

SIMIT ITALIAN PROJECT

Women
Infectivology
Network

WIN

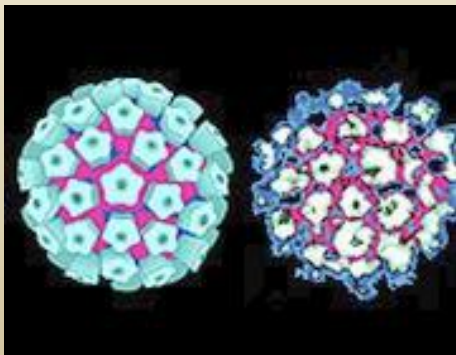
WIN, WOMEN INFECTIOLOGY NETWORK

11 Donne, per le Donne, contro le malattie infettive in Italia

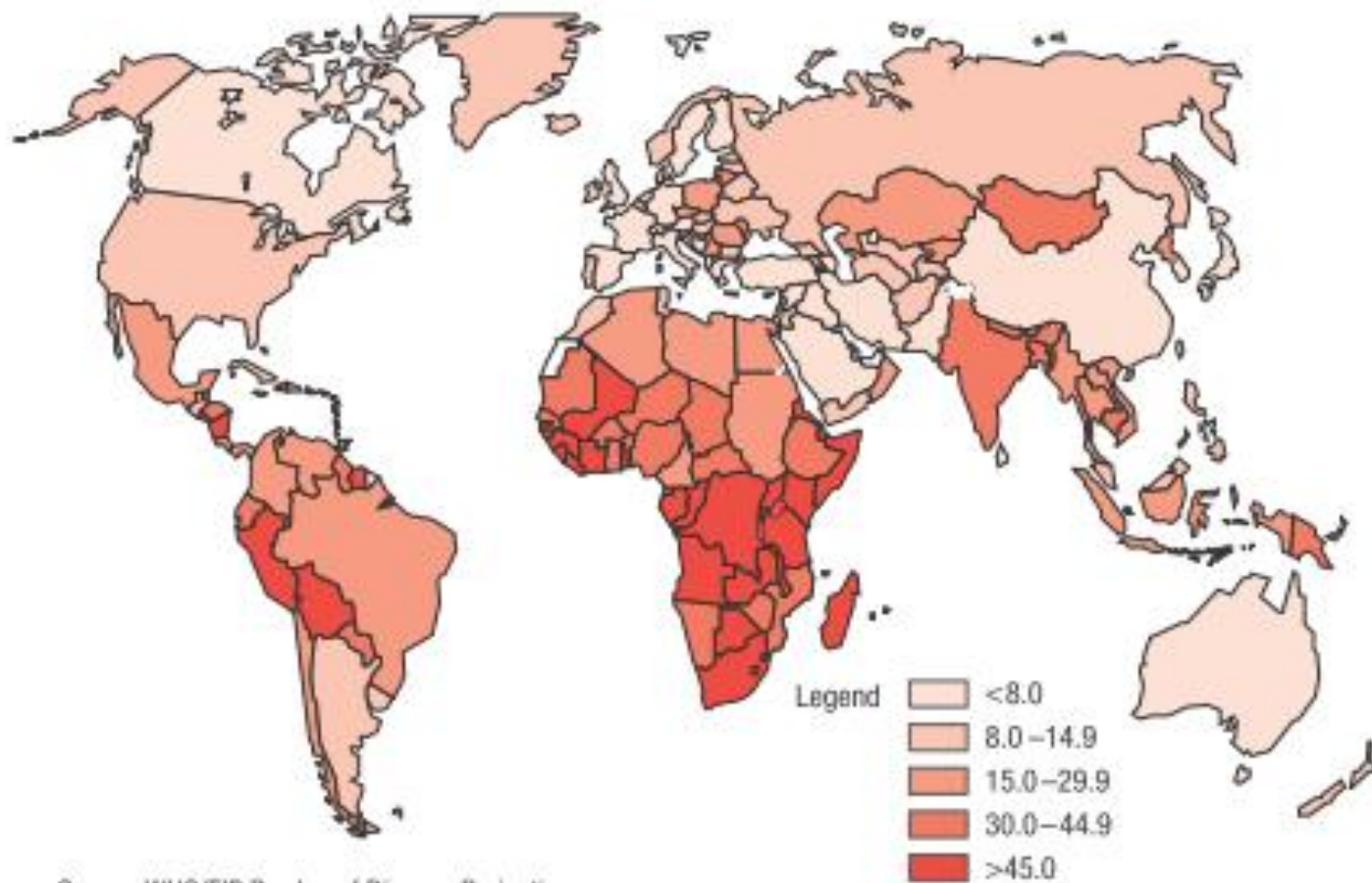
Infezione da HPV nelle donne HIV positive: screening, trattamento e vaccino

Human Papilloma Virus (HPV)

- L'infezione da Human Papilloma Virus (HPV) rappresenta la più frequente infezione trasmessa sessualmente nel mondo, con circa 6.5 milioni di nuovi casi l'anno. Globalmente il 30-60% degli adulti sessualmente attivi acquisisce l'infezione
- HPV viene in genere eliminato entro 1-2 anni dall'esposizione, ma nel 10-30% l'infezione diviene persistente. La persistenza può determinare lo sviluppo di lesioni intraepiteliali squamose cervicali o anali ad alto grado di malignità (HSILs) e successivamente carcinoma ano-genitale, con una latenza di anni o decenni (4,5)
- Poiché la latenza per l'insorgenza del carcinoma cervicale può essere di decenni, la prevenzione del carcinoma è stata basata fino ad ora su programmi di screening, che consentono di identificare le lesioni precancerose e di intervenire prima che evolvano in carcinoma.



Worldwide incidence of cervical cancer per 100 000 females (all ages), age-standardized to the WHO standard population, 2005



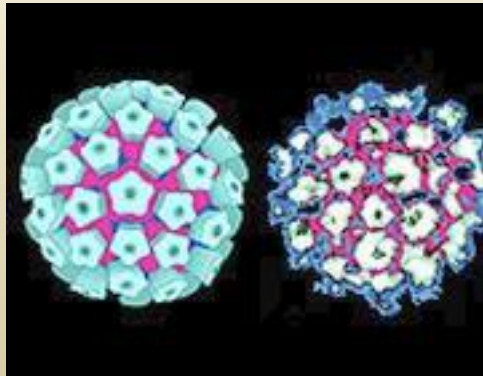
Source: WHO/EIP Burden of Disease Projections
(<http://www.who.int/healthinfo/statistics/bodprojections2030/en/index.html>)

Trasmissione

- L'infezione con HPV è molto comune: il 50-80% dei soggetti sessualmente attivi si infetta nel corso della vita
- La trasmissione è di tipo sessuale, ma è sufficiente semplice contatto nell'area genitale non è necessaria la penetrazione
- Il virus è altamente trasmissibile e vi è un picco di incidenza nei primi due anni dall'inizio dell'attività sessuale
- Solitamente l'infezione si risolve in pochi mesi; circa il 90% delle infezioni nell'arco di 2 anni

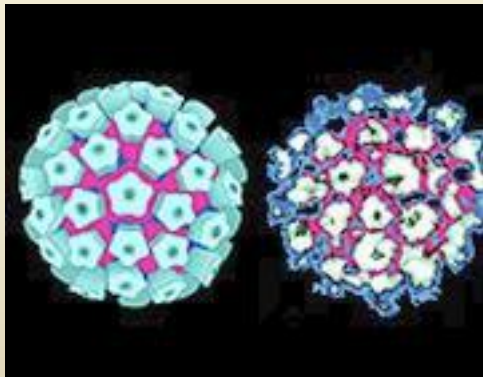
Human Papilloma Virus (HPV)

- HPV (Human papilloma virus) è responsabile del cancro della cervice uterina che è la seconda più frequente neoplasia nelle donne. Ci sono circa 500 mila nuovi casi e 250 mila morti ogni anno dovuti al cancro della cervice uterina.
- Solamente in Italia si registrano circa 3700 nuovi casi di carcinoma della cervice ogni anno
- Attualmente l'80 % delle morti legate al cancro della cervice uterina avvengono nei paesi in via di sviluppo.



