~ 90%

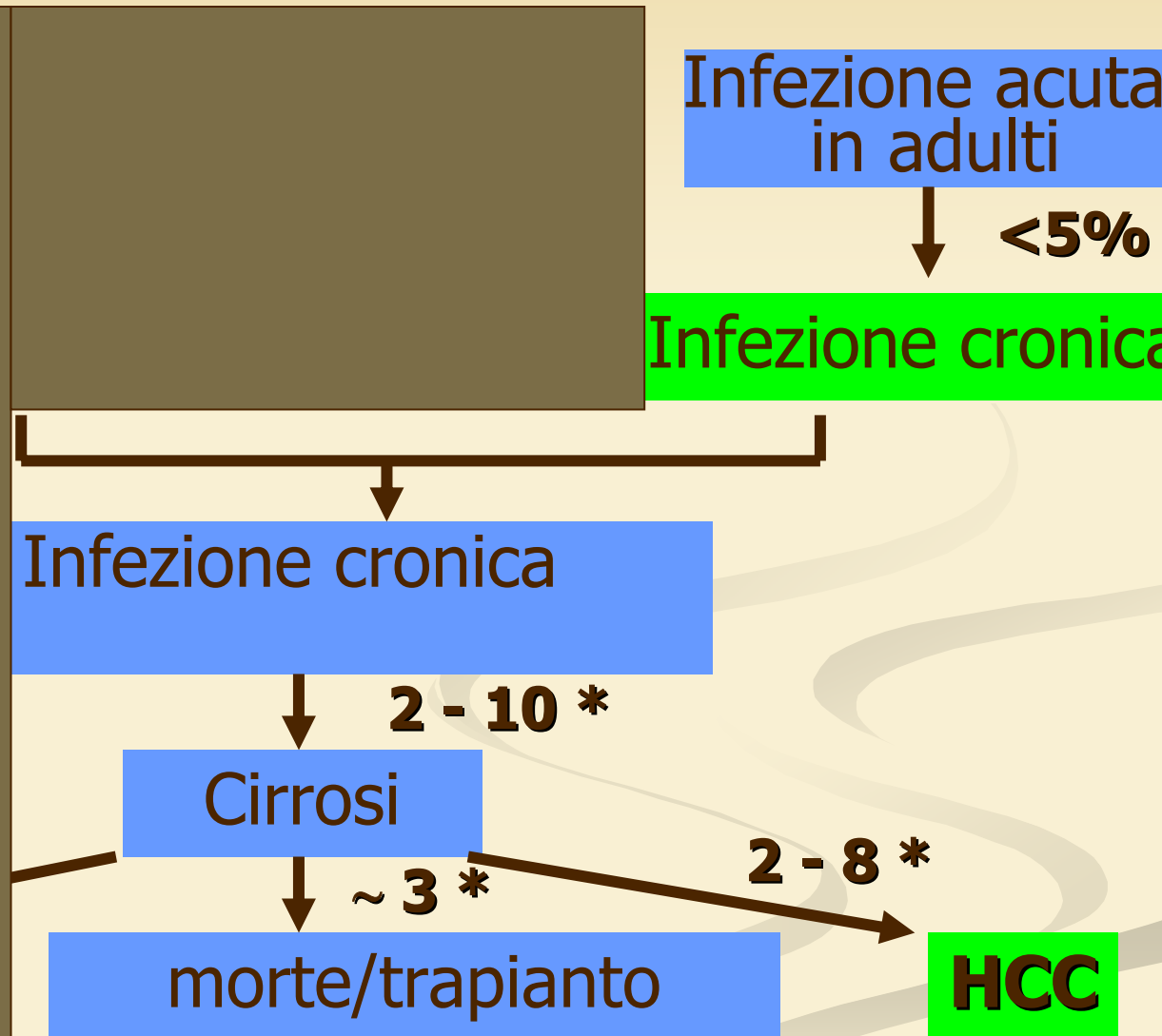
*25 stati membri EU + Islanda, Norvegia & Svizzera tbd = to be determined.

[1] Ferlay et al, eds. Globocan 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No. 5. Version 2.0. IARC press, 2004. Lyon, France. [2] Clifford GM, Smith JS, Plummer M et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: A meta-analysis. Br J Cancer 2003;88:63-73. [3] Clifford GM, Smith JS, Aguado T et al. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: A meta-analysis. Br J Cancer 2003;89:101-105. [4] Insinga RP, Glass AG and Rush BR. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: A population-based study. Am J Obstet Gynecol 2004;191:105-113. [5] Sotlar K, Diemer D, Dethleffs A et al. Detection and typing of human papillomavirus by E6 nested multiplex PCR. J Clin Microbiol 2004;42:3176-3184. [6] Clifford GM, Rana RK, Franceschi S et al. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: Comparison by geographic region and with cervical cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:1157-1164. [7] Parkin DM, Whelan SR, Ferlay J et al. Cancer incidence in five continents (CIS). Volume VIII;p606-611. [8] Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM et al. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. Gynecol Oncol 2002;84:263-270. [9] Madeleine MM, Daling JR, Carter JJ et al. Cofactors with human papillomavirus in a population-based study of vulvar cancer. J Natl Cancer Inst 1997;89:1516-1523. [10] Dodge JA, Eltabbakh GH, Mount SL et al. Clinical features and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia. Gynecol Oncol 2001;83:363-369. [11] Hording U, June J, Poulsen H et al. Vulvar intraepithelial neoplasia III: A viral disease of undetermined progressive potential. Gynecol Oncol 1995;56:276-279. [12] van Beurden M, ten Kaat FW, Smits HL et al. Multifocal vulvar intraepithelial neoplasia grade III and multicentric lower genital tract neoplasia is associated with transcriptional active human papillomavirus. Cancer 1995;75:2879-2884. [13] Jones RW. Vulval intraepithelial neoplasia: Current perspectives. Eur J Gynaecol Oncol 2001;22:393-402. [14] UK Health Protection Agency. CDR weekly 2003;3(44). [15] von Krogh G. Management of anogenital warts (condylomata acuminata). Eur J Dermatol 2001;11:598-604. [16] Wieland U, Pfister H. Papillomavirus in human pathology: Epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. In: Grossi Barrasso Eds. Human Papilloma Virus: A clinical atlas. Ullstein Mosby, 1997;p1-18.

