

# ATTUALITÀ NELL'APPROCCIO ALLA GESTIONE E AL CONTROLLO DELLE MALATTIE INFETTIVE

ROVIGO, 1 dicembre 2006

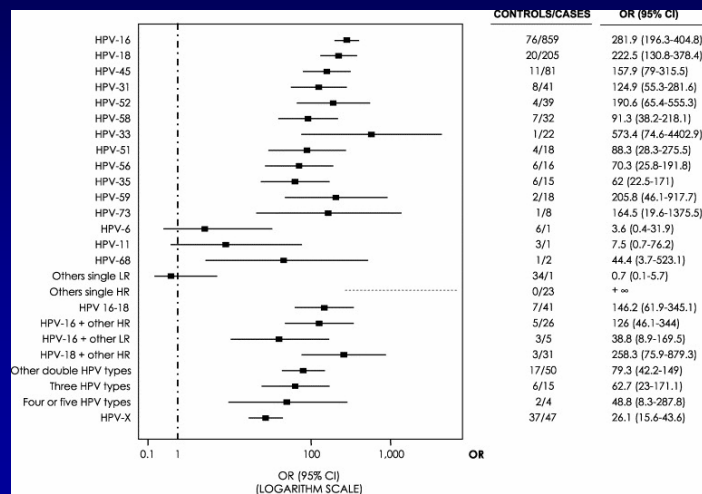
## HPV,.....alla prevenzione



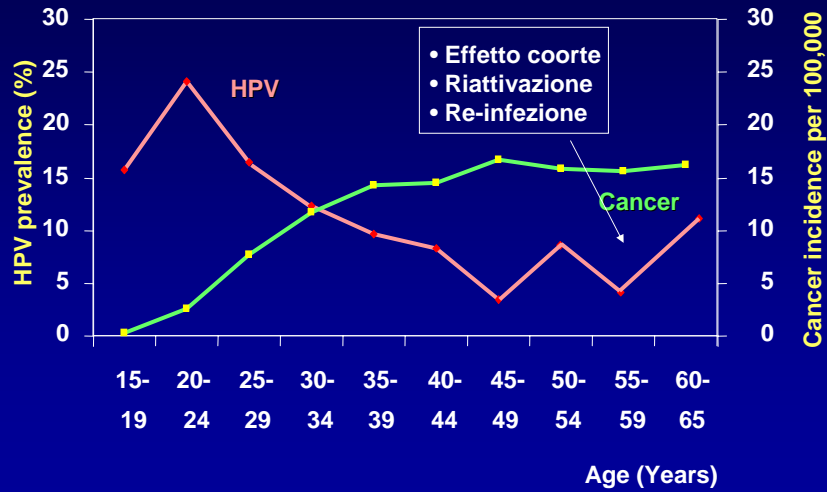
Prof. Cesare Campello  
 Dipartimento Scienze di Medicina  
 Pubblica  
 UCO Igiene e Medicina Preventiva  
 Università degli Studi di Trieste