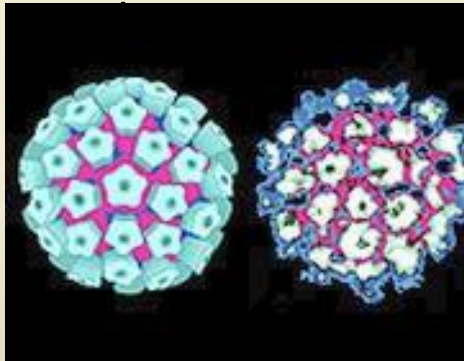
Human Papilloma Virus (HPV)

- Virus a DNA
- Capside senza involucro esterno consistente di 72 capsomeri a pentagono
- Genoma circolare a doppia elica di DNA (7.000-8000 paia di basi)
- Esistono più di 100 genotipi differenti di HPV, ed almeno 13 genotipi ad alto rischio oncogeno



Human Papilloma Virus (HPV)

- I sottotipi di HPV vengono suddivisi in ceppi a basso e alto rischio oncogeno
- I genotipi a basso rischio (in particolare 6 ed 11, i più frequenti) sono associati allo sviluppo di lesioni benigne quali condilomi genitali
- Tra quelli oncogeni, i genotipi 16 e 18 sono responsabili di circa il 70% dei tumori della cervice uterina che occorrono in tutto il

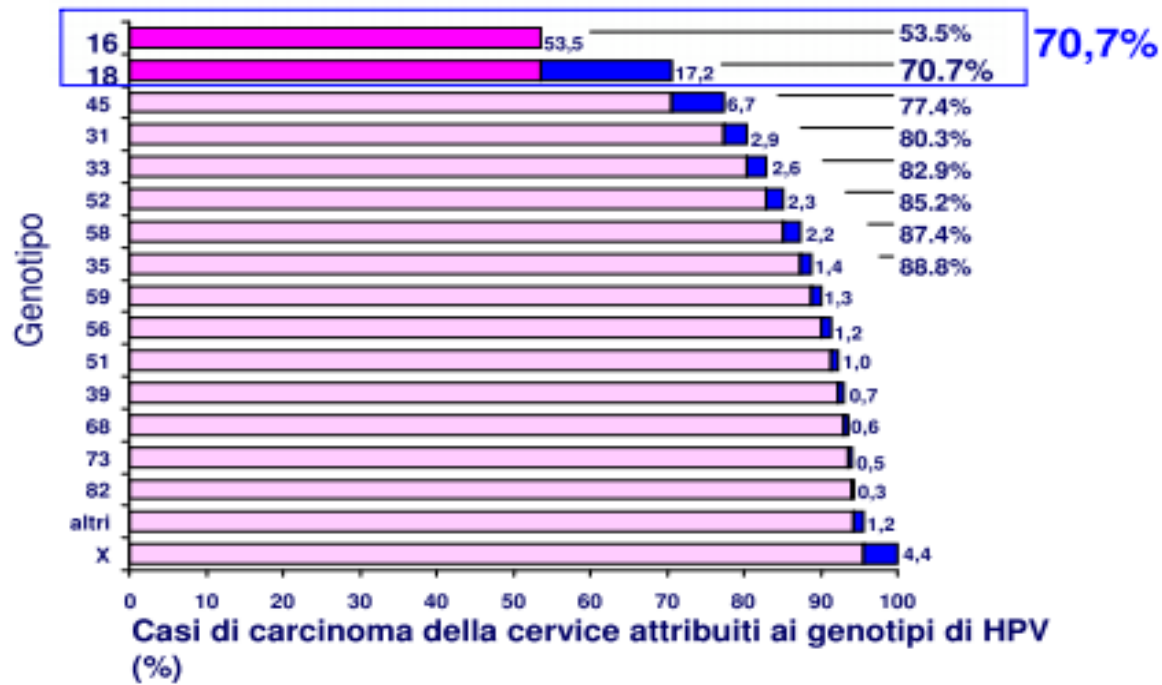


Patologie attribuibili all'infezione da HPV tipo 6,11,16 e 18

patologie	tassi di incidenza	% attribuibile all'HPV	
Ca. cervice	10/100.000	100%	(70% HPV 16,18)
Ca. pene	<1/100.000	40%	(63% HPV 16,18)
Ca. vulva	0,5-1,5/100.000	40%	(80% HPV 16,18)
Ca. vagina	0,3-0,7/100.000	40%	(80% HPV 16,18)
Ca. ano	<1/100.000	90%	(92% HPV 16,18)
Ca. bocca	10/100.000	3%	(95% HPV 16,18)
Ca. oro-faringe	10/100.000	12%	(89% HPV 16,18)
Condilomi ano-genitali		100%	(100% HPV 6,11)
Papillomatosi respiratoria giovanile ricorrente		100%	(100% HPV 6,11)

Human Papilloma Virus (HPV)

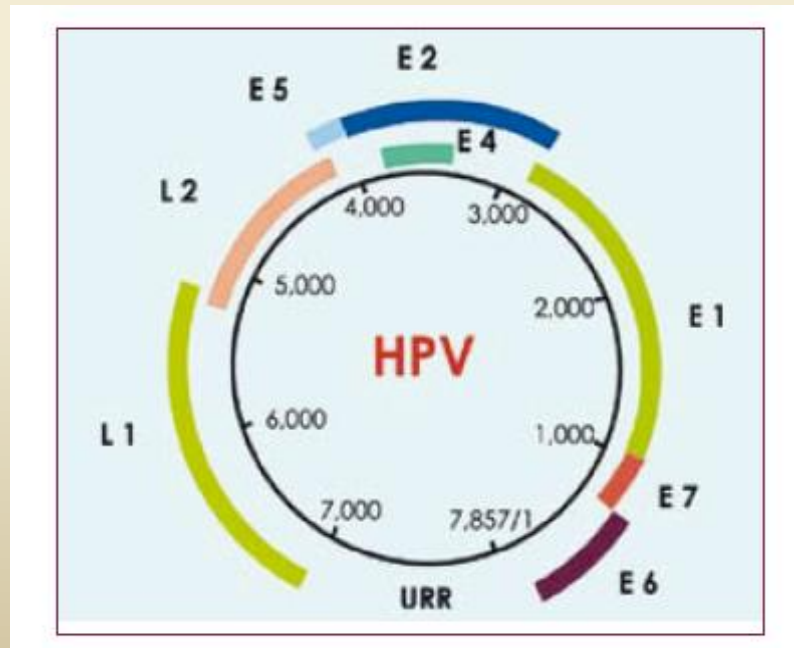
I tipi 16 e 18 di HPV sono identificati più frequentemente nei tumori cervicali



Genoma di HPV

Le proteine prodotte dal genoma virale sono necessarie per l'adesione alle cellule degli epiteli e delle mucose, per la penetrazione al loro interno, cui segue la moltiplicazione, e per la diffusione alle cellule vicine.

L1 costituisce il capside virale e contro di essa sono dirette le difese che l'organismo umano produce quando avviene l'infezione: essa induce infatti la formazione di anticorpi neutralizzanti e dell'immunità cellulo mediata specifica contro il virus.



Processo oncogeno

- La continua replicazione dell'HPV può condurre all'integrazione con il DNA cromosomico di un piccolo frammento del genoma virale che codifica per le proteine E6 ed E7. La sovraespressione di tali proteine porta alla soppressione di p53 e pRB (2 dei maggiori meccanismi oncosoppressivi) con perdita di controllo del ciclo cellulare e immortalizzazione della cellula