I tipi 16 e 18 di HPV sono identificati più frequentemente nei tumori cervicali

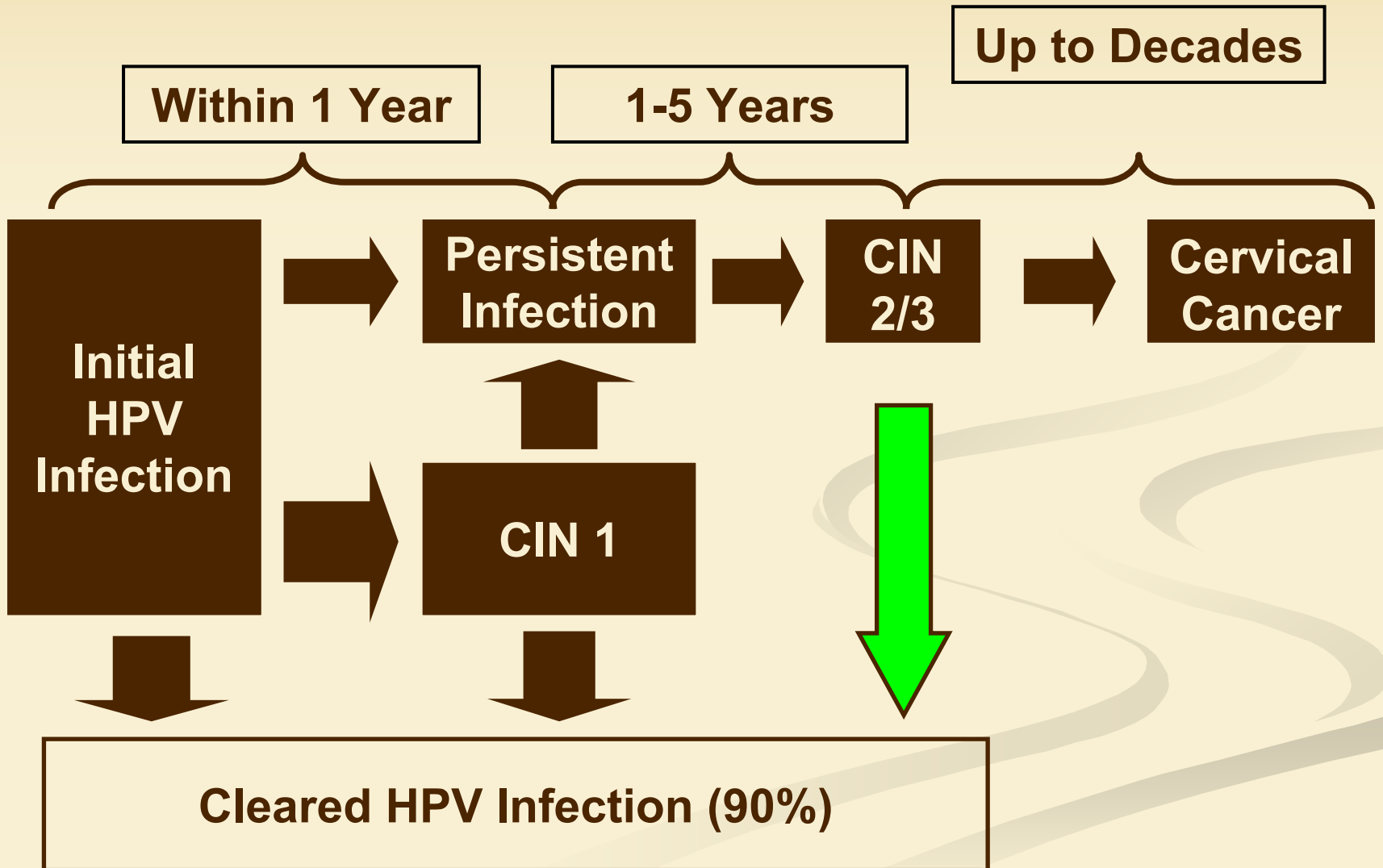


Storia naturale dell'infezione da HBV

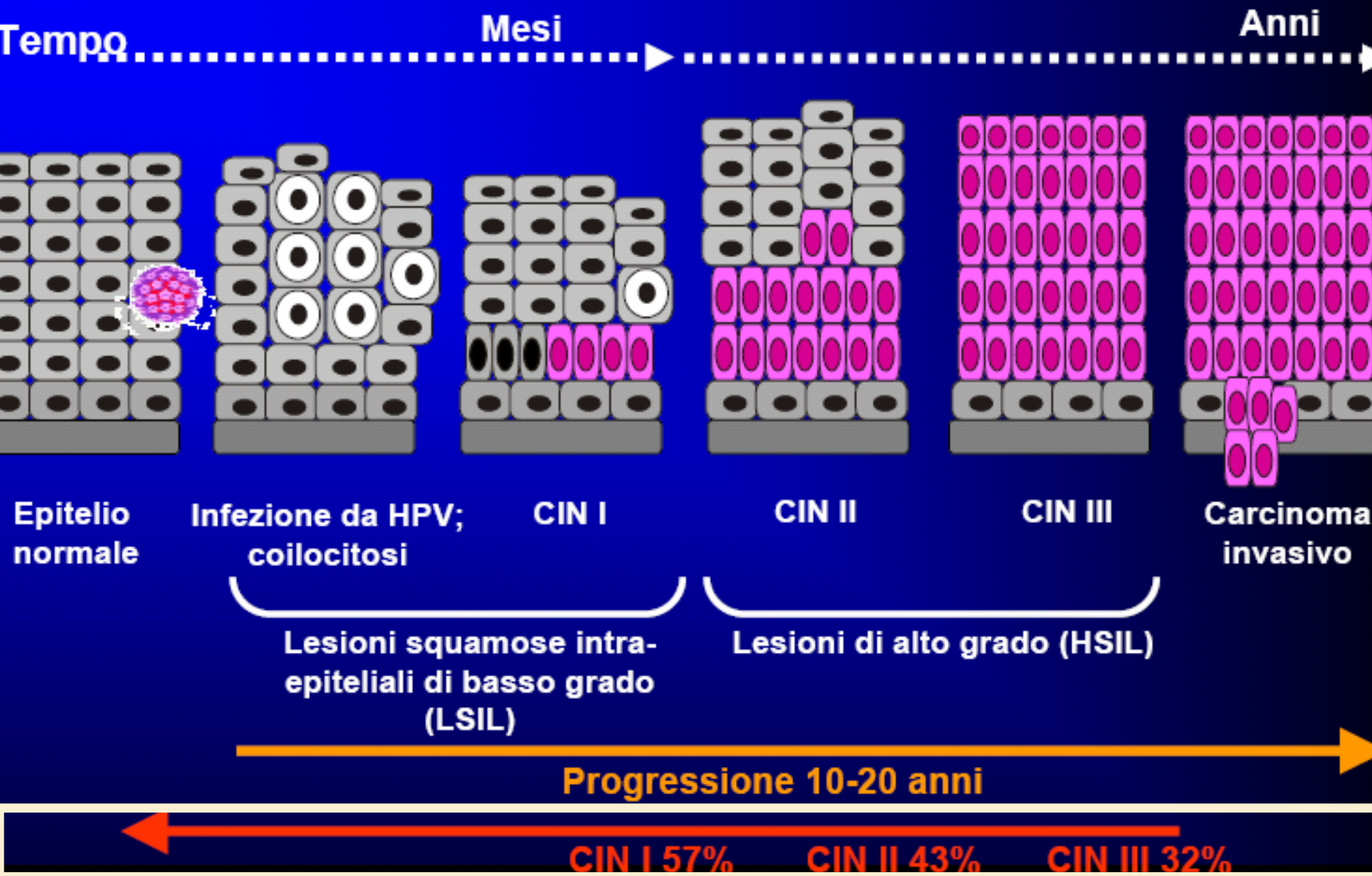


Incidenza per 100 persone /ann

Natural History of HPV Infection



Progressione della malattia



Burd EM. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 1-17.

Dostor AG. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12(2): 186-192.

Solomon D, et al. *JAMA* 2002; 287: 2114-9.

Approx. likelihood of regression

HBV

Associazione infezione/carcinoma

Recently, it has been estimated that **about 53%** of HCC cases in the world **are related to HBV**

Parkin DM. *Eur J Cancer* 2001

In recent studies, it was revealed that HBsAg carriers have **25-37 times increased risk** of developing HCC as compared to non-infected people

Lupberger J. *World J Gastroenterol* 2007, **Hassan MM.** *Hepatology* 2002, **Yang HI.** *N Engl J Med* 2002

HPV

Associazione infezione/carcinoma

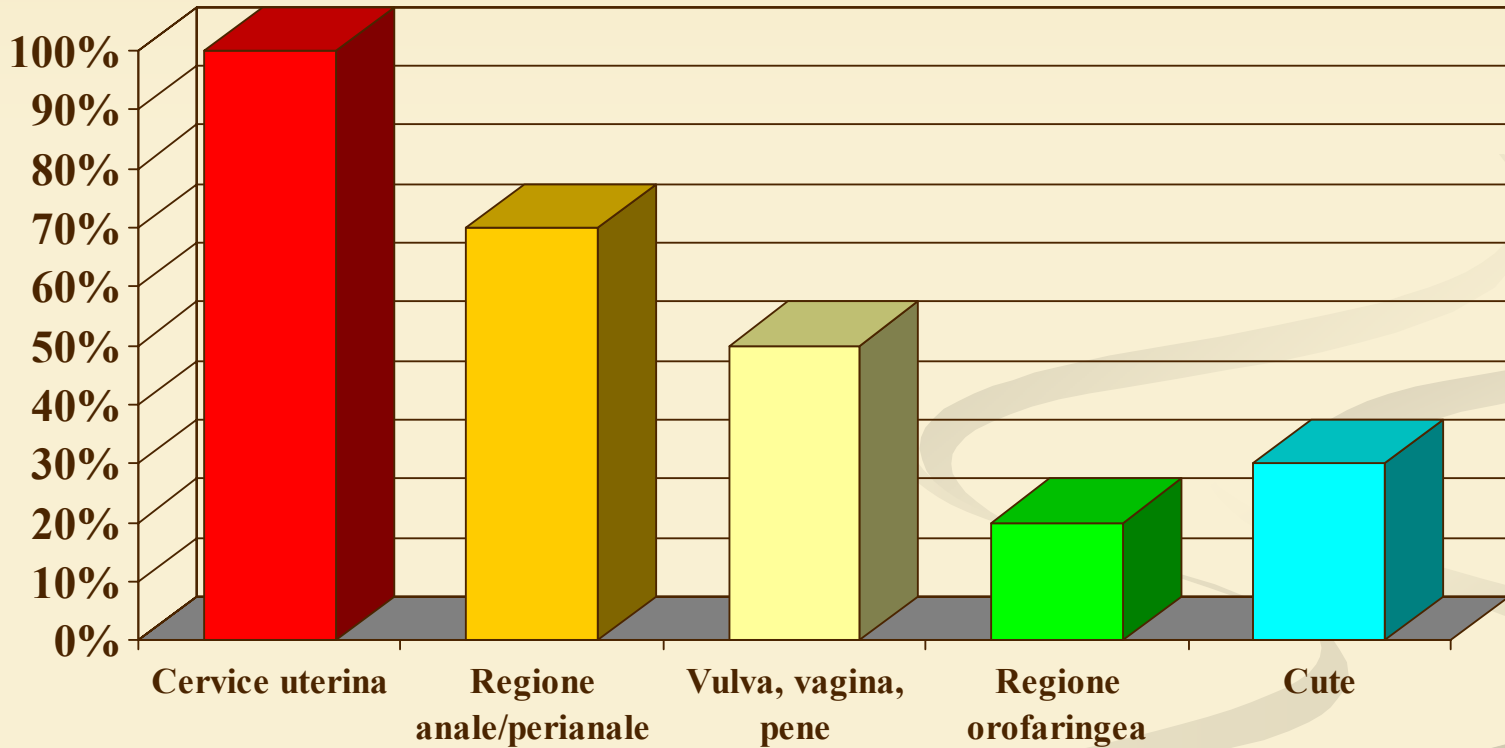
IARC 1999

prevalenza di DNA di HPV del 99.7%
**in più di 1.000 biopsie da cancro del collo
dell'utero**