# HPV UN POTENTE CARCINOGENO

I DATI DI EPIDEMIOLOGIA ANALITICA: C.C. e HPV PER GENOTIPO

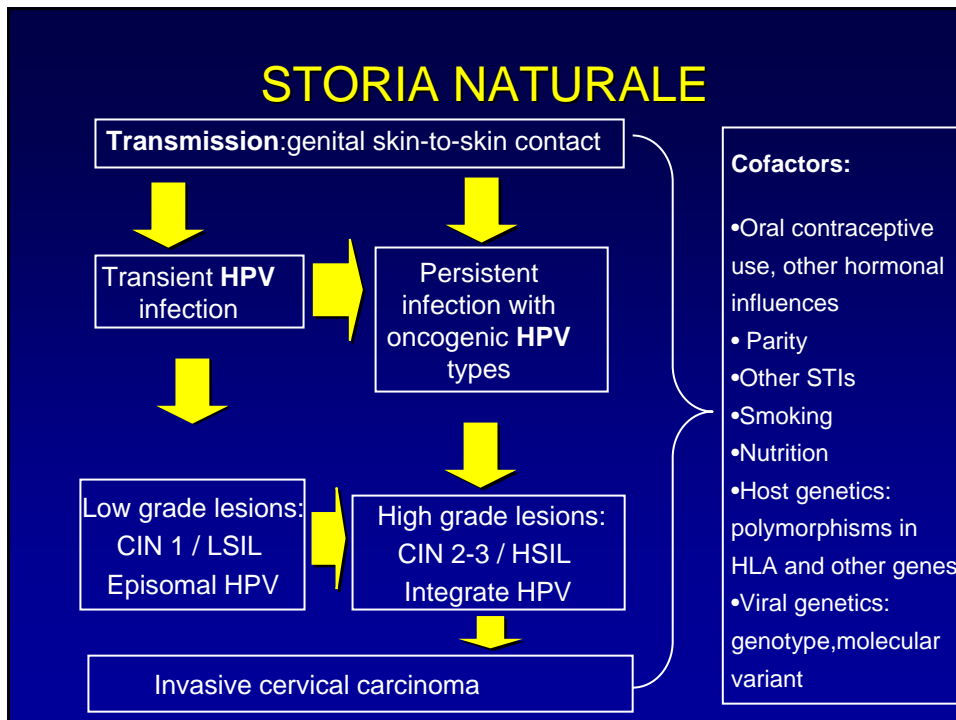


## PREVALENZA DI HPV-DNA E INCIDENZA DI CARCINOMA CERVICALE PER ETÀ



Sellors JW, et al. CMAJ, 2000; Ries, et al. 2000 SEER Cancer Stats NCI, 1973-1997; Sellors JW, et al. CMAJ, 2002.

## STORIA NATURALE



## CANCRO CERVICE: SCREENING E BURDEN RESIDUO

Countries	Finland	UK	Germany	Italy	Poland
Total female population	2.7	30.2	42.1	29.6	19.9
Screening age range (years)	30–60	20–64	20+	25–64	30–59 or > 18
No. of females in target population for screening	1.1	17.5	33.6	16.2	7.8
Screening interval (years)	5	3–5	1.0	3	1–3
Smears per woman in a lifetime	7.0	10–16	50+	14.0	n/a
Approx. coverage rate (%)	93% (5-year coverage)	85.3% (5-year coverage, 1997/1998)	80% (3-year coverage)	50% (3-year coverage)	n/a
Screen positives	5%	8%	7%	n/a	2.7%
Annual no. of deaths	81	1529	2967	1186	2278

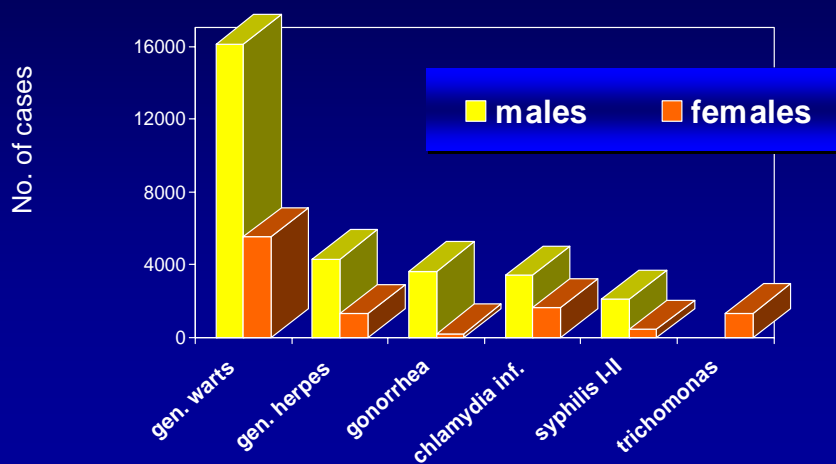
1. Ferlay J *et al.* Globocan 2002. IARC 2004; 2. *Eur J Cancer* 2000; 36.

## HPV E CANCRO IN ALTRE SEDI

	PAESI AVANZATI		PAESI IN VIA DI SVILUPPO	
	% HPV	% dei cancri	% HPV	% dei cancri
CERVICE	100	1,7	100	7.0
VULVA, PENE	40	0,1	40	0,1
ANO	90	0,3	90	0,2
BOCCA, FARINGE	12	0,1	12	0,1

## Sistema di sorveglianza sentinella MST

*Sorveglianza Nazionale MST 1991-2004 (86.904 casi)*



## HPV-TEST E PREVENZIONE SECONDARIA

### SCENARIO 1

Screening basato su HPV (Citologia ancillare)

### SCENARIO 2

Screening basato su citologia (HPV ancillare)