Infezione persistente di HPV

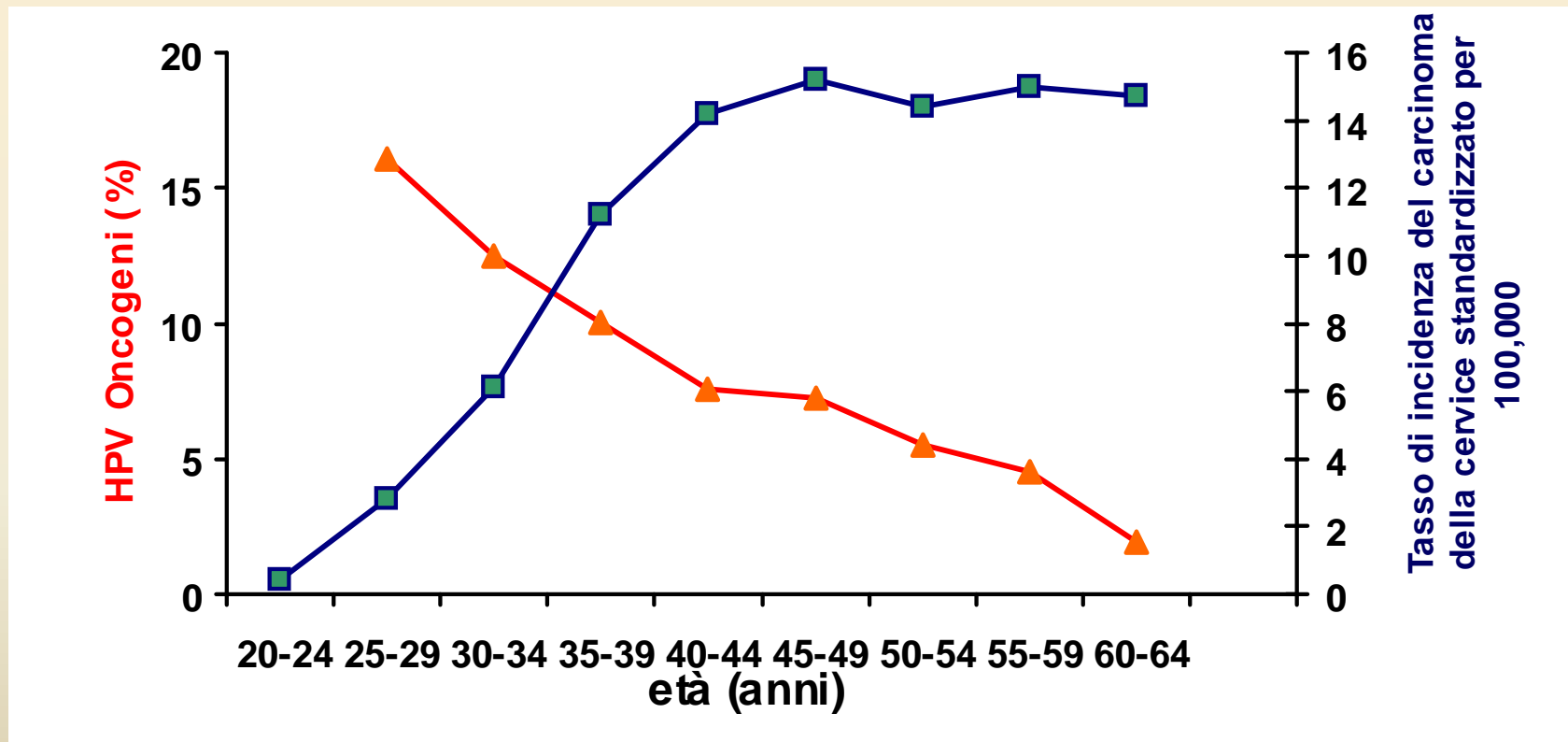
Una piccola percentuale di infezioni persiste e può progredire verso il cancro.

Factors associated with HPV persistence and the development of cervical cancer

- Immune suppression*
- Multiparity
- Early age at first delivery
- Long-term use of hormonal contraceptives
- Cigarette smoking
- Infection with other sexually transmitted diseases (e.g., *Chlamydia trachomatis* and Herpes simplex virus type 2)

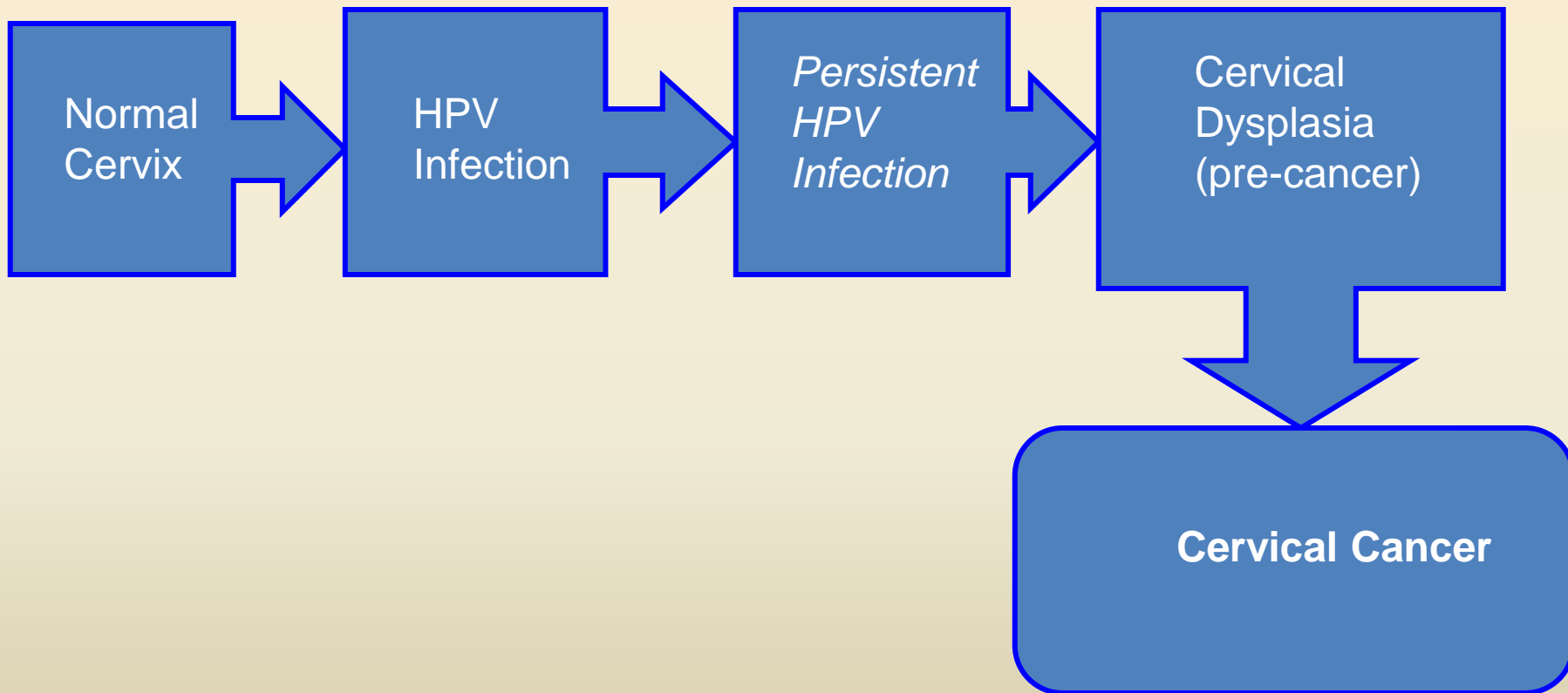
* HIV-infected individuals are at higher risk of HPV infection and persistence and are infected by a broader range of HPV types.

Prevalenza dell'infezione da tipi oncogeni di HPV ed incidenza di cancro del collo dell'utero per età nelle donne Italiane