(dati raccolti da 22 paesi del mondo)

HPV è la causa **NECESSARIA** del
cancro del collo dell'utero

Presenza di HPV-DNA in Carcinomi



Screening HBV

- Obbligo dello screening per HBsAg per le gravide al fine di identificare i bambini che necessiteranno delle profilassi passiva ed attiva alla nascita

Screening HVP: in Italia

- La prevenzione per il cervicocarcinoma 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**
- Ad oggi, sono **attivi numerosi programmi di screening pubblici**, che tuttavia non coprono l'intero territorio nazionale
- Si può *assumere* che oggi il 60-70% delle donne della fascia d'età target si sottopone ad un Pap-test almeno ogni 3 anni:
 - 20-25% tramite programmi pubblici
 - 40-45% privatamente

Non si sono MAI sottoposte a screening il 20%

Screening HVP: limiti

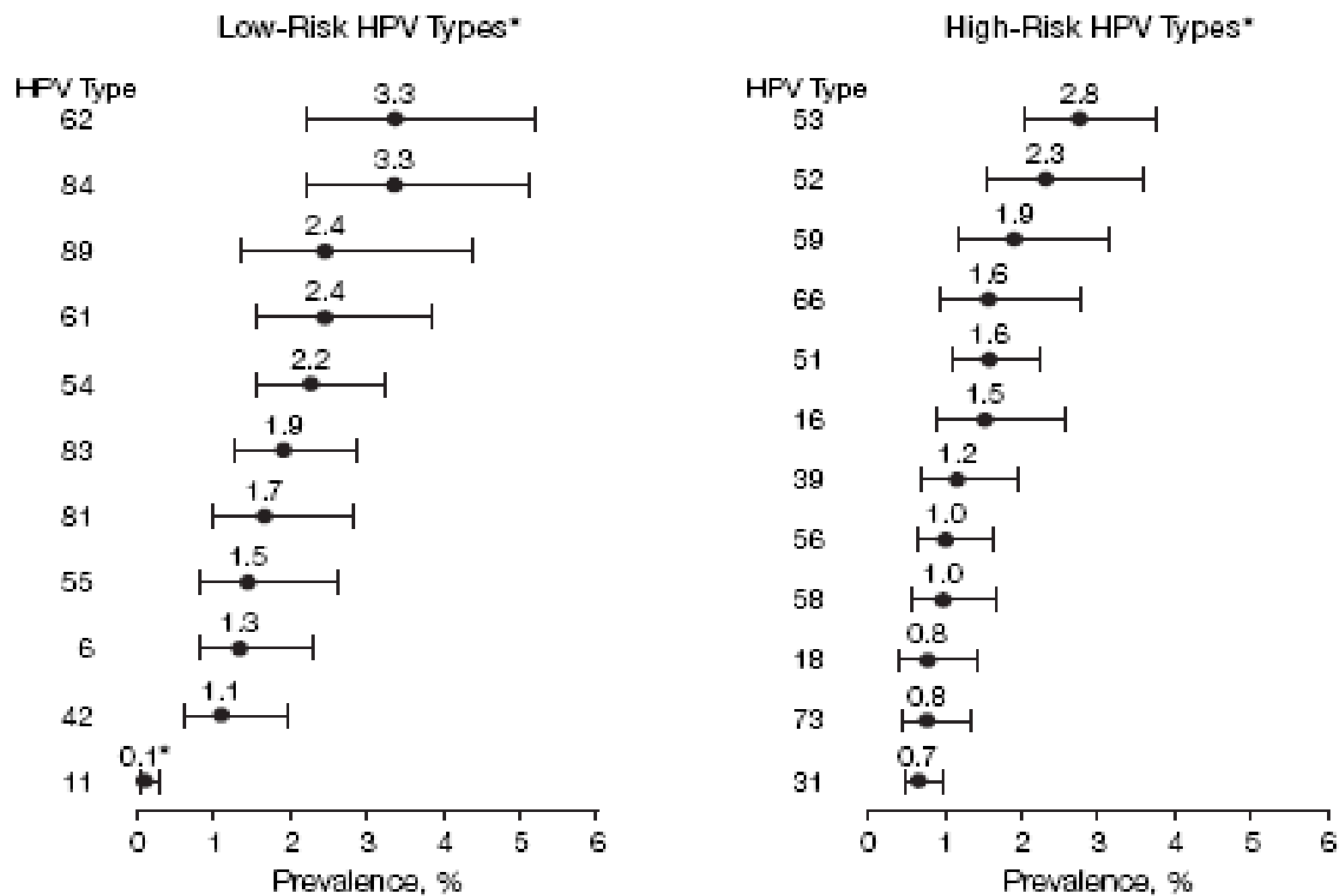
- Cervical Screening does not prevent HPV infection or the subsequent development of pre-cancerous lesions
- **False-negative rates up to 30% have been reported**
- Adenocarcinomas develop deep in cervical canal and can escape detection through the classical Pap smear technique. Therefore they may only be detected at a late stage
- Women affected by discomfort, complications and anxiety from:
 - screening procedures
 - False positive smear results
 - follow-up investigations or treatment

Prevalenza Epatite B cronica

In ITALIA :

prevalenza del 2-3%

Figure 2. Prevalence of HPV Types Among Females Aged 14 to 59 Years, NHANES 2003-2004



HPV indicates human papillomavirus; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey. Error bars indicate 95% confidence intervals.

*HPV types with a relative SE of more than 30% are not presented, except for HPV -11, since it is a vaccine type.