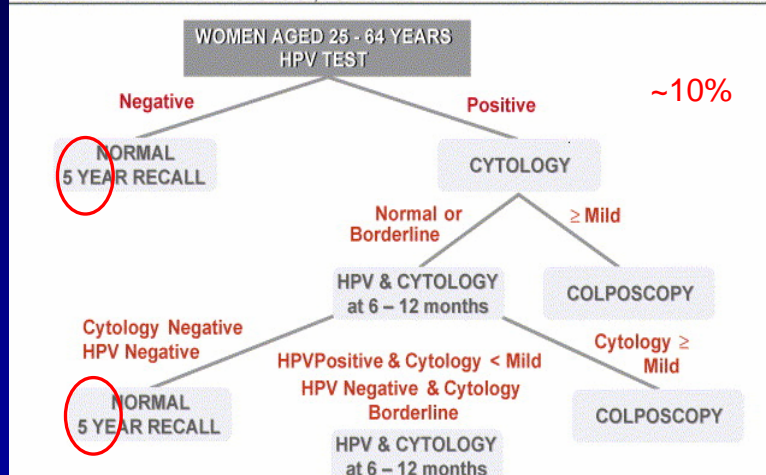
# SCENARIO 1 : HPV TEST

Cocktail di HR-genotipi, HC II

- Alta sensibilità
- Buona specificità  
in confronto con citologia
- VPP e VPN: molto elevati
- Metodo chiuso, automatizzato, a lettura obiettiva
- Possibilità di autocampionamento

## SCENARIO 1

POSSIBLE ALGORITHM FOR THE USE OF HPV TESTING AS THE SOLE PRIMARY SCREENING MODALITY FOR WOMEN AGES 25-64, FOLLOWED BY PAP TRIAGE OF HPV POSITIVE WOMEN



## SCENARIO 2 (Screening citologico e HPV)

Test basato su PCR con identificazione dei genotipi H.R.

### **Ruolo di nicchia**

- Identificazione dell'infezione in donna ad alto rischio (es. HIV+ e/o T.D.)
- Donne  $\geq$  30 anni:

    Triage di ASCUS/AGUS

    Pre- post-cure test

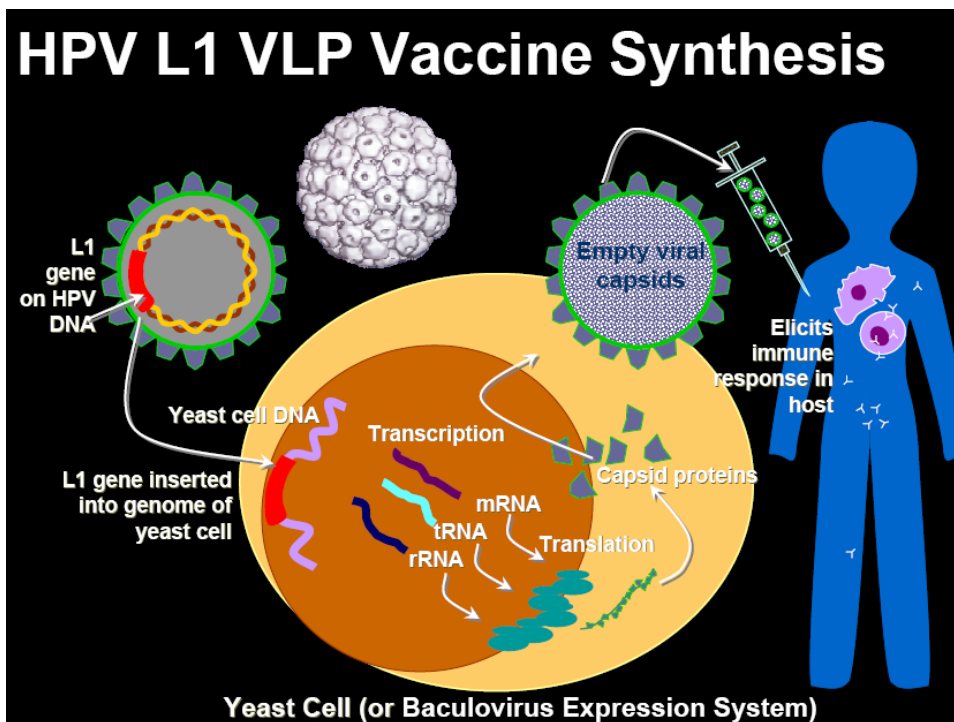
**N.B.** Età  $\geq$  30 anni come indicatore della PERSISTENZA e/o INTEGRAZIONE di HPV

## PROSPETTIVE DI OTTIMIZZAZIONE DI TEST PER HPV

- Metodi di valutazione della INTEGRAZIONE di HPV e della ESPRESSIONE di E6/E7 (Es. mRNA E6/E7, p16)
- Ruolo centrale di E6/E7 nella carcinogenesi, nella diagnostica, nella prevenzione primaria

## ASPETTI IMMUNOLOGICI DELLA INFEZIONE DA HPV

- C.M.I. locale è fondamentale per la clearance virale
- L'infezione naturale determina bassi tassi di Ab circolanti neutralizzanti
- Ab passivi inducono protezione nelle infezioni sperimentali (coniglio, cane)
- La vaccinazione determina alti tassi di Ab circolanti neutralizzanti
- Ig G determinano neutralizzazione a livello mucoso-cutaneo
- Ab neutralizzanti sono fondamentalmente tipo-specifico



## EFFICACIA DEI VACCINI

ENDPOINTS	TETRAVALENTE (HPV 16,18, 6, 11)		BIVALENTE (HPV 16,18)	
	Numero soggetti	Efficacia % (C.I. %)	Numero soggetti	Efficacia % (C.I. %)
Infezione primaria	468	89 (70-97)	1.327	100 (50-100)
CIN 2-3	15.433	100 (93-100)	866	100 (42-100)
Condilomi	15.794	99 (94-100)	N.A.	