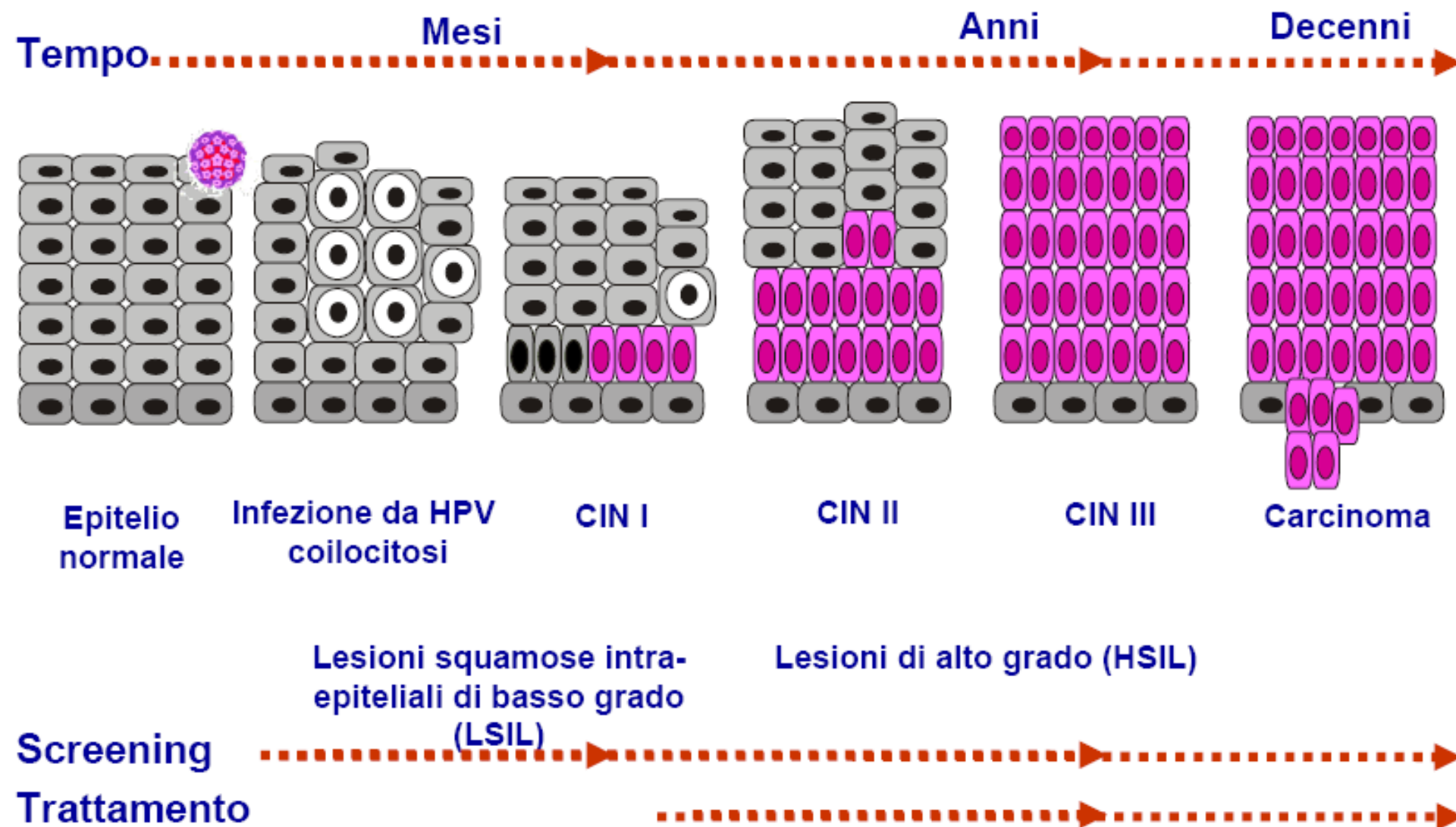


Fonti: AIRT 2006 e Ronco 2005

Cervical cancer biology



Progressione della malattia

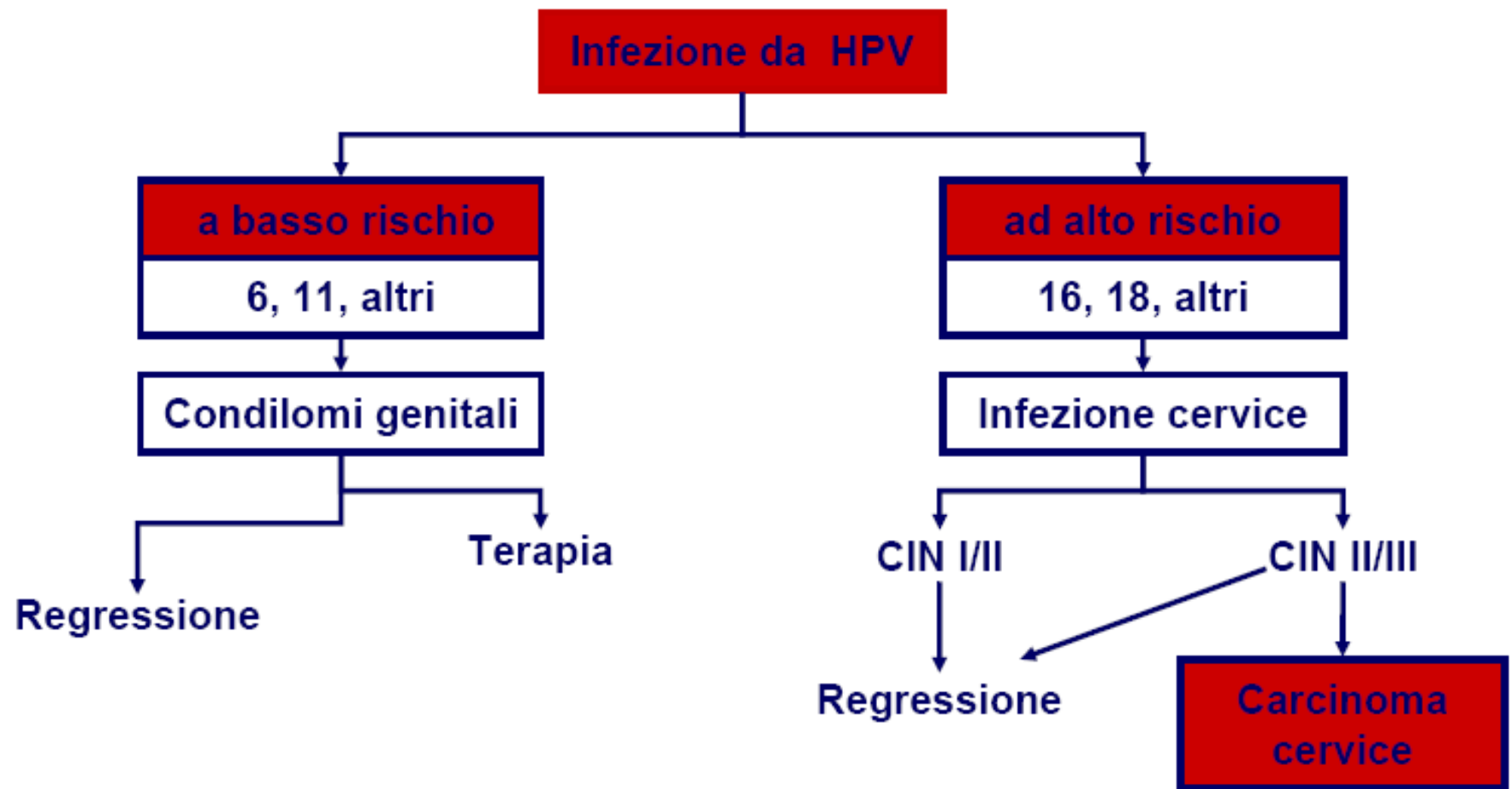


Diverse classificazioni per descrivere le lesioni delle cellule squamose del collo dell'utero

Istologia vs citologia

Istologia classica	Neoplasia cervicale intraepiteliale (CIN)	Lesioni intraepiteliali di basso e alto grado (LSIL/HSIL)
Tessuto non neoplastico normalmente reattivo		Negativo
Displasia lieve	CIN I	SIL di basso grado inclusa la coilocitosi (LSIL)
Displasia moderata	CIN II	SIL di alto grado inclusa la coilocitosi (HSIL)
Displasia severa carcinoma in situ	CIN III	SIL di alto grado (HSIL)
Carcinoma invasivo	Carcinoma invasivo	Carcinoma invasivo

Possibili esiti di una infezione da HPV



Mortalità

- Muoiono molte più donne di cancro della cervice nei paesi in via di sviluppo rispetto ai paesi del mondo industrializzato. In questi paesi infatti sono attivi da anni programmi di screening volti ad identificare precocemente le lesioni pre-cancerose.
- L'assenza di screening nei paesi in via di sviluppo fa sì che la malattia non venga identificata fino alla comparsa dei sintomi

Screening: Pap-test

American Journal of Obstetrics and Gynecology

Vol. 42

AUGUST, 1941

No. 2

Original Communications

THE DIAGNOSTIC VALUE OF VAGINAL SMEARS IN CARCINOMA OF THE UTERUS*

GEORGE N. PAPANICOLAOU, M.D., PH.D., AND HERBERT F. TRAUT, M.D.,
NEW YORK, N. Y.