Prevalenza Epatite B cronica

dati 2001: 0,5%

0-14 aa

1,5%

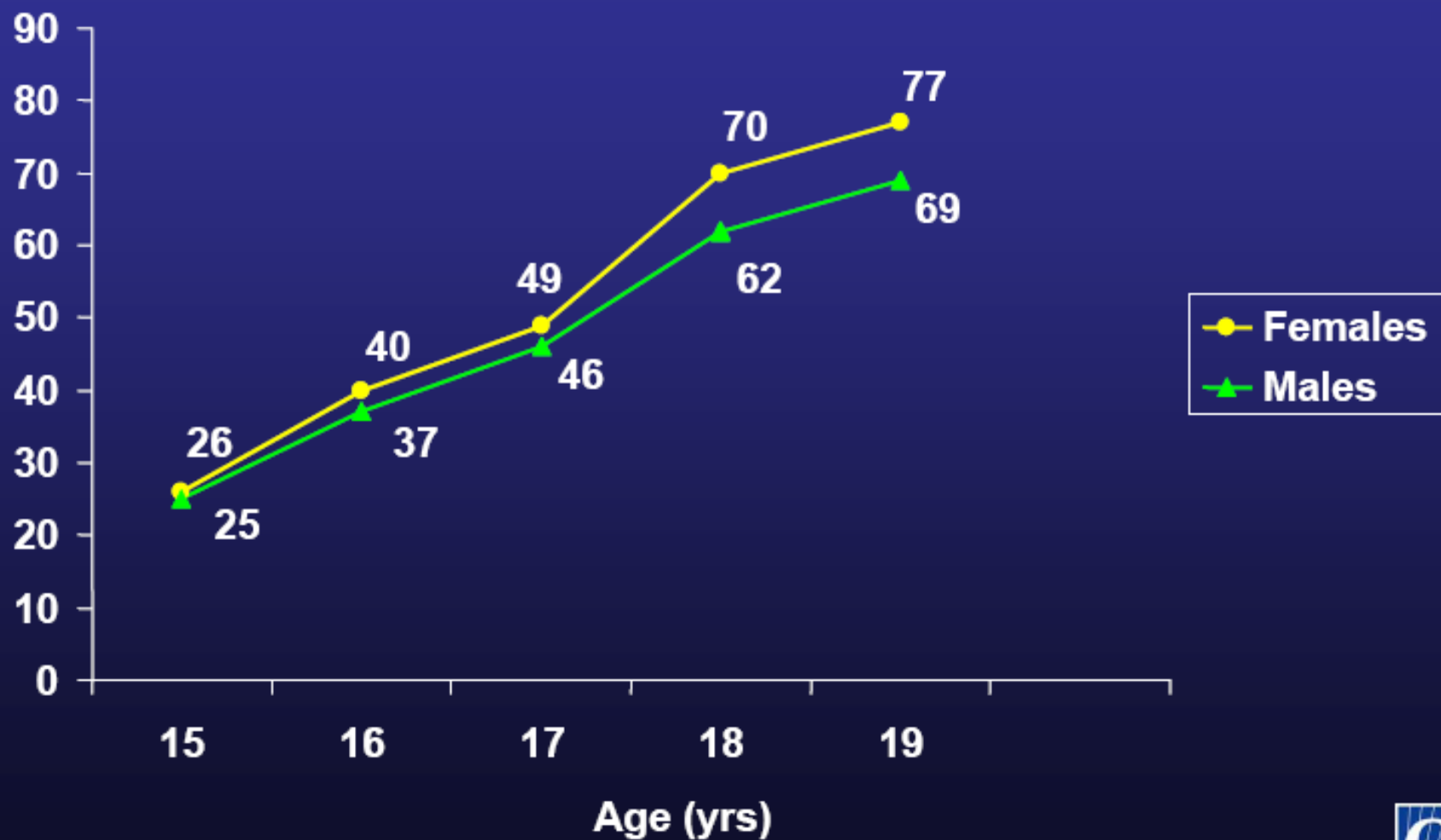
15-24 aa

2,5%

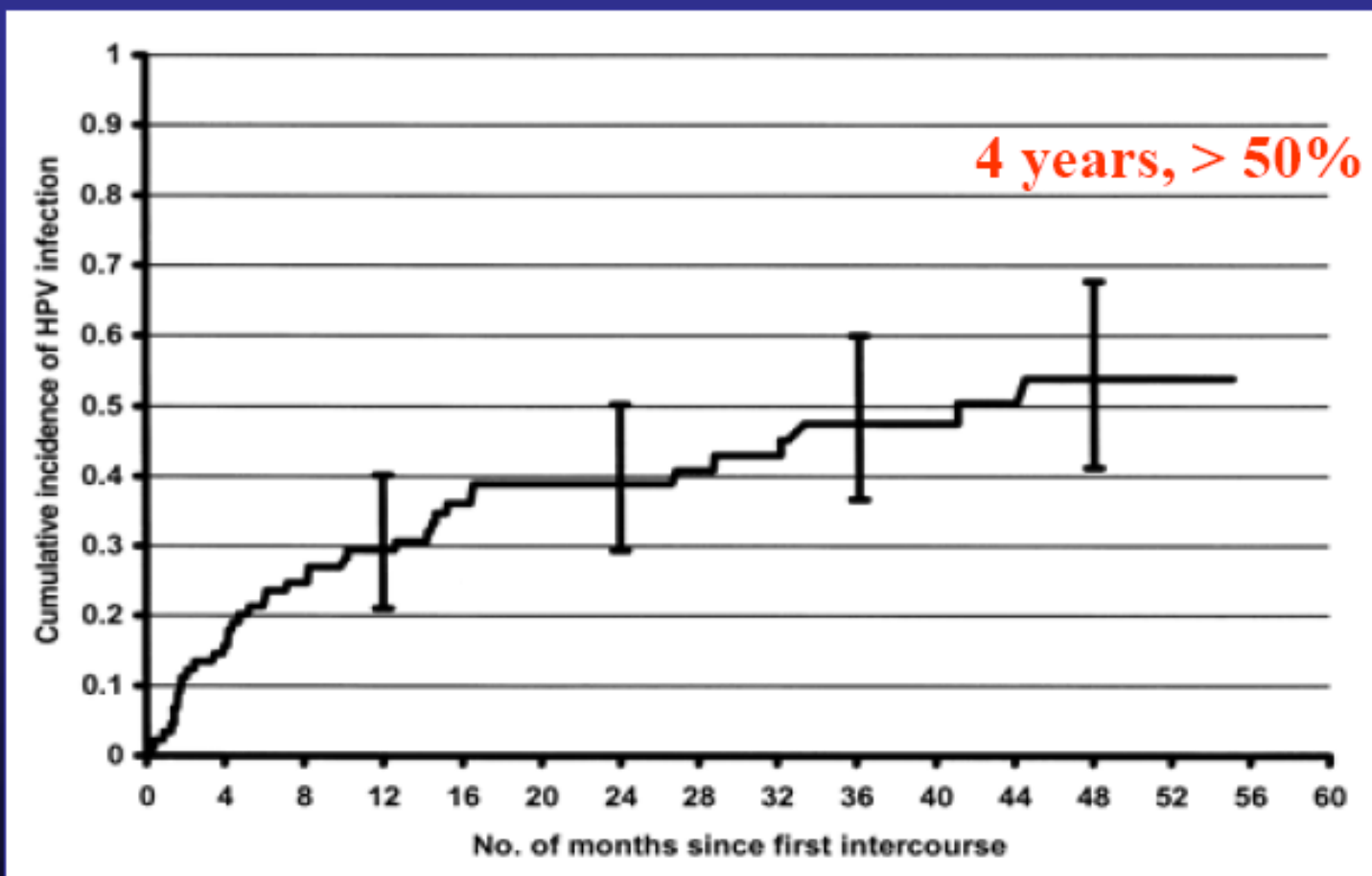
> 25 aa

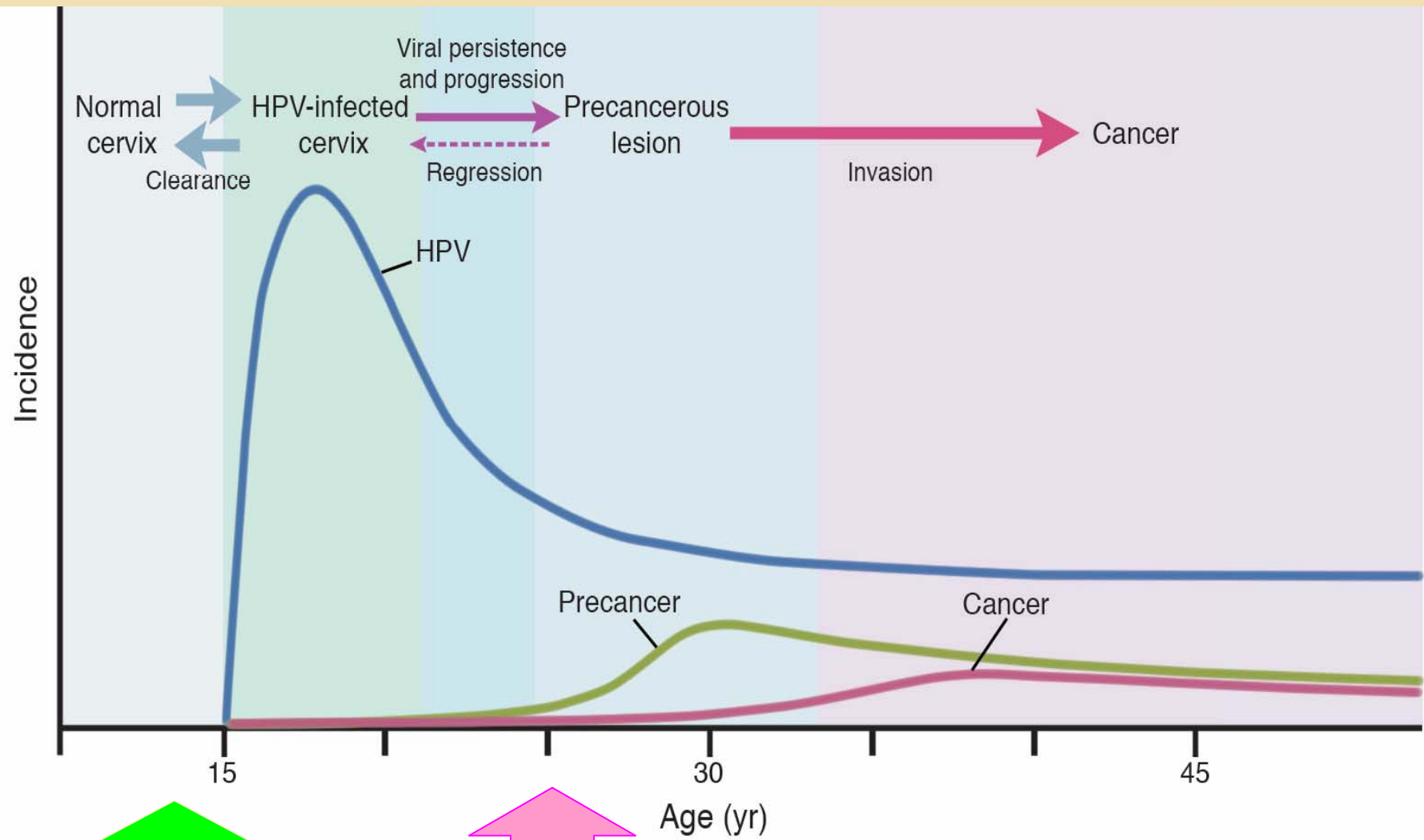
Percentage of Adolescents Who Have Had Vaginal Sex, by Gender and Age