## SICUREZZA DELLA VACCINAZIONE CON HPV (TETRAVALENTE)

(Villa Br. J. Cancer, 2006)

EVENTO	VACCINO (n=373)	PLACEBO (n=371)
Almeno 1 evento avverso	14%	22%
Nuova malattia cronica	3%	5%
Almeno 1 evento avverso serio	4%	5%

**N.B.** Nessun evento 'correlato' o 'possibilmente correlato' con la vaccinazione

## INCERTEZZE VACCINALI –1

### Persistenza di Ab e di efficacia a 60 mesi

(Villa, Br. J. Cancer, 2006)

G.M.T.

Vacc. Vs Placebo  
(volte)

	A 7 mesi	A 60 mesi
HPV 6	20	2
11	2	0,5
16	90	22
18	20	1,5

OUTCOME	EFFICACIA %
INFEZIONE	93
CIN 1-3	100
CONDILOMI	100

## INCERTEZZE VACCINALI -2

### IMMUNOGENICITÀ E PROTEZIONE NEL MASCHIO (TETRAVALENTE)

- Interessamento cutaneo di HPV nel maschio
- Interessamento cutaneo-mucosale nella donna
- Efficacia nei confronti dei CONDILOMI nella donna è predittiva di analogo esito nel maschio

ma

- HSV non è efficace nei maschi
- Necessità di trials mirati

## INCERTEZZE VACCINALI - 3 CROSS-PROTEZIONE

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)
	N	n	Tasso di eventi (tasso per 100) (95% IC)	N	n	Tasso di eventi (tasso per 100) (95% IC)	
			Rate			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**

Harper *et al.* Lancet 2006; 367: 1247-55  
Primo studio di efficacia e di follow up esteso combinati

## INCERTEZZE VACCINALI – 4

### EFFETTO DI REPLACING

(= aumento di incidenza di HPV NON 16-18 per effetto della vaccinazione)

PROBABILMENTE NO, PERCHÉ

- Virus a DNA geneticamente stabili e a evoluzione ancestrale con vertebrati ospiti
- Non esistono nicchie d'infezione competitive per genotipi diversi (co-infezioni e sovra-infezioni frequenti)
- Immunità tipo-specifica

## STRATEGIE VACCINALI -1

I due vaccini anti-HPV nascono con obiettivi impostati diversamente:

- QUADRIVALENTE: enfaticizzazione su S.T.I.
- BIVALENTE : enfaticizzazione su carcinogenesi

### CONSEGUENZE:

- Target coinvolto
- Implicazioni etiche
- Implicazioni psicologiche
- Implicazioni organizzative
- Costi

## STRATEGIE VACCINALI -2

### TARGET FEMMINILI:

- Pre-adolescenti (12 anni)  
ottima risposta, non interferenze, facilmente raggiungibile
- Catch-up di altre coorti: - 25 anni, in occasione del  
1° screening citologico  
- 12-24 anni, vaccinazione  
opportunistica

ma...

## INCERTEZZE VACCINALI -5

La vaccinazione è efficace nel prevenire infezione primaria incidente

### Cosa succede nelle donne infette e/o immuni?

- Possibile interferenza anticorpale
- Probabile nessuna azione su HPV integrato che NON esprime L1
- Nessuna azione su lesioni citologiche già presenti (evidenze sperimentali)

## STRATEGIE VACCINALI -3

### VACCINAZIONE DEI MASCHI

- Controllo dei condilomi
- Controllo del cancro irrilevante
- Beneficio marginale modesto (2% di riduzione addizionale del cancro della cervice)
- Costo-Utilità\*:-vaccinazione F. 14.500\$ / Q.A.L.Y  
- vaccinazione F.- M. 440.000\$ / Q.A.L.Y

\*Tair, Emerg. Inf. Dis, 2004

## CANCRO DELLA CERVICE NEI PAESI SOTTOSVILUPPATI

- 80 % dei C.C in donne di questa area
- Costi e strutture necessarie vs risorse disponibili

### PROPOSTE AVVENIRISTICHE

- Vaccinazione
- HPV test come screening
- Varie combinazioni dei precedenti

### REALISTICO PROGRAMMA WHO

- V.I.A. come screening
- V.I.A. + CRIO-TRATTAMENTO come prevenzione secondaria