*(From the Departments of Anatomy and of Gynecology and Obstetrics of the
Cornell University Medical College and the New York Hospital)*

Screening

- **PAP test**

- Ricerca di anomalie citologiche (pre-cancerose)
- A partire dai 21 anni (oppure entro 3 anni dall'inizio dell'attività sessuale)
- Da ripetere ogni 2/3 anni

- **Se anormale**

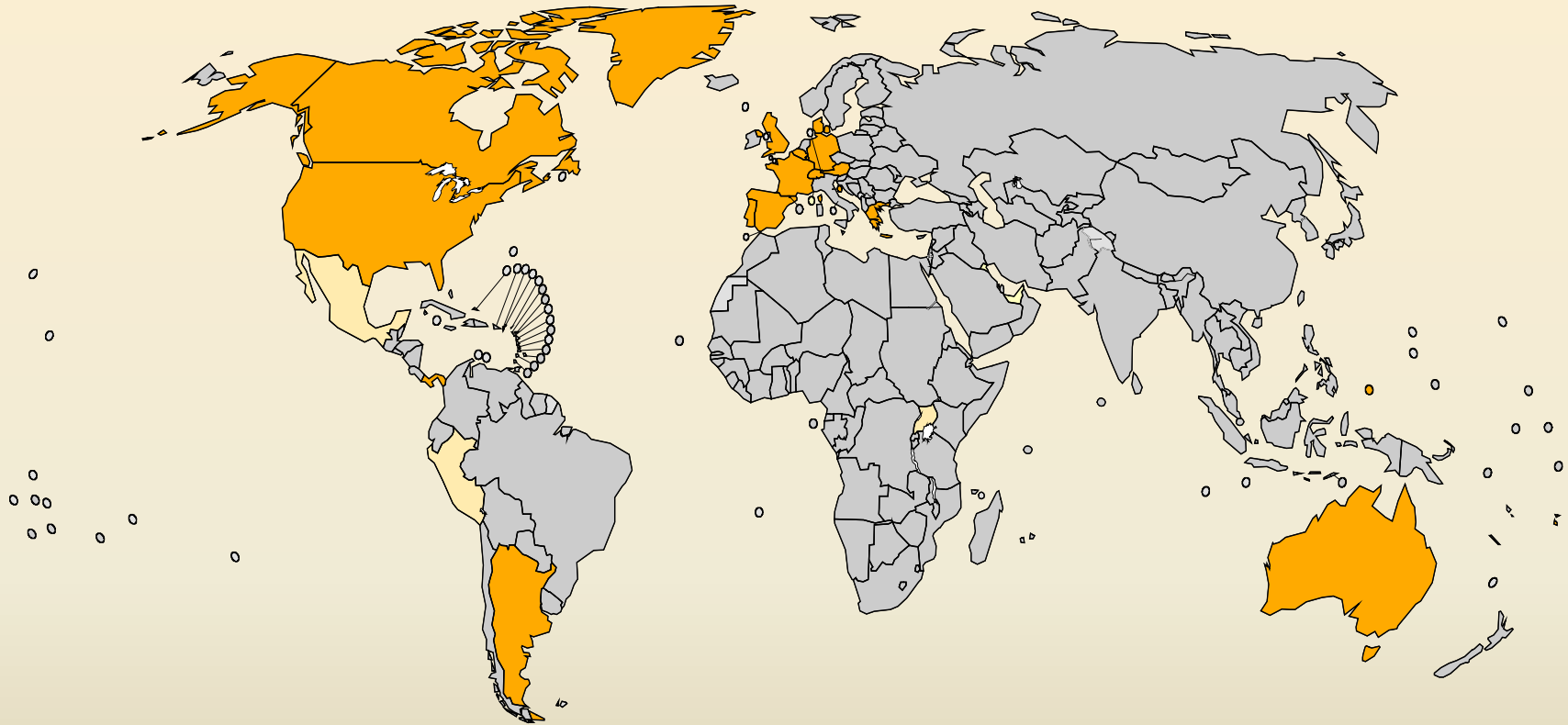
- HPV DNA genotipo
- Colposcopia e Biopsia



Screening

- Negli ultimi vent'anni, grazie ai programmi di screening, la mortalità per tumore dell'utero è diminuita di oltre il 50%, passando da 8,6 casi ogni 100 mila donne nel 1980 a 3,7 casi ogni 100 mila donne nel 2002
- La riduzione della mortalità è stata osservata soprattutto nelle donne più giovani, suggerendo indirettamente che buona parte di essa sia da attribuire alla diminuita mortalità per tumore della cervice uterina che insorge in età più precoce rispetto a quello del corpo dell'utero

Countries using HPV vaccine in national immunization schedule, 2008



Source: WHO/IVB database, 193 WHO Member States.
 Data as of July 2009
 Date of slide: 12 August 2009

- No (168 countries or 88%)
- no report received (3 countries or 2%)
- Yes (19 countries or 10%)
- Yes (Part of the country) (3 countries or 1%)

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2009. All rights reserved

Vaccino anti-HPV in Italia

PREVENZIONE DEL TUMORE
DEL COLLO DELL'UTERO

PIÙ PROTETTA CON IL VACCINO

*Campagna di vaccinazione
contro il Papilloma virus (HPV).*

vaccinazione
contro l'HPV



**UN ^{nuovo} VACCINO
PER LA VITA**

IL VACCINO ANTI-HPV PER LA PREVENZIONE
DEL CANCRO DEL COLLO DELL'UTERO

gratuito per le donne nel
12°/15°/18°/25° anno di età

REGIONE BASILICATA
PER INFORMAZIONI CHIAMA IL
NUMERO VERDE 800.29.20.20

3.500 casi all'anno in Italia

VACCINI HPV



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

Vaccini

Vaccini preventivi contro l'HPV

- **Gardasil (Sanofi Pasteur - MSD)**
 - Quadrivalente (HPV tipi 16/18/6/11)
 - Via i.m. in 3 dosi
 - Autorizzato per l'uso (FDA, EMEA), registrato in Italia
- **Cervarix (GlaxoSmithKline)**
 - Bivalente (HPV tipi 16/18)
 - Via i.m. in 3 dosi
 - Autorizzato per l'uso (EMEA), registrato in Italia

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

Aiuvante: alluminio idrossifosfatosolfato

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

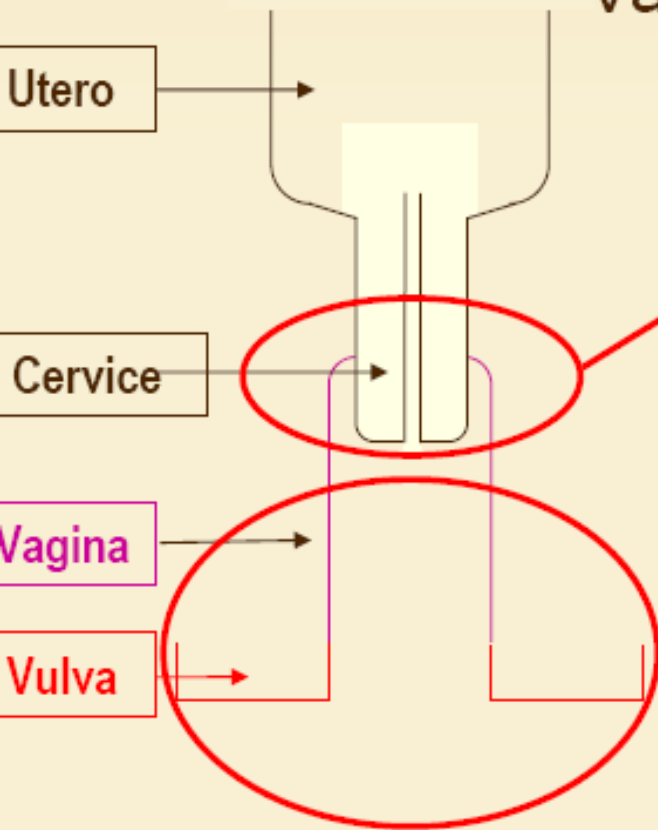
2. Roden R and Wu T-C. Preventative and therapeutic vaccines for cervical cancer. Expert Rev Vaccines. 2003;2:495-516.