National Survey of Family Growth (NSFG), 2002



Cumulative Incidence of HPV Infection among Female College Students, by Time Since Sexual Debut



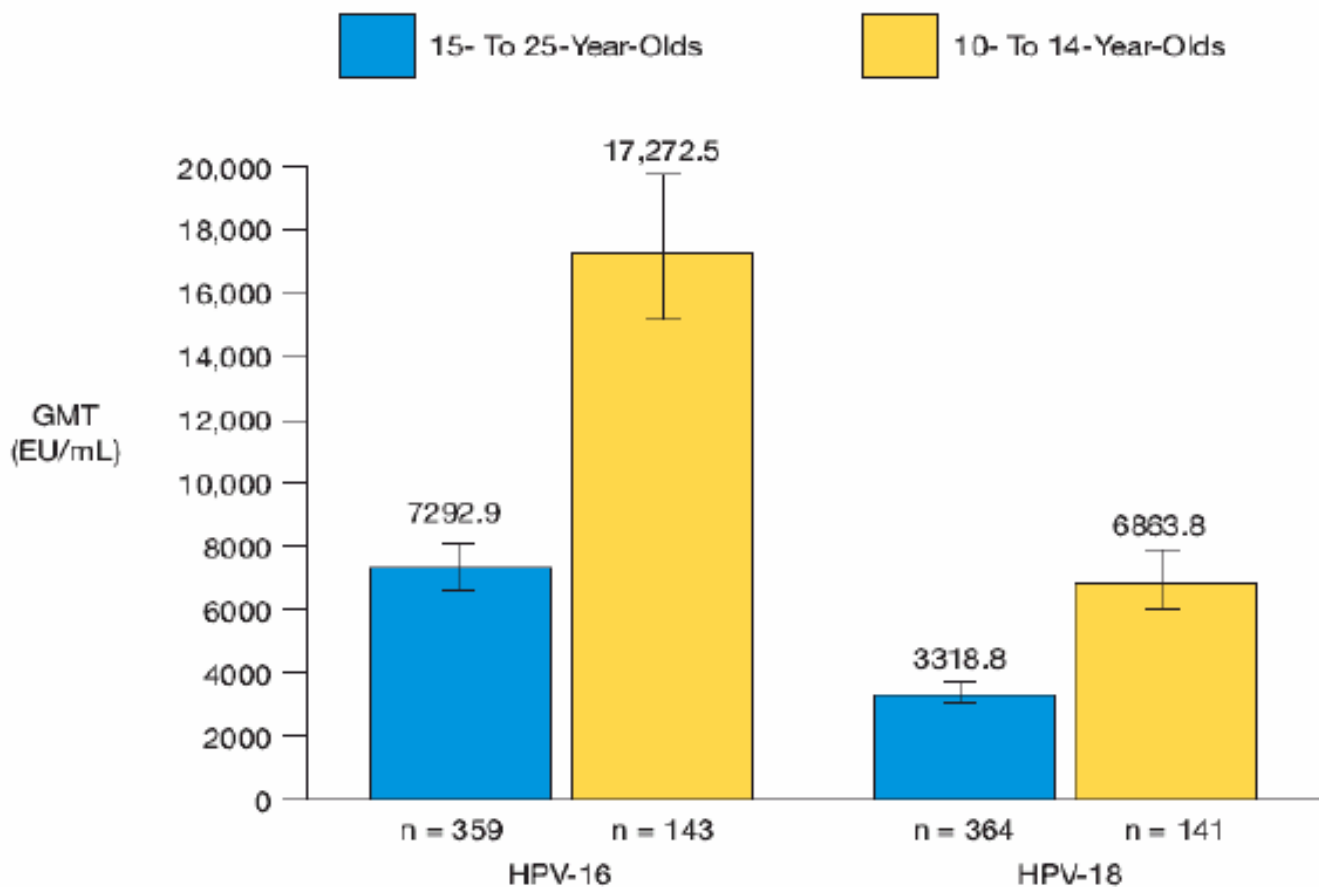


Vaccino

Pap test

Immunogenicità nelle ragazze di 10-14 anni

Figure 2. Enhanced immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-containing vaccine in 10- to 14-year-olds when compared with 15- to 25-year-olds at Month 7.

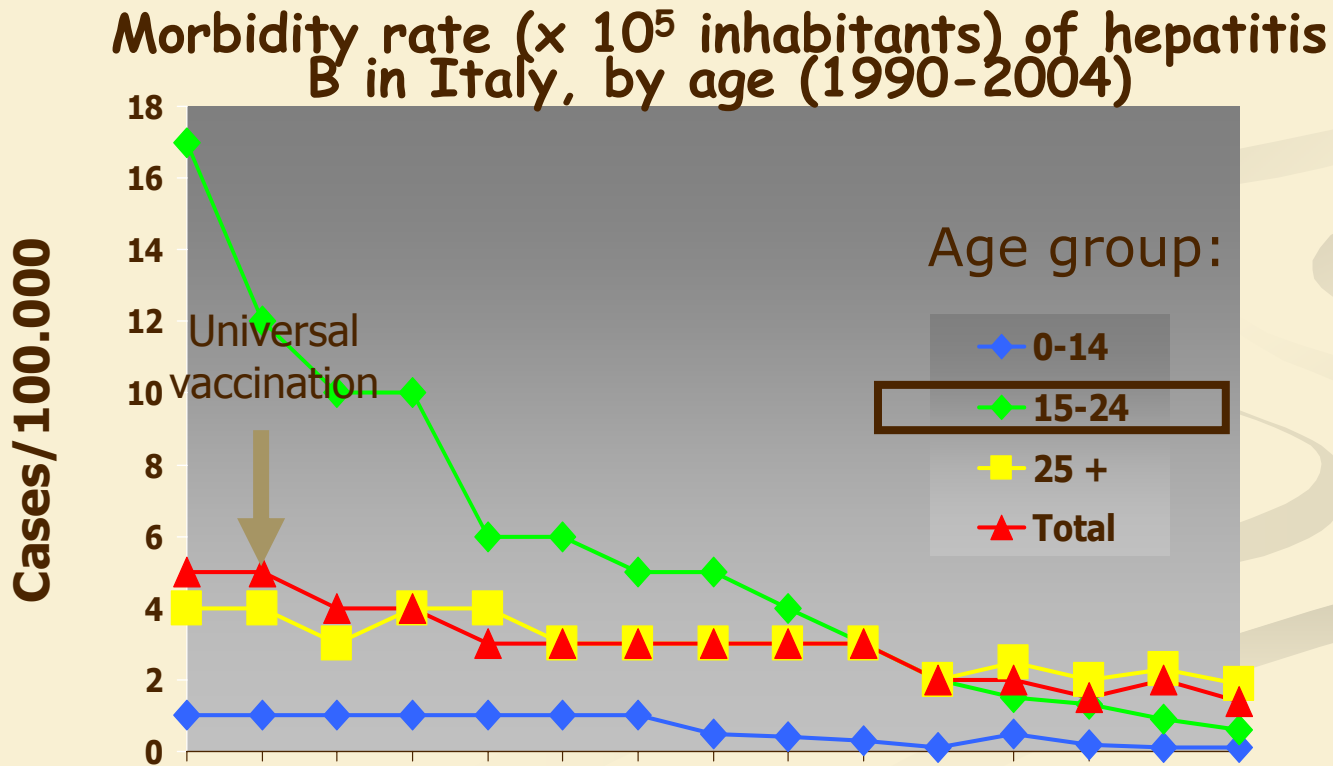


100% di sieropositività per i due sierotipi

Dubin et al. ICAAC 2005

Impact of HBV vaccination in Italy

- The overall number of new cases during 2000-2004 **declined by ~ 80%** compared to those reported in 1985-1991
- Reduction was even more striking in the 15-24 years age group



Impact of Hepatitis B mass vaccination in hyperendemic areas

Taiwan

July 1984: vaccination for infants born to HBsAg + mother

July 1986: extension of vaccination to all newborns

5 years later:

Significant decline of HBV carrier rate and infection rate (**HBsAg+ dropped from 9.8% in 1984 to 0.7% in 1998** and anti-HBc+ from 20.6% to 2.9% in the same period)*.