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:



- **100% CIN 1-3**
- **100% AIS**

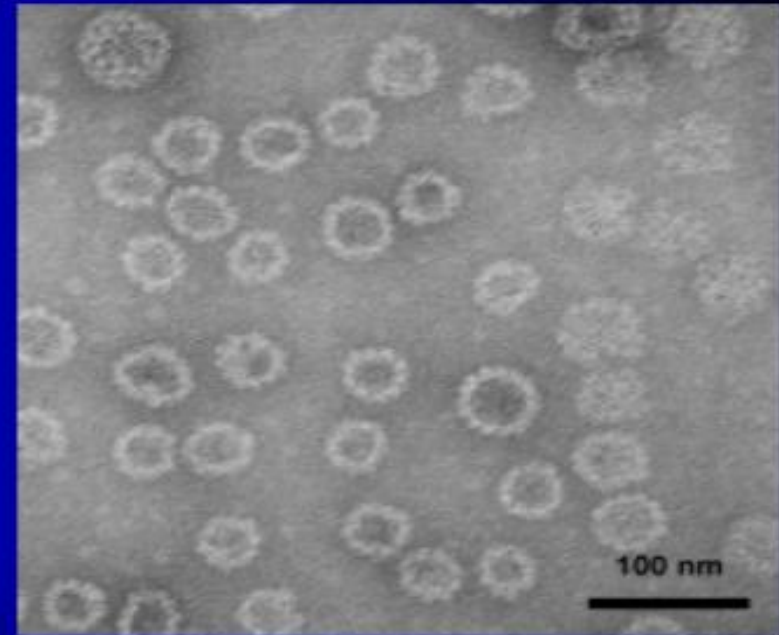
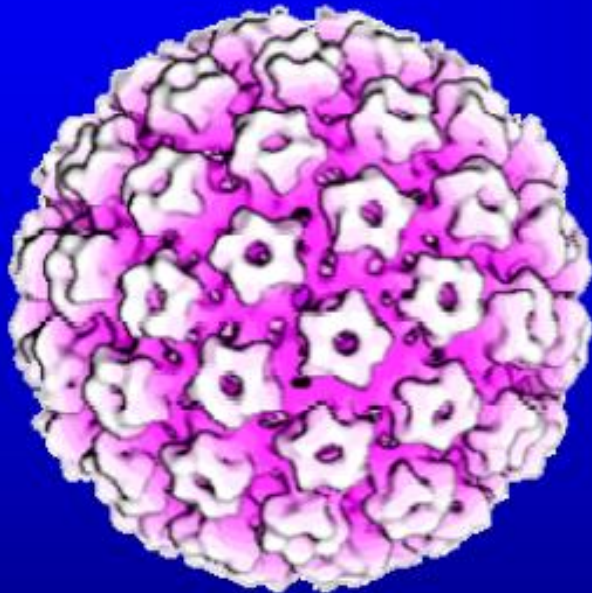
- **100% Condilomi genitali**
- **100% VIN 1-3**
- **100% VaIN 1-3**

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)

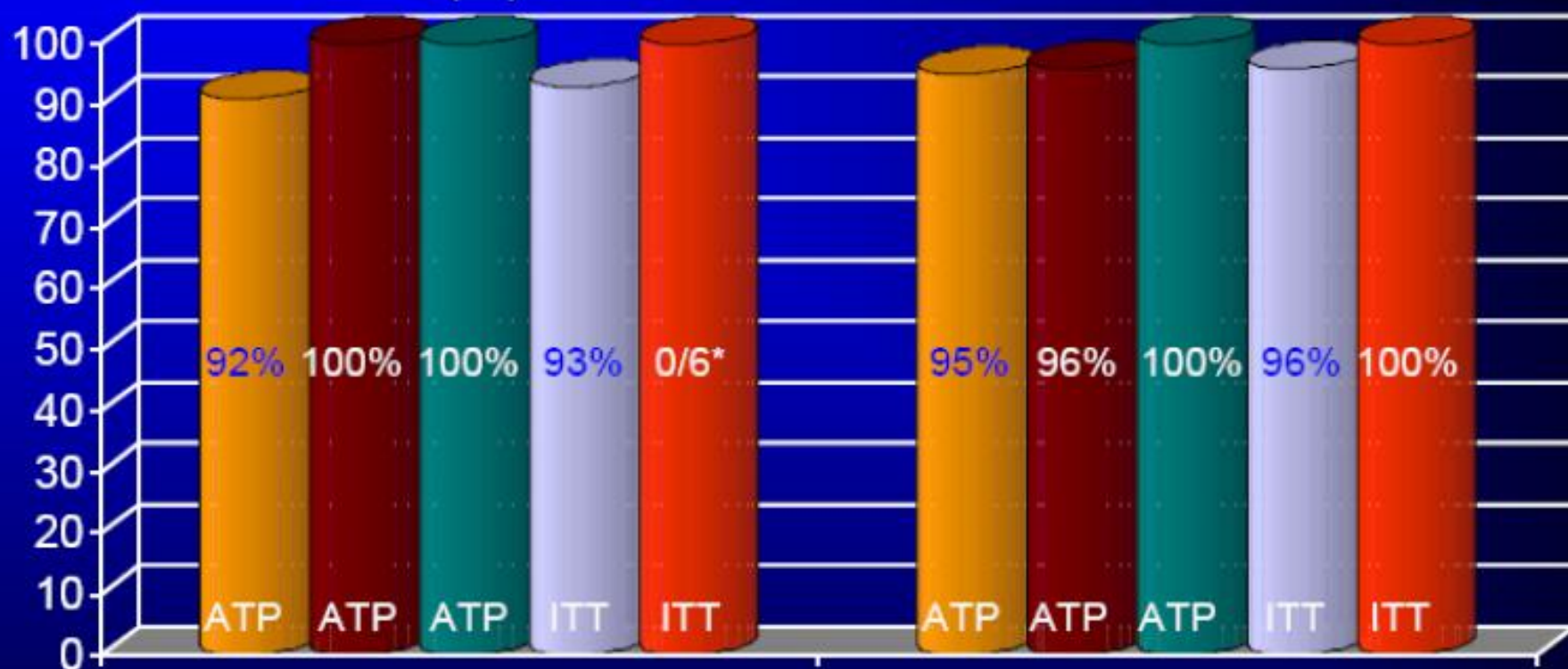


- Nuovo Adjuvante di GSK (AS04) Alluminio + MPL
- Iniezione intramuscolare
- 0, 1, 6 mesi
- Ragazze e donne ≥ 10 anni

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

HPV-16/18 associati

Efficacia del vaccino (%)



Initial efficacy study (001)

001 / 007 combined analysis

■ 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

Infezione da HPV nella popolazione HIV+

- Nei soggetti HIV positivi la prevalenza dell'infezione da HPV è decisamente più elevata rispetto alla popolazione HIV negativa (45-84% vs 27-30%)
- Neoplasie associate ad infezione da HPV (compresi tumore della cervice uterina, anale, penieno ed orofaringeo) hanno una maggior incidenza tra i pazienti HIV positivi rispetto alla popolazione generale

Chiao et al. CROI 2010

Infezione da HPV nella popolazione HIV+

- Nelle donne HIV positive la prevalenza di HPV-DNA a livello della cervice uterina è maggiore rispetto alle sieronegative, pur aggiustando il dato per l'età e abitudini sessuali
- Inoltre alcuni studi indicano che la persistenza dell'infezione da HPV aumenta tra le donne HIV+ rispetto ai controlli sani

Sun et al N Eng J Med, 1999

Cancro della cervice uterina nelle donne HIV+

- Dal 1993 i CDC (*Center for Disease Control*) di Atlanta inserirono il carcinoma invasivo della cervice uterina tra le patologie AIDS definenti
- Come per le donne sieronegative ruolo di fondamentale importanza è lo screening

Screening in HIV+

Problem	Patients	Procedure	Evidence of benefit	Screening interval	Additional comments
Breast cancer	Women 50-70 yrs	Mammography	↓ breast cancer mortality	1-3 years	
Cervical cancer	Sexually active women	Papanicolaou test	↓ cervical cancer mortality	1-3 years	Target age group should include at least the age range 30 to 59 years. Longer screening interval if prior screening tests repeatedly negative
Anal cancer	Homosexual men	Digital rectal exam ± Papanicolaou test	Unknown - advocated by some experts	1-3 years	If Pap test abnormal, anoscopy
Colorectal cancer	Persons 50-75 yrs	Fecal Occult Blood test	↓ colorectal cancer mortality	1-3 years	Benefit is marginal
Prostate cancer	Men >50 yrs	Digital rectal exam ± Prostate specific antigen (PSA)	Controversial	1-3 years	Pros: ↑ early diagnosis Cons: Overtreatment, no ↓ cancer-related mortality

(EACS guidelines for Prevention and Management of non-infectious Co-morbidities in HIV-2009)

Infezione da HPV nelle donne HIV+

- Non sembrano esserci differenze significative nella frequenza dei diversi genotipi di HPV (HR e LR) tra donne HIV neg ed HIV pos
- Diversi studi hanno dimostrato un aumentata prevalenza di coinfezione da parte di multipli genotipi di HPV nelle pazienti HIV positive. Il dato non correla con il numero di CD4, suggerendo che sia da riferirsi più probabilmente ad un aumentato numero di partners sessuali piuttosto che al grado di immunodepressione delle pazienti

Riva et al Clin Microbiol Infect 2007

- Di contro altri autori hanno evidenziato una correlazione significativa tra elevato numero di CD4+ T-cells e clearance di HPV

Minhee Kang et al poster at CROI 2010

Infezione da HPV e HAART

- Probabilità di regressione di anomalie citologiche (CIN) in pazienti con HAART stabile

Uberti-Foppa CROI 2003; Heard AIDS 2002

- L'avvento della HAART non ha ridotto l'incidenza dei tumori HPV correlati nei pazienti HIV+ (in alcuni casi è addirittura aumentata come per il carcinoma ano-rettale negli uomini); questo suggerirebbe che l'aumentata prevalenze di HPV non sia legata solamente al grado di immunodepressione

Palefsky et al. Curr Opin HIV-AIDS 2009

Women's Interagency HIV Study (WIHS) Dossier May 2010

This slide set summarizes key study characteristics and scientific contributions of the WIHS.