Decline of the incidence of HCC to 1/4 - 1/3 in children born after immunisation era.**

Gardasil®: Composizione del vaccino

Gardasil™ 0.5 mL
vaccino quadrivalente del
Papillomavirus Umano

6	11	16	18
20mcg	40mcg	40mcg	20mcg



di proteina L1 di Papillomavirus

Adiuvante: alluminio idrossifosfatosolfato

1. Cheung JKL, J Infect Dis 2006, 194, 1706-12.

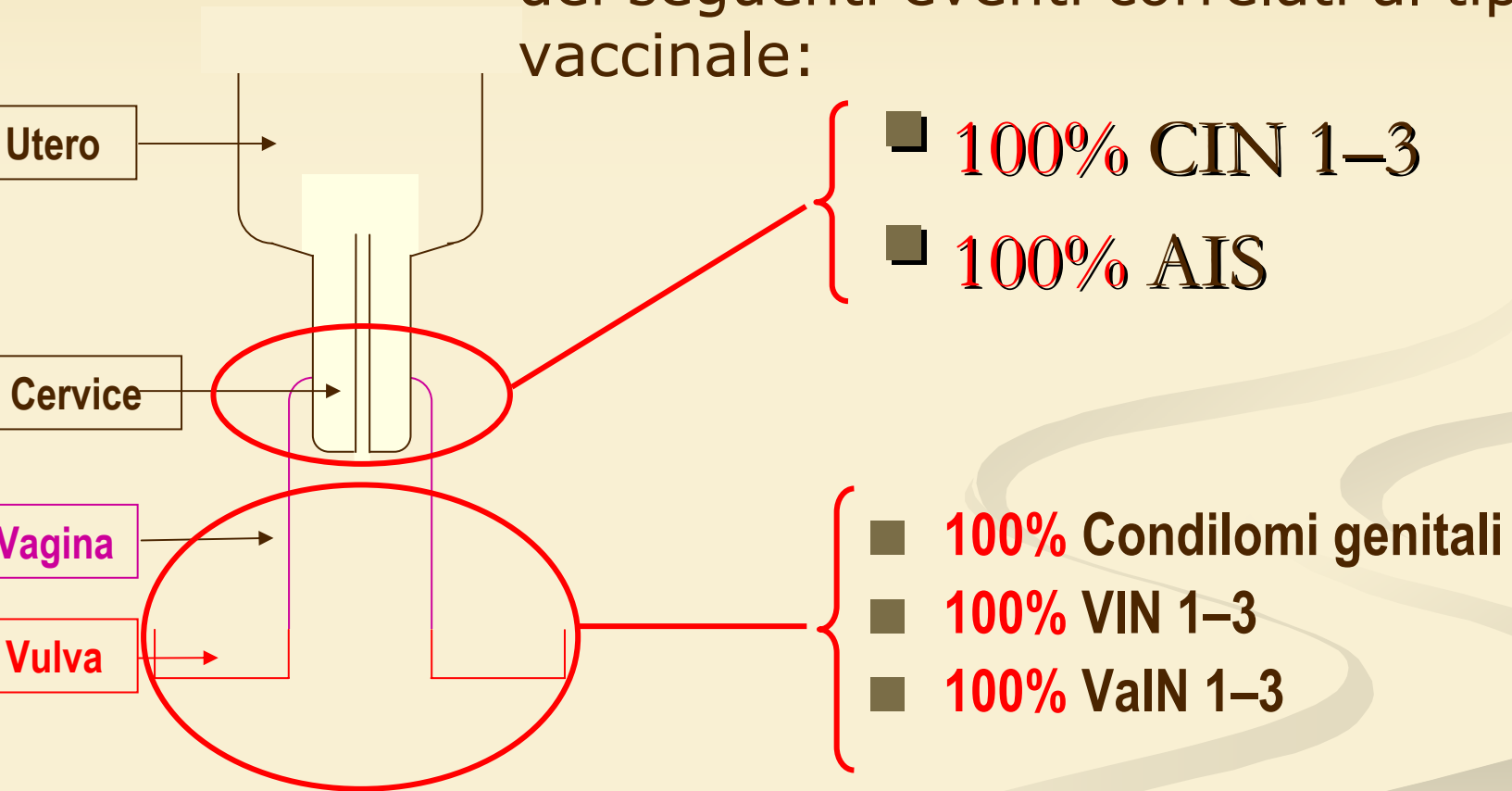
2. Roden R and Wu T-C. Preventative and therapeutic vaccines for cervical cancer. Expert Rev Vaccines. 2003;2:495-516.

Gardasil: efficacia

L'efficacia del vaccino è stata valutata mediante 4 studi placebo-controllo, randomizzati, in doppio cieco che hanno complessivamente coinvolto 20.541 donne di età compresa tra i 16 e i 26 anni, con un follow-up della durata di 2-4 anni

FUTURE I e II: Conclusioni

Gardasil è efficace nella prevenzione dei seguenti eventi correlati al tipo vaccinale:

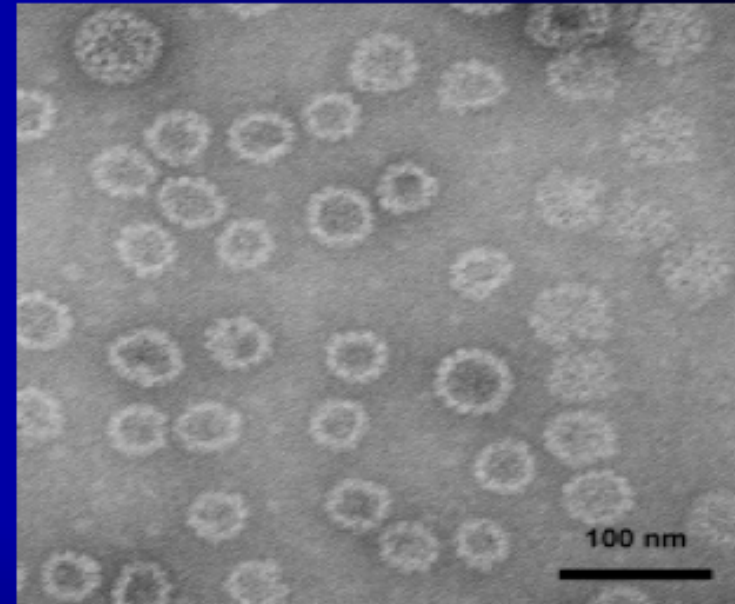
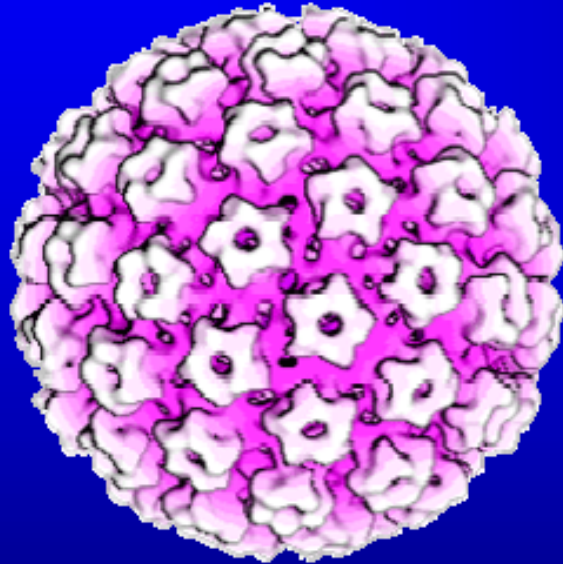


Gardasil: reazioni avverse

EVENTI AVVERSI	GARDASIL (N=5.088) %	Placebo con Al (N=3.470) %	Placebo salino (N=320) %
LOCALI (1-5 gg post-vaccino)			
Dolore	83,9	75,4	48,6
Edema	25,4	15,8	7,3
Iperemia	24,6	18,4	12,1
Prurito	3,1	2,8	0,6
SISTEMICI (1-15 gg post-vaccino)			Placebo (N=3790) %
Febbre	10,3		8,6
Nausea	4,2		4,1
Vertigini	2,8		2,6

CERVARIX

16/18 VLPs (20 µg)