Prepared by:

WIHS Data Management and Analysis Center (WDMAC)

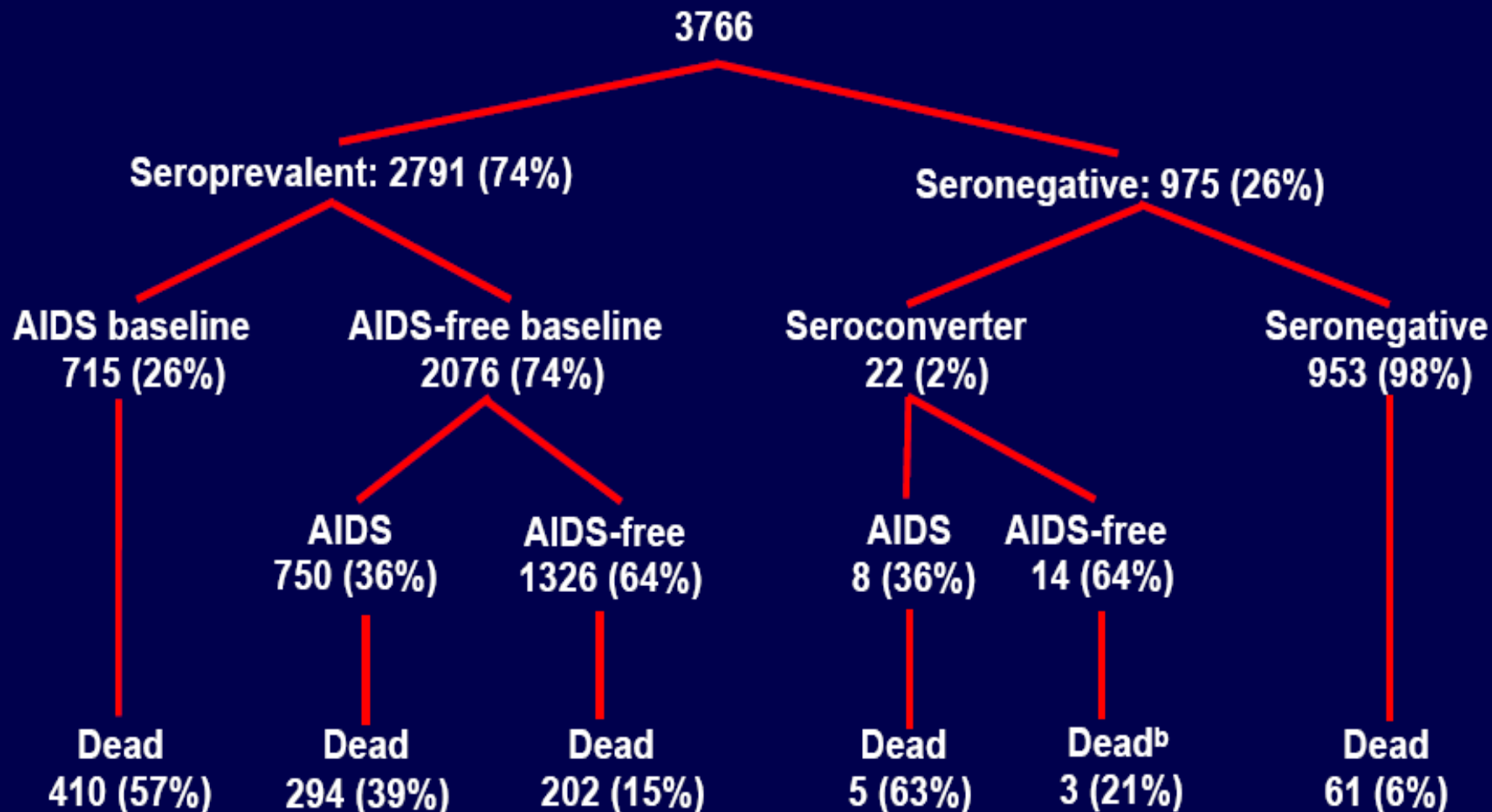
Phone: 410-614-1340 (955-7587 FAX)

email: wdmac@jhsph.edu

web: <http://statepiaps.jhsph.edu/wihs>



WIHS Cohort^a



^a HIV & AIDS status as of the end of visit 30 (9/30/09). Deaths through 12/31/07 via NDI, and through 9/30/09 via other reports.

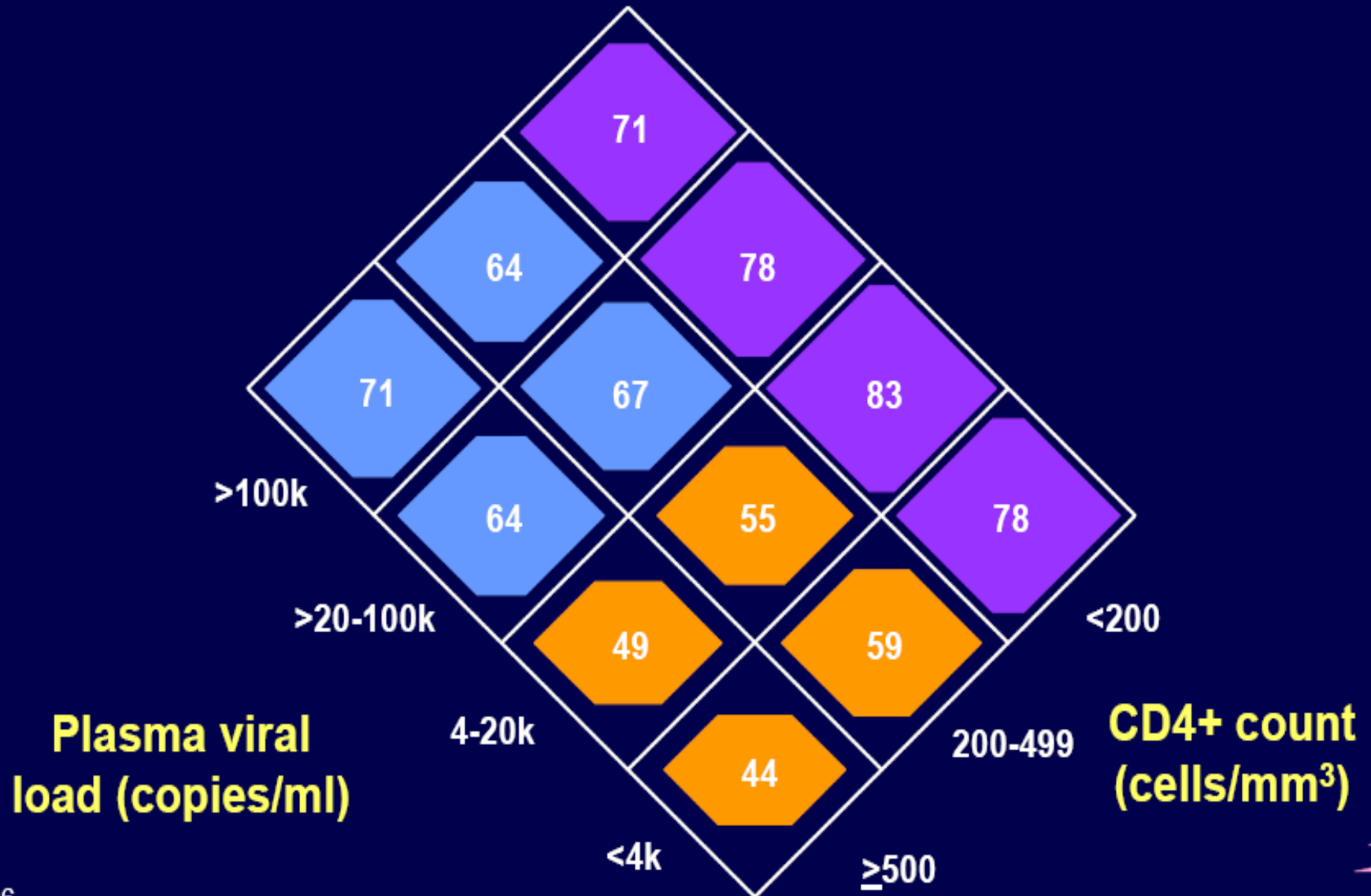
^b One seroconverter found at death.