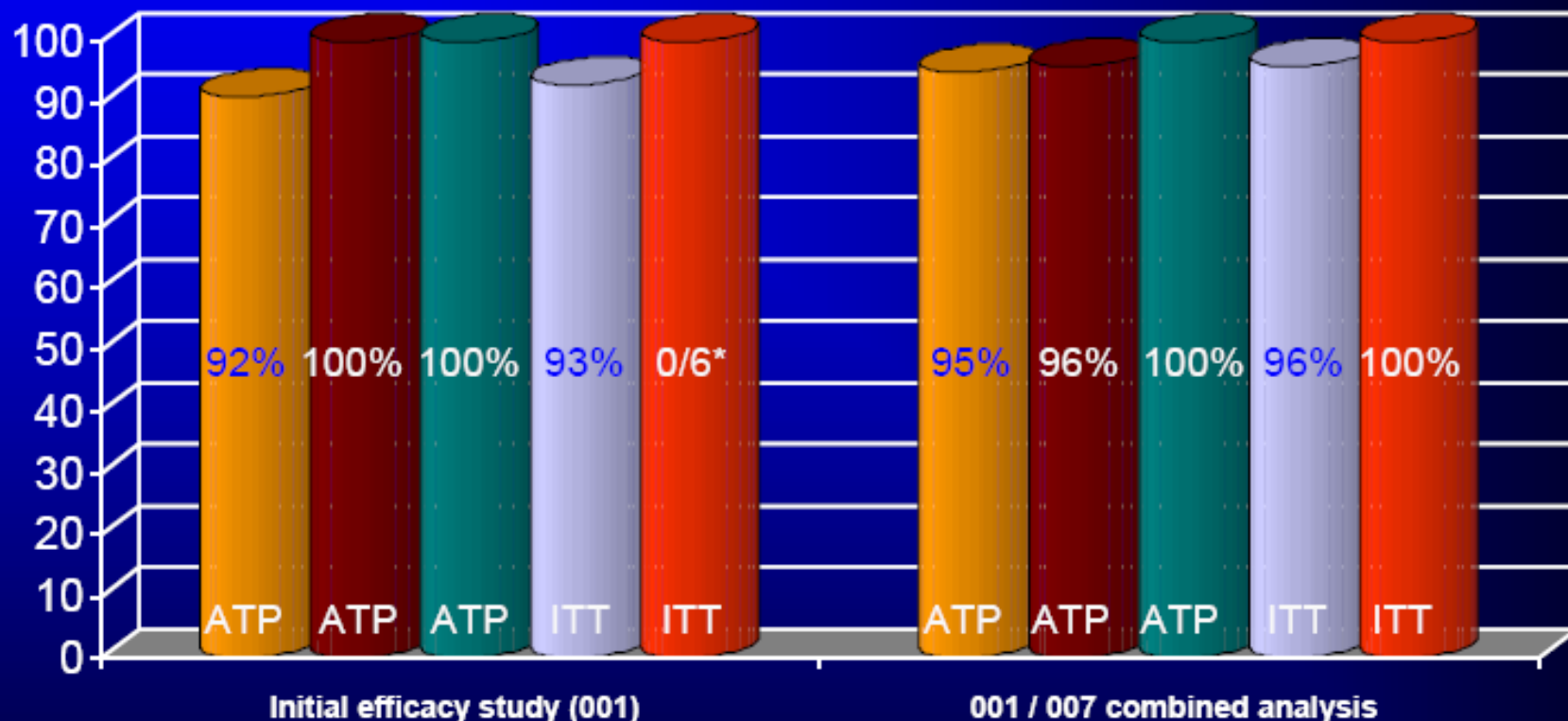


- Nuovo Adjuvante di GSK (AS04) Alluminio + MPL
- Iniezione intramuscolare
- 0, 1, 6 mesi
- Ragazze e donne ≥ 10 anni

Studi GSK 001 e 007: Persistenza della protezione fino a 4.5 anni

HPV-16/18 associati

Efficacia del vaccino (%)



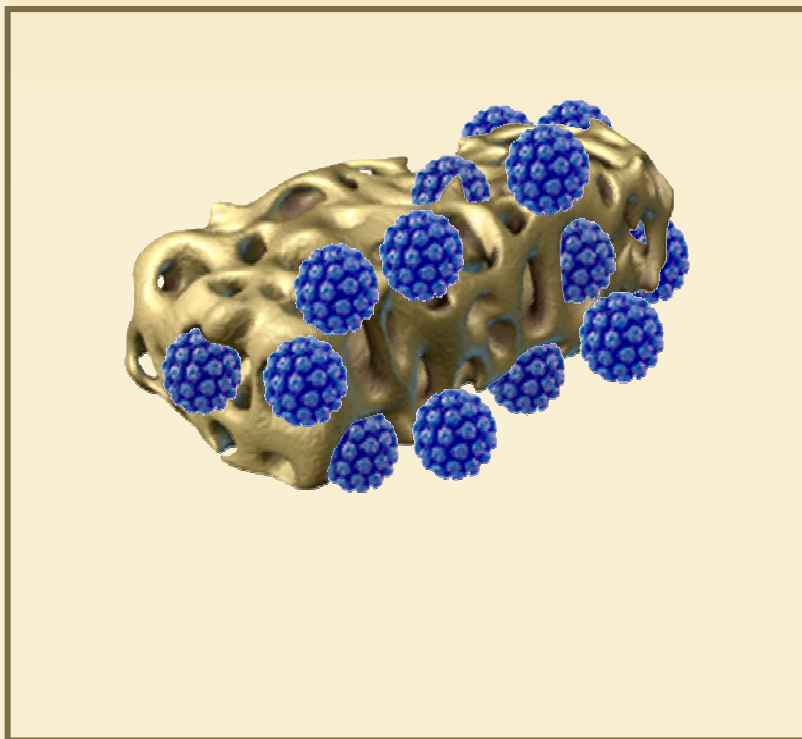
■ Infezioni incidenti
 ■ 6M Infx Persistenti
 ■ 12M Infx Persistenti
 ■ Citologia
 ■ CIN

Cervarix: reazioni avverse

	Vaccine group (n=531)	Placebo group (n=538)	<i>P</i>
REAZIONI LOCALI			
Dolore	96 (93,4%)	469 (87,2%)	.0006
Edema	182 (34,3%)	113 (21%)	< .0001
Iperemia	189 (35,6%)	131 (24,3%)	.0001
Totale	499 (94%)	472 (87,7%)	.0004
REAZIONI SISTEMICHE			
Stanchezza	308 (58%)	289 (53,7%)	.175
Disturbi G.I.	178 (33,5%)	172 (32%)	.602
Cefalea	331 (62,3%)	329 (61,2%)	.706
Prurito	130 (24,5%)	109 (20,3%)	.106
Rush	60 (11,3%)	54 (10%)	.552
Febbre	88 (16,6%)	73 (13,6%)	.172
Totale	458 (86,3%)	462 (85,9%)	.860

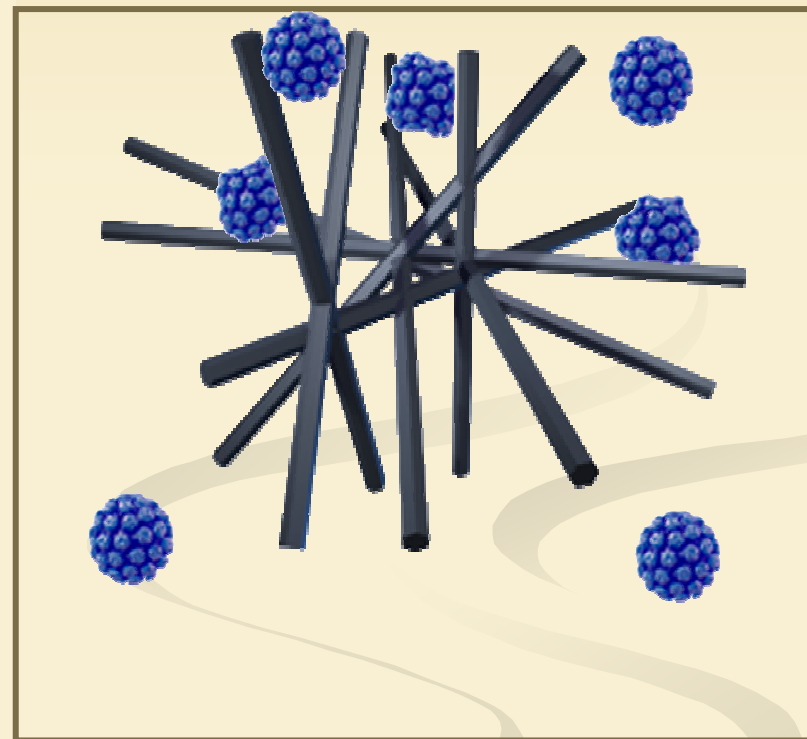
La struttura amorfa dell' alluminio

idrossifosfatosolfato permette una più elevata capacità di legarsi e stabilizzarsi con l'antigene