HPV Prevalence in 1483 HIV-positive Women

(Palefsky, Minkoff, . . . , Burk, *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:226-36)

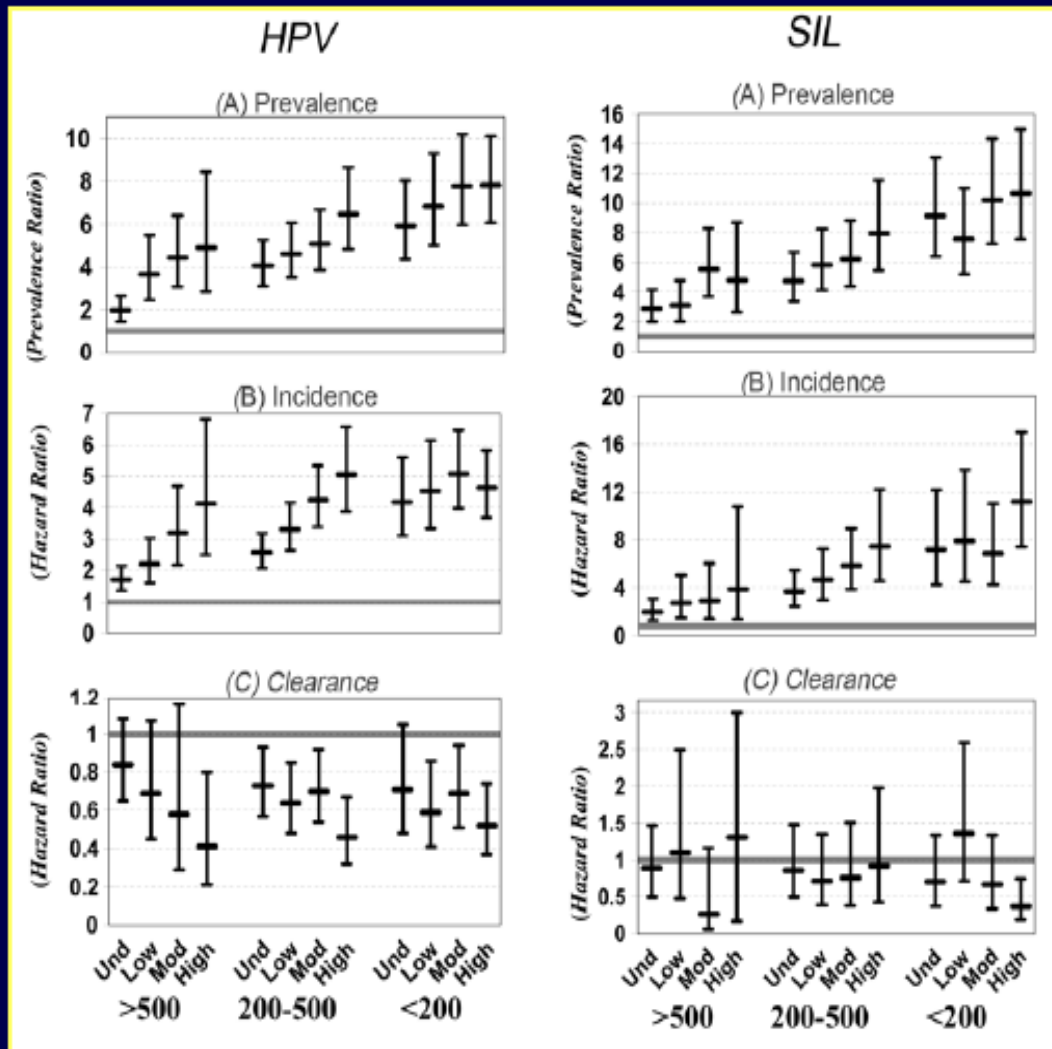
(Li, Buechner, . . . , Muñoz, *Am Statist* 2003; 57:193-236)



Prevalence, Incidence and Persistence of HPV and Squamous Intraepithelial Lesions by CD4 and HIV RNA

(Strickler, Burk, . . . , Palefsky, *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:577-586)

Odds Ratio



CD4+/HIV RNA Strata



Factors Associated with Incident HPV

(Watts, Fazari, . . . , Strickler, *JID* 2005; 191:1129-1139)

Factor	Adjusted Odds Ratio
# of current male partners (Reference = No partners)	
One	1.31 (1.14-1.50)
More than one	1.59 (1.35-1.88)
Current smoking (Reference = No Smoking)	1.96 (1.75-2.20)
HIV / CD4+ cell count (Reference = HIV-negative)	
HIV+ and CD4+ > 500 cells/mm ³	2.12 (1.73-2.60)
HIV+ and 500 ≥ CD4+ > 200 cells/mm ³	3.61 (3.01-4.32)
HIV+ and CD4+ ≤ 200 cells/mm ³	5.19 (4.30-6.26)
Vaginal Gram stain (Reference = Normal)	
Intermediate	1.23 (1.07-1.41)
Bacterial vaginosis	1.41 (1.25-1.59)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	1.36 (1.14-1.62)



Effective HAART Use and HPV Infection

(Minkoff, Zhong, . . . , Strickler, *JID* 2010; 201:681-690)

Outcome, Effectiveness	Any HPV		Oncogenic HPV	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Prevalence				
Effective vs. pre-HAART	0.72 (0.60-0.87)	<.001	0.71 (0.50-1.02)	.06
Ineffective vs. pre-HAART	0.89 (0.77-1.03)	.13	0.79 (0.62-1.01)	.06
Effective vs. ineffective	0.81 (0.65-1.01)	.06	0.90 (0.60-1.35)	.61
Incidence				
Effective vs. pre-HAART	0.64 (0.46-0.88)	.006	0.62 (0.38-1.02)	.06
Ineffective vs. pre-HAART	1.00 (0.78-1.29)	.98	0.92 (0.64-1.34)	.68
Effective vs. ineffective	0.63 (0.44-0.92)	.02	0.67 (0.38-1.19)	.17
Clearance				
Effective vs. pre-HAART	1.16 (0.88-1.52)	.30	-- ^a	-- ^a
Ineffective vs. pre-HAART	1.12 (0.89-1.41)	.34	-- ^a	-- ^a
Effective vs. ineffective	1.03 (0.75-1.42)	.84	-- ^a	-- ^a

^a No results were obtained because of nonconvergence of the statistical model.



Effective HAART Use and SIL

(Minkoff, Zhong, . . . , Strickler, *JID* 2010; 201:681-690)

Outcome, Effectiveness	Any HPV		Oncogenic HPV	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Prevalence				
Effective vs. pre-HAART	0.45 (0.25-0.80)	.007	0.47 (0.19-1.16)	.10
Ineffective vs. pre-HAART	0.93 (0.55-1.58)	.79	0.80 (0.42-1.51)	.48
Effective vs. ineffective	0.48 (0.23-1.01)	.05	0.59 (0.21-1.71)	.33
Incidence				
Effective vs. pre-HAART	0.71 (0.37-1.36)	.30	0.75 (0.30-1.85)	.53
Ineffective vs. pre-HAART	0.44 (0.21-0.94)	.03	0.48 (0.18-1.25)	.13
Effective vs. ineffective	1.61 (0.65-3.95)	.30	1.56 (0.47-5.21)	.47
Clearance				
Effective vs. pre-HAART	2.48 (1.10-5.61)	.03	1.21 (0.42-3.49)	.72
Ineffective vs. pre-HAART	1.26 (0.53-2.99)	.60	0.55 (0.24-1.27)	.16
Effective vs. ineffective	1.97 (0.70-5.53)	.20	2.20 (0.62-7.73)	.22