AAHS*

Vaccine, 2007 →

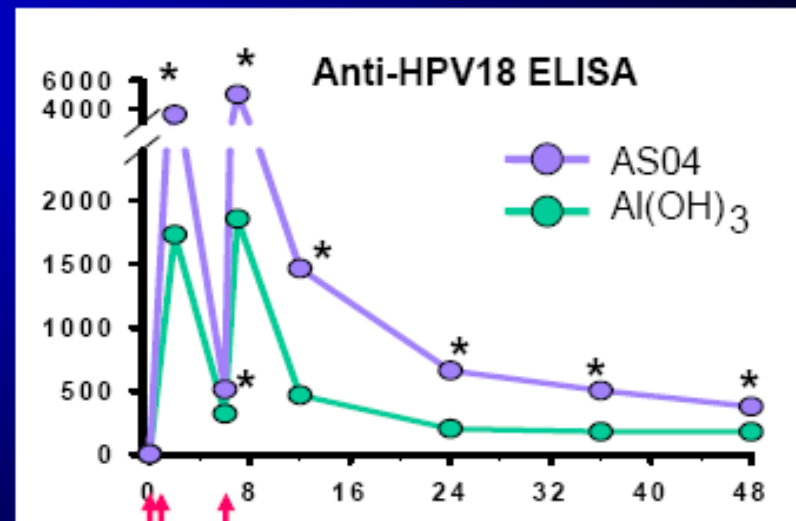
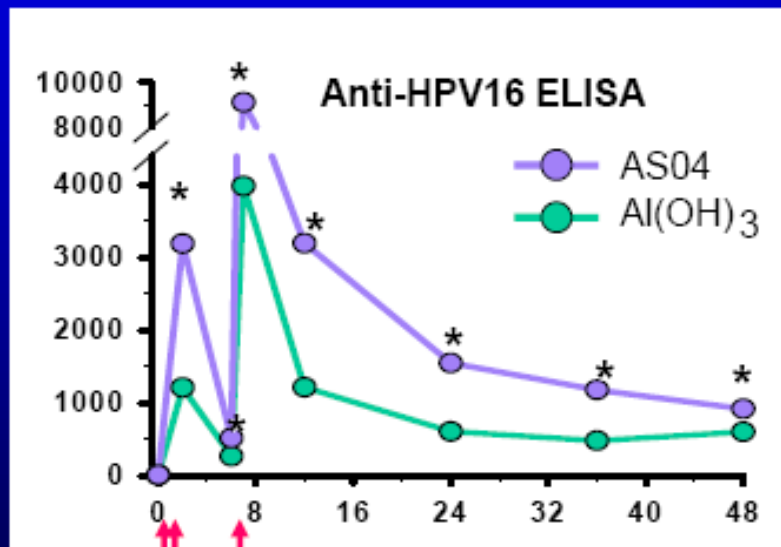


visto che l'AAHS era dotato della maggiore capacità di legare le VLP di HPV e che i topi immunizzati con VLP di HPV 16 adsorbite su AAHS svilupparono titoli anticorpali notevolmente superiori a quelli degli animali immunizzati con VLP adsorbite su Al(OH) [38]. Pertanto, la formulazione fina-

*Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulphate.

L'adiuvante AS04 induce alti titoli anticorpali che persistono nel tempo

Vaccino Anti-Papillomavirus Umano



Tempo (mesi)

* Statisticamente significativo

Studi di GSK 001 e 007 fino a 4.5 anni. Prima evidenza di protezione crociata verso i tipi 45 e 31

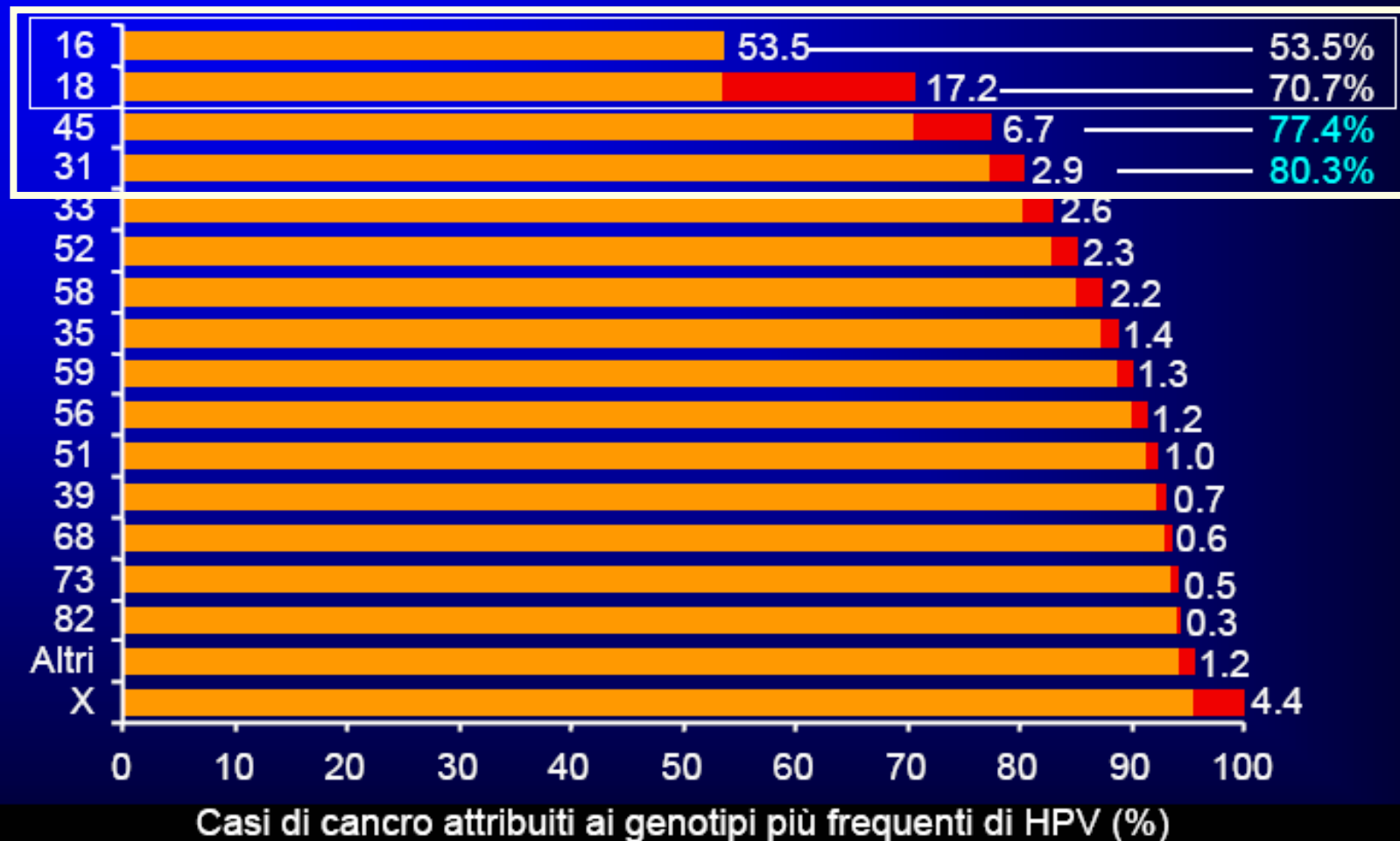
Infezioni incidenti con tipi oncogeni più comuni dopo il 16 e il 18

Tipo di HPV	Vaccino			Placebo			Efficacia del vaccino (%) (95% IC)
			Tasso di eventi (tasso per 100) (95% IC)			Tasso di eventi (tasso per 100) (95% IC)	
	N	n	Rate	N	n	Rate	
HPV-45	528	1	0.1 (0.0-0.4)	518	17	1.2 (0.7-1.9)	94.2 (63.3-99.9)
HPV-31	528	14	0.9 (0.5-1.6)	516	30	2.1 (1.4-3.0)	54.5 (11.5-77.7)
HPV-33	529	12	0.8 (0.4-1.4)	519	13	0.9 (0.5-1.5)	8.6 (-117.3-61.9)
HPV-52	524	40	2.8 (2.0-3.8)	515	48	3.5 (2.6-4.6)	18.6 (-26.5-47.8)
HPV-58	529	14	0.9 (0.5-1.6)	517	16	1.1 (0.6-1.8)	14.0 (-87.9-61.1)

Lo studio non aveva potenza numerica per valutare la protezione crociata verso tutti i singoli genotipi

Tipi di HPV identificati nei tumori della cervice uterina

Genotipo HPV



Tipi nel
vaccino

Persistenza immunitaria

HBV

?

HPV

?